

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

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

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

4 (45)/2014

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Spitalul Clinic Republican

CHIȘINĂU 2014

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țibîrnă, prof., academician AȘ, Moldova

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician AȘ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., academician AȘ, Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiadi, prof., academician AȘ, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., academician AȘ, Moldova

Teodor Furdui, prof., academician AȘ, Moldova

Gheorghe Paladi, prof., academician AȘ, Moldova

Diomid Gherman, prof., academician AȘ, Moldova

Eva Gudumac, prof., academician AȘ, Moldova

Mihai Popovici, prof., academician AȘ, Moldova

Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova

Eremia Zota, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova

Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova

Constantin Ețco, doctor habilitat prof., Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AȘ, Moldova

Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AȘ, Moldova

Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova

Andrei Usatii, doctor în medicină, conferențiar, Moldova

Mihail Davidov, prof., academician AȘMR, Moscova

Aliiev Mamed, prof., academician AȘMR, Moscova

Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AȘMR, Moscova

Alexandru Paces, prof., membr. coresp. AȘMR, Moscova

Eugen Cioinzonov, prof., academician AȘMR, Tomsk

Igori Șepotin, doctor habilitat, prof., Kiev

Nicolai Brico, prof., academician AȘMR, Moscova

Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof., Odesa, Ucraina

Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda

Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România

Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Grigore Băciuț, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România

Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iași, România

Valentina Stratan, doctor în biologie, conferențiar cercetător, Moldova

Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova

Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof., Moldova

Anatol Cernii, doctor habilitat, prof., Moldova

Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Spânu, 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

Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferențiar, Moldova

Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor, Moldova

Leonid Chișlaru, doctor în medicină, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

COPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анестиади Василе, академик АН, проф., Молдова
Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова

Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова

Герман Диомид, академик АН, проф., Молдова

Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова

Попович Михай, академик АН, проф., Молдова

Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Зота Еремия, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова

Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Гикавий Виктор, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Усатый Андрей, к.м.н., Молдова

Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия

Пачес Александр, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия

Чойнзонов Евгений, академик РАМН, проф., Томск, Россия

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина

Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия

Простомолотов Валерий, д.м.н., проф., Одесса, Украина

Роберт Пиет ванн Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния

Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния

Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния

Форна Норина Консуэла, профессор, др., Иашь, Румыния

Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова

Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова

Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

Ботнару Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова

Чёрный Анатолий, д.м.н., проф., Молдова

Гросу 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

Чокану Михай, д.м.н., Молдова

Чобану Георгий, д.м.н., проф., Молдова

Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EDITORIAL BOARD

Vasile Anestiadi, prof., ASci academician, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova

Teodor 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 Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Victor Ghicavâi, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Andrei Usatâi, MD, CMSci, Moldova

Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician, Moscow

Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician, Moscow

Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow

Alecsandr Paces, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow

Choynzonov Evgheniy, prof., RAMSci academician, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain

Nikolai Briko, academician PAMSci, prof., Moscow, Russia

Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci Odesa, Ukrain

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda

Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania

Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania

Grigore Băciuț, prof. Cluj-Napoca, Romania

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania

Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iași, Romania

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Anatol Cernâi, prof., MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova

Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Leonid Chișlaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnarutcaia, researcher, intern, Moldova

CUPRINS

DATE IMPORTANTE

- Gheorghe Manolache.** Jubileul chirurgiei cardiovasculare din Republica Moldova. **Манолаке Георге.** Юбилей кардиоваскулярной хирургии Республики Молдова. **Gheorghe Manolache.** Jubilee of cardiac surgery in Republic of Moldova. 13

STUDII ȘI SINTEZE

- Vasile Anestiadis, Andrei Munteanu.** Angiogeneza plăcilor aterosclerotice la pacienții cu sindrom metabolic. **Анестиадис Василий, Мунтяну Андрей.** Ангиогенез атеросклеротических бляшек у пациентов с метаболическим синдромом. **Vasile Anestiadis, Andrei Munteanu.** Angiogenesis of atherosclerotic plaques in patients with metabolic syndrome. 21
- Vitalie Moscalu, Aureliu Bătrânaș, Gheorghe Manolache, Vladislav Morozan, Sergiu Barnaciuc, Vitalie V. Moscalu, Ion Eșanu, Nelea Ghicavii, Iurie Guzgan.** Principiile fiziologice în corecția reconstructivă a valvulopatiilor aortice. **Москалу Виталий, Батрынаș Аурелиу, Манолаке Георге, Морозан Владислав, Барначиук Сергей, Москалу Виталий, Ешану Ион, Гикавий Нэля, Гузган Юрий.** Физиологические принципы в реконструктивной коррекции пороков аортального клапана. **Vitalie Moscalu, Aureliu Bătrânaș, Gheorghe Manolache, Vladislav Morozan, Sergiu Barnaciuc, Vitalie V. Moscalu, Ion Eșanu, Nelea Ghicavii, Iurie Guzgan.** Physiological principles of reconstructive correction in aortic valvulopathies. 30
- Eduard Cheptanaru, Liviu Maniuc, Oleg Repin, Vasile Corcea, Iona Cucu, Oxana Malîga, Dumitru Frunze, Vitalie Moscalu.** Rezultate precoce postoperatorii după îngustarea arterei pulmonare. **Кептанару Эдуард, Манюк Ливиу, Репин Олег, Корчя Васлий, Куку Илона, Малыга Оксана, Фрунзе Думитру, Москалу Виталие.** Ранние послеоперативные результаты после сужения легочной артерии. **Eduard Cheptanaru, Liviu Maniuc, Oleg Repin, Vasile Corcea, Iona Cucu, Oxana Malîga, Dumitru Frunze, Vitalie Moscalu.** Early postoperative results after pulmonary artery constriction. 35
- Liliana Simionov.** Impactul tratamentului cu nebivolol asupra markerilor stresului oxidativ și statutului antioxidant la pacienții supuși intervenției coronariene percutane cu implant de stent. **Симионов Лилиана.** Воздействие лечения небивололом на маркеры окислительного стресса и антиоксидантного статуса у пациентов, подвергающихся чрескожной коронаропластике с имплантацией стента. **Liliana Simionov.** The impact of treatment with nebivolol on oxidative stress markers and antioxidant status in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation. 40
- Carolina Dumanschi, Liliana Simionov.** Efectul statinelor asupra oxidului nitric în perioada precoce și tardivă după angioplastia coronariană. **Думански Каролина, Симионов Лилиана.** Эффект статинов на окись азота в ранние или поздние периоды после коронарной ангиопластики. **Carolina Dumanschi, Liliana Simionov.** Effect of statins on nitric oxide in early and late period following coronary angioplasty. 44
- Oleg Repin, Liviu Maniuc, Vasile Corcea, Eduard Cheptanaru, Panfilii Strîmbopol, Dumitru Frunze, Oxana Malîga.** Stenoza aortică supralvulară congenitală: Rezultatele tratamentului chirurgical. **Репин Олег, Манюк Ливиу, Корчя Василе, Кептанару Эдуард, Стрымбопол Панфилий, Фрунзе Думитру.** Врожденный надклапанный стеноз аорты: Результаты хирургического лечения. **Oleg Repin, Liviu Maniuc, Vasile Corcea, Eduard Cheptanaru, Panfilii Strîmbopol, Dumitru Frunze, Oxana Malîga.** Congenital supralvular aortic stenosis: Surgical outcomes. 49

- Eugeniu Vârlan, Liviu Maniuc, Iurie Guzman, Pavel Borș, Dumitru Tîrîța, Aureliu Batrînac.* Strategia reducerii utilizării componentelor sanguine în chirurgia cardiacă cu circulația extracorporală la copiii cu greutatea mică de 10 kg. 55
- Вырлан Еужениу, Манюк Ливиу, Гузган Юрий, Борш Павел, Тырыца Думитру, Батрынак Аурелиу.* Стратегия по сокращению использования компонентов крови в кардиохирургии с искусственным кровообращением у детей с массой тела менее 10 кг.
- Eugeniu Vârlan, Liviu Maniuc, Iurie Guzman, Pavel Borș, Dumitru Tîrîța, Aureliu Batrînac.* Strategy to minimize the usage of blood during cardiopulmonary bypass in kids weighing less than 10 kg.
- Gheorghe Manolache, Vitalie Moscalu, Sergiu Barnaciuc, Vladislav Morozan, Grigorie Țurcanu, Vitalie V. Moscalu, Olga Cușnir, Iurie Guzman, Nelea Ghicavîi, Aureliu Batrînac.* Diagnosticul și tratamentul chirurgical al tumorilor cardiace. 61
- Манолаке Георге, Москалу Виталий, Барначюк Сергей, Морозан Владислав, Цуркану Григоре, Москалу Виталий Țurcanu, Vitalie V. Moscalu, Olga Cușnir, Iurie Guzman, Nelea Ghicavîi, Aureliu Batrînac.* Диагностика и хирургическое лечение опухолей сердца.
- Gheorghe Manolache, Vitalie Moscalu, Sergiu Barnaciuc, Vladislav Morozan, Grigorie Țurcanu, Vitalie V. Moscalu, Olga Cușnir, Iurie Guzman, Nelea Ghicavîi, Aureliu Batrînac.* Diagnostics and surgical treatment of cardiac tumors.
- Doriana Cojocaru.* Sindrom de disfuncție multiplă de organ (MODS) declanșat de sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) de origine primară. 65
- Кожокару Дориана.* Синдром полиорганной дисфункции (СПОД) спровоцированный острым респираторным дистресс синдромом первичного происхождения.
- Doriana Cojocaru.* Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) triggered by acute respiratory distress syndrome (ARDS) primary origin.
- Victor Cojocaru, Viorica Coșpormac, Doriana Cojocaru.* Sindromul disfuncției multiple de organe în contextul distrofiilor hepatice acute a gravidelor. 70
- Кожокару Виктор, Кошпормак Виорика, Кожокару Дориана.* Синдром полиорганной недостаточности в контексте острой дистрофии печени беременных женщин.
- Victor Cojocaru, Viorica Coșpormac, Doriana Cojocaru.* Multiple organ dysfunction syndrome in the context of acute liver dystrophy of pregnant women.
- Aurel Bodiu, Inga Cușnir, Eduard Eftodiev.* Rezultatele tratamentului chirurgical prin aplicarea fuziunii intervertebrale transforaminale în cadrul sindromului de eșec al chirurgiei lombare. 77
- Бодю Аурел, Кушнир Инга, Ефтодиев Едуард.* Результаты хирургического лечения больных с постдискэктомическим синдромом с использованием трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза (TLIF).
- Aurel Bodiu, Inga Cușnir, Eduard Eftodiev.* Results of repeated surgical treatment in failed back surgery using transforaminal lumbar interbody fusion.
- Aurel Bodiu, Inga Cușnir, Eduard Eftodiev.* Diagnosticul și tratamentul operator al pacienților cu sindrom de eșec al chirurgiei lombare cauzat de recidiva de hernie discală ipsilaterală. 81
- Бодю Аурел, Кушнир Инга, Ефтодиев Едуард.* Тактика хирургического лечения рецидивов грыж межпозвоноковых дисков на поясничном уровне.
- Aurel Bodiu, Inga Cușnir, Eduard Eftodiev.* Diagnostic and operative treatment of recurrent lumbar disc herniation in failed back surgery syndrome.
- Alexandru Toma, Nicolae Gladun, Ion Balica, Igor Maxim, Sergiu Ungureanu, Teofil Iusco, Sergiu Rusu, Vladimir Sîli, Grigore Țara, Tatiana Toma, Ion Florea.* Diverticuli esofagiени. Management contemporan. 87
- Тома Александру, Гладун Николай, Балика Ион, Максим Игорь, Унгуриану Сержиу, Иуско Теофил, Русу Сержиу, Сьли Владимир, Цара Григорий, Тома Татияна, Флоря Ион.* Дивертикулы пищевода. Современный менеджмент.
- Alexandru Toma, Nicolae Gladun, Ion Balica, Igor Maxim, Sergiu Ungureanu, Teofil Iusco, Sergiu Rusu, Vladimir Sîli, Grigore Țara, Tatiana Toma, Ion Florea.* Esophageal diverticula. The contemporary management.

- Sergiu Ungureanu.** Esofagul Barrett – managementul contemporan. **Унгуряну Серджиу.** Современный подход в лечении пищевода Барретта. **Sergiu Ungureanu.** Contemporary management of Barrett 's esophagus. 90
- Nicolae Gladun, Sergiu Ungureanu, Alexei Vascan, Serghei Grati.** Tratatamentul herniilor inghinale printr-un singur port prin metoda laparoscopică total extraperitoneală (*LESS-TEP Single Port*). **Гладун Николай, Унгуряну Сергей, Васкан Алексей, Грати Сергей.** Хирургическое лечение паховой грыжи через умбиликальный монодоступ тотально-экстраперитонеальной видеолaparоскопической методикой (*LESS-TEP Single Port*). **Nicolae Gladun, Sergiu Ungureanu, Alexei Vascan, Serghei Grati.** Surgical treatment of inguinal hernia by transumbilical total extraperitoneal videolaparoscopic monoaccess approach (*LESS-TEP Single Port*). 97
- Igor Maxim, Veronica Gonța, Elena Mornealo.** Diagnosticul citologic preoperator verigă primară în aprecierea conduitei terapeutice în patologia nodulară tiroidiană. **Максим Игорь, Гонца Вероника, Морняло Елена.** Предоперационное цитологическое исследование при оценке лечебной тактики в узловой патологии щитовидной железы. **Igor Maxim, Veronica Gonța, Elena Mornealo.** Preoperative cytological diagnosis in assessing therapeutic management links in nodular thyroid pathology. 102
- Roman Bodrug, Angela Peltec, Inga Bodrug, Renata Zgircu.** Extracția endoscopică a trichobezoarului gigantic. **Бодруг Роман, Пелтек Анжела, Бодруг Инга, Згирку Рената.** Эндоскопическое удаление гигантского трихобезуара. **Roman Bodrug, Angela Peltec, Inga Bodrug, Renata Zgircu.** Endoscopically extraction of gigantic trichobezoar. 106
- Angela Peltec, Andrian Hotineanu, Vlad Brașoveanu, Grigorii Ivancov, Natalia Taran, Elena Moraru, Victor Cojocari, Andrei Munteanu, Vladimir Hotineanu.** Cum stenoza hepatică non-alcoolică a grefei influențează securitatea donatorului după transplant hepatic de la donator viu. **Пелтек Анжела, Хотиняну Андриан, Брашовяну Влад, Иванков Григорий, Таран Наталья, Морару Елена, Кожокаръ Виктор, Мунтяну Андрей, Хотиняну Владимир.** Как неалкогольный стеатоз печени влияет на безопасность донора после пересадки печени живого донора. **Angela Peltec, Andrian Hotineanu, Vlad Brașoveanu, Grigorii Ivancov, Natalia Taran, Elena Moraru, Victor Cojocari, Andrei Munteanu, Vladimir Hotineanu.** How non-alcoholic steatosis influence the security of graft after living donor liver transplantation. 110
- Anatolie Pancenco, Elena Tintiuc.** Rezultatele studiului satisfacției pacienților ca indicatori determinanți ai calității serviciilor stomatologice prestate populației. **Панченко Анатолий, Тинтюк Елена.** Результаты исследования удовлетворенности пациентов – показатель качества оказания стоматологической помощи населению. **Anatolie Pancenco, Elena Tintiuc.** The study results determining the satisfaction of the patients as important indicators of the quality of the dental healthcare provided to the population. 116
- Aglaia Lobcenco, Nicolae Frunze.** Unele apreciative privind aplicarea combinată a soluției de Normatin 0,5% și Bestoxol 4% pentru tratamentul bolnavilor de glaucom cu unghi deschis. **Лобченко Аглия, Фрунзе Николай.** Результаты комбинированного применения 0,5% раствора Норматина и 4% раствора Бестоксола в лечении больных открытоугольной глаукомой. **Aglaia Lobcenco, Nicolae Frunze.** Evaluation of Normatin 0,5% in combination with Bestoxol 4% application in treatment of patients with open-angle glaucoma. 120
- Aglaia Lobcenco, Vera Lupașco, Nicolae Frunze.** Drenajul „Glautex” în chirurgia glaucomului neovascular și recidivant. **Лобченко Аглия, Вера Лупашку, Фрунзе Николай.** Применение дренажа “Glautex” в хирургии неоваскулярной и рецидивирующей глаукомы. **Aglaia Lobcenco, Vera Lupașco, Nicolae Frunze.** Glautex drainage surgery in neovascular and recurrent glaucoma. 123

- Oxana Sârbu.** Eficacitatea utilizării leflunomidei în tratamentul de fond al spondiloartritei anchilozante la femei. **Сырбу Оксана.** Эффективность использования Лефлуномида в базисном лечении анкилозирующего спондилоартрита. **Oxana Sârbu.** Efficiency of Leflunomide during basic treatment in ankylosing spondylitis. 125
- Nadejda Ganea, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Victor Cazac, Serghei Popa.** Studiul comparativ al expresiei osteoporozei la pacienții cu artrită reumatoidă. **Ганя Надежда, Гронна Лиана, Руссу Еужениу, Казак Виктор, Пона Сергей.** Сравнительное исследование экспрессии остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом. **Nadejda Ganea, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Victor Cazac, Serghei Popa.** The comparative study of expression of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. 128
- Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Rodica Pascal, Oxana Sârbu, Maria Potinga.** Guta la femei – particularitățile clinico-diagnostice. **Ротару Лариса, Гронна Лиана, Паскал Родика, Сырбу Оксана, Потинга Мария.** Подагра у женщин – клинические и диагностические особенности. **Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Rodica Pascal, Oxana Sârbu, Maria Potinga.** Gout in women - clinical and diagnostic particularities. 131
- Svetlana Agachi, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Oxana Bujor, Rodica Usafii, Lilia Taran.** Dependența evoluției sclerodermiei sistemice de vârsta pacientului. **Агаки Светлана, Гронна Лиана, Ротару Лариса, Бужор Оксана, Усатый Родика, Таран Лилия.** Зависимость течения системной склеродермии от возраста больного. **Svetlana Agachi, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Oxana Bujor, Rodica Usafii, Lilia Taran.** The dependence of the evolution of systemic scleroderma on the age of the patient. 138
- Nadejda Ganea, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Victor Cazac, Serghei Popa.** Studiul vitaminei D la pacienții cu artrită reumatoidă. **Ганя Надежда, Гронна Лиана, Руссу Еужениу, Казак Виктор, Пона Сергей.** Исследование витамина D у пациентов с ревматоидным артритом. **Nadejda Ganea, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Victor Cazac, Serghei Popa.** The study of vitamin D in patients with rheumatoid arthritis. 141
- Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Oxana Bujor, Rodica Usafii.** Eficacitatea tratamentului local cu Ung. Viprosal V la pacienții cu patologia osteoarticulară. **Гронна Лиана, Агаки Светлана, Бужор Оксана, Усатый Родика.** Эффективность мази Випросал В у пациентов с костно-суставной патологией. **Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Oxana Bujor, Rodica Usafii.** Efficacy in pain relief with ointment Viprosal V, in patients with osteoarticular pathology. 143
- Andrei Bradu, Andrei Galescu, Andrei Oprea, Emil Ceban.** ESWL la etapa actuală: indicații, rezultate, eficacitate, complicații. **Браду Андрей, Галеску Андрей, Опря Андрей, Чебан Емил.** Ударно-волновая терапия на современном этапе: показания, результаты, эффективность и осложнения. **Andrei Bradu, Andrei Galescu, Andrei Oprea, Emil Ceban.** ESWL nowadays: indications, results, efficacy, complications. 145
- Adrian Tănase, Petru Cepoia.** Patomorfoza insuficienței renale acute: experiența de 30 de ani. **Тэнасе Адриан, Чепоида Петру.** Патоморфоз острой почечной недостаточности: опыт 30 лет лечения. **Adrian Tănase, Petru Cepoia.** Pathomorphosis of the acute kidney failure: the 30 years' experience. 149
- Adrian Tănase, Igor Codreanu, Sergiu Gaibu.** Relansarea transplantului renal în Republica Moldova. **Тэнасе Адриан, Кодряну Игорь, Гайбу Серджиу.** Возобновление операций по пересадке почки в Республике Молдова. **Adrian Tănase, Igor Codreanu, Sergiu Gaibu.** Reviving renal transplantation in Republic of Moldova. 152
- Pavel Banov, Emil Ceban, Adrian Tănase, Andrei Galescu, Dorin Tănase.** Rezultatele utilizării preparatului TUTUKON în practica urologică. **Банов Павел, Чебан Емил, Тэнасе Адриан, Галеску Андрей, Тэнасе Дорин.** Результаты применения препарата TUTUKON в урологической практике. **Pavel Banov, Emil Ceban, Adrian Tănase, Andrei Galescu, Dorin Tănase.** The results of using TUTUKON remedy in urological practice. 154

REFERATE GENERALE

- Liliana Cotorobai, Aureliu Batrânac.** Fibrilația atrială după intervenția chirurgicală pe cord. **Которобай Лиана, Батрынак Аурелиу.** Послеоперационная мерцательная аритмия в кардиохирургии. **Liliana Cotorobai, Aureliu Batrânac.** Atrial fibrillation after cardiac surgery. 159
- Iurie Guzgan, Vitalie Moscalu, Gheorghe Manolache, Eugen Vârlan, Grigore Țurcan, Aureliu Batrânac.** Temperatura optimală în operațiile cu circulație extracorporală și protecția cerebrală (Revista literaturii). **Гузган Юрий, Москалу Виталий, Манолаке Георге, Вырлан Еужен, Цуркан Григорий, Батрынак Аурел.** Оптимальная температура в операциях с искусственным кровообращением и защита головного мозга (Обзор литературы). **Iurie Guzgan, Vitalie Moscalu, Gheorghe Manolache, Eugen Vârlan, Grigore Țurcan, Aureliu Batrânac.** Optimal temperature in operations with cardiopulmonary bypass and cerebral protection (Review). 165
- Olga Cușnir, Anatolie Țîmbalari, Gheorghe Manolache.** Conduita gravidelor cu vicii cardiace dobândite. **Кушнир Ольга, Цымбаларь Анатолий, Манолаке Георге.** Ведение беременных женщин с приобретенными пороками сердца. **Olga Cușnir, Anatolie Țîmbalari, Gheorghe Manolache.** The conduct of pregnant women with acquired heart defects. 170
- Alexandru Botizatu.** Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) la copii după chirurgia cardiacă. **Ботизату Александру.** СПОД у детей после кардиохирургического вмешательства. **Alexandru Botizatu.** MODS in children after cardiac surgery. 177
- Mihail Borș.** Concepte noi în managementul hemodinamic al sindromului disfuncției multiple de organe de origine septică (Revista literaturii). **Борш Михаил.** Новая концепция в гемодинамического менеджмента при синдроме полиорганной дисфункции при сепсисе (Обзор литературы). **Mihail Borș.** The new concept of hemodynamic management in multiple organ dysfunction syndrome of septic origin (Review). 181
- Aurel Bodi, Inga Cușnir, Eduard Eftodiev.** Ghidarea ultrasonografică în managementul durerii lombare (Revista literaturii). **Бодю Аурел, Кушнир Инга, Ефтодиев Эдуард.** Лечение боли в спине под ультразвуковым контролем (Обзор литературы). **Aurel Bodi, Inga Cușnir, Eduard Eftodiev.** Ultrasound guidance in the management of back pain (Review). 184
- Sergiu Ungureanu.** Joncțiunea eso-gastrică – entitate anatomico-funcțională distinctă. **Унгуряну Серджиу.** Пищеводно-желудочный переход – отдельное анатомо-функциональное образование. **Sergiu Ungureanu.** Esogastric junction – a distinct anatomofunctional entity. 190
- Lorina Vudu.** Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticului și terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii). **Вуду Лорина.** Современные представления о клинической картине, диагностике и лечению гипотиреоза (Обзор литературы). **Lorina Vudu.** Modern aspects of clinical picture, diagnosis and therapy of hypothyroidism (Literature review). 197
- Vlada-Tatiana Dumbrava, Victoria Babițchi, Ina Romanciuc.** Cancerul hepatic. **Думбрава Влада-Татияна, Бабицки Виктория, Романчук Инна.** Рак печени. **Vlada-Tatiana Dumbrava, Victoria Babițchi, Ina Romanciuc.** Liver cancer. 205
- Dumitru Tintiuc, Anatol Negară, Tudor Grejdian, Leonid Margine, Natalia Blaga-Lesnic, Felicia Lupașcu-Volontir, Gabriela Șoric.** Factorii determinanți – ce contribuie la o speranță de viață longevivă printr-un mod de viață sănătos. **Тинтюк Думитру, Негарэ Анатол, Греждиян Тудор, Маржине Леонид, Блага-Лесник Наталья, Лупашку-Волонтир Фелиция, Габриела Шорик.** Определяющие факторы которые содействуют к увеличению продолжительности жизни при помощи здорового образа жизни. **Dumitru Tintiuc, Anatol Negară, Tudor Grejdian, Leonid Margine, Natalia Blaga-Lesnic, Felicia Lupașcu-Volontir, Gabriela Șoric.** The determinant factors that contribute to a longer life expectancy, through a healthy lifestyle. 212

- Liliana Groppa, Oxana Bujor, Iuliana Radu.** Afectarea sistemului osteoarticular și musculoscheletal în helmintiaze (Analiză bibliografică). **Гроппа Лиана, Бужор Оксана, Раду Юлиана.** Поражение osteoarticularной и костномышечной системы при гельминтозах. **Liliana Groppa, Oxana Bujor, Iuliana Radu.** Impairment of osteoarticular and musculoskeletal system in helminthiasis. 217
- Aliona Lesnic, Liliana Groppa, Nadejda Ganea.** Cercetările imagistice în osteoartroza mâinii. **Лесник Алёна, Гроппа Лиана, Ганя Надежда.** Методы визуализации для диагностической оценки остеоартроза кисти. **Aliona Lesnic, Liliana Groppa, Nadejda Ganea.** Imaging methods in diagnostic evaluation of the hand and finger osteoarthritis. 220
- Liliana Groppa, Aliona Lesnic, Nadejda Ganea, Larisa Rotaru.** Osteoartroza mâinii – unele aspecte etiopatogenetice. **Гроппа Лиана, Лесник Алёна, Ганя Надежда, Ротару Лариса.** Этиология и патогенез остеоартрита кисти и пальцев. **Liliana Groppa, Aliona Lesnic, Nadejda Ganea, Larisa Rotaru.** Etiology and pathogenesis of the hand and finger osteoarthritis. 224
- Pavel Banov.** Aspecte actuale ale etiopatogenei litiazei renale (Revista literaturii). **Банов Павел.** Современные аспекты этиопатогенеза мочекаменной болезни. (Обзор литературы). **Pavel Banov.** Current aspects of etiopathogenesis in nephrolithiasis (Literature review). 227
- Doriana Cojocar.** Semnificația clinică a saturației venoase centrale și a diferenței veno-arteriale a CO₂ (PCO₂ gap) (Revista literaturii). **Кожокару Дориана.** Клиническое значение центрального венозного насыщения кислородом (ScvO₂) и вено-артериальной разницы CO₂ (PCO₂ провал) (Обзор литературы). **Doriana Cojocar.** The clinical significance of central venous O₂ saturation (ScvO₂) and venous-to-arterial carbon dioxide difference (PCO₂ gap) (Review of literature). 236
- Andrei Grib, Vitalie Moscalu, Ion Popovici, Eugen Calenici, Aureliu Batrânac.** Angioplastia coronariană percutană vs. bypass-ul aortocoronarian în leziunile de trunchi comun coronarian stâng (Reviul literaturii). **Гриб Андрей, Москалу Виталий, Попович Иван, Каленич Евгений, Батрынак Аурел.** Чрескожная коронарная ангиопластика по сравнению с аорто-коронарным шунтированием при поражении ствола левой коронарной артерии (Обзор литературы). **Andrei Grib, Vitalie Moscalu, Ion Popovici, Eugen Calenici, Aureliu Batrânac.** Percutaneous coronary angioplasty vs. coronary artery bypass surgery in left main coronary artery disease (Review). 240

CAZURI CLINICE

- Aureliu Batrânac, Vitalie Moscalu, Sergiu Barnaciuc, Pavel Borș, Iurie Guzman, Gheorghe Manolache, Alexandru Mărgineanu, Eugen Vârlan.** Insuficiența mitrală, defect septal ventricular și anevrism al ventriculului stâng după traumatism toracic închis. Prezentare de caz (Revista literaturii). **Батрынас Аурелиу, Москалу Виталие, Барначюк Серджиу, Борш Павел, Гузган Юрий, Манолаке Георге, Маржиняну Александру, Вырлан Еужен.** Митральная недостаточность, дефект межжелудочковой перегородки и аневризма левого желудочка после закрытой грудной травмы. Клинический случай (Обзор литературы). **Aureliu Batrânac, Vitalie Moscalu, Sergiu Barnaciuc, Pavel Borș, Iurie Guzman, Gheorghe Manolache, Alexandru Mărgineanu, Eugen Vârlan.** Mitral insufficiency, ventricular septal defect and aneurism of left ventricle after blunt thoracic trauma. Case presentation (Review). 244

- Victor Cojocaru, Doriana Cojocaru, Virgiliu Guțan, Nicolae Vaculin.** Alcaloză metabolică severă (comatoasă) clor responsabilă (Caz clinic). **Кожокару Виктор, Кожокару Дориана, Гуцан Виржилиу, Вакулин Николае.** Тяжелый выраженный (коматозный) метаболический алкалоз (Клинический случай). **Victor Cojocaru, Doriana Cojocaru, Virgiliu Guțan, Nicolae Vaculin.** Severe (comatose) metabolic alkalosis saline responsive (Clinical case). 246
- Alexandru Botizatu, Victor Cojocaru, Sergiu Ursul.** Sindromul hepato-reanl (Caz clinic). **Ботизату Александру, Кожокару Виктор, Урсул Сержиу.** Гепаторенальный синдром. (Клинический случай). **Alexandru Botizatu, Victor Cojocaru, Sergiu Ursul.** Hepatorenal syndrome (Clinical case). 250
- Victor Cojocaru, Sergiu Ursul, Alexandru Botizatu, Virgiliu Guțan.** Managementul anestezic și reanimatologic perioperator al bolnavilor cu transplant hepatic. **Кожокару Виктор, Урсул Сержиу, Гуцан Виржилиу.** Пред- и послеоперационное ведение больных при пересадке печени. **Victor Cojocaru, Sergiu Ursul, Alexandru Botizatu, Virgiliu Guțan.** Anesthesiology and reanimatology perioperative management of patients with liver transplantation. 258

MATERIAL DIDACTIC ȘI METODOLOGIC

- Oxana Malîga, Natalia Rotaru, Oleg Repin.** Diagnosticul ecocardiografic al malformațiilor cardiace congenitale MCC. Aspecte metodologice. **Малыга Оксана, Ротару Наталья, Репин Олег.** Эхокардиографическая диагностика врожденных пороков сердца. Методологические аспекты. **Oxana Malîga, Natalia Rotaru, Oleg Repin.** The methodological aspects of ecocardiographic diagnosis of congenital heart diseases. 265
- Victor Cojocaru, Iurie Guzman, Alexandru Botizatu.** Anestezia în chirurgia cardiacă prin prisma protocolului clinic standardizat în anestezie. **Кожокару Виктор, Гузган Юрий, Ботизату Александру.** Анестезия в кардиохирургии через призму стандартизованного клинического протокола в анестезиологии. **Victor Cojocaru, Iurie Guzman, Alexandru Botizatu.** Anesthesia in cardiac surgery through the clinical standardized protocol in anesthesia. 269
- Victor Cojocaru, Tatiana Munteanu, Doriana Cojocaru, Virgiliu Guțan, Valeriu Munteanu.** Anestezia la pacientul diabetic. (Proiect de protocol instituțional). **Кожокару Виктор, Мунтяну Татияна, Кожокару Дориана, Гуцан Виржилиу, Мунтяну Валериу.** Анестезия пациента с сахарным диабетом (Проект институционального протокола). **Victor Cojocaru, Tatiana Munteanu, Doriana Cojocaru, Virgiliu Guțan, Valeriu Munteanu.** Anesthetic management in the diabetic patient. (Draft for the institutional protocol). 276
- Galina Buta, Zina Cobâleanu, Iurie Guzman.** Prevenirea și controlul bolilor cronice netransmisibile în viziunea documentelor de politici ale Republicii Moldova. **Бута Галина, Кобыляну Зина, Гузган Юрий.** Профилактика и контроль хронических непереносимых заболеваний отраженные в политических документах Республики Молдова. **Galina Buta, Zina Cobâleanu, Iurie Guzman.** Prevention and control of nontransmissible chronic diseases regarding to policy papers in Republic of Moldova. 281
- Angela Baronca.** Formarea prospectivă continuă a asistenților medicali. **Баронча Анжела.** Перспективное непрерывное формирование медицинских сестер. **Angela Baronca.** The prospective continuing formation of the medical assistants. 283

- Mihail Palanciuc, Serghei Poliudov.* Unele aspecte în elaborarea modelului Sistemului Național al Eficienței Serviciilor Medicale. *Паланчук Михаил, Полюдов Сергей.* Некоторые аспекты в разработке модели Национальной системы эффективности медицинских услуг. *Mihail Palanciuc, Serghei Poliudov.* Some development aspects of the National System of Health Services Efficiency Model. 287
- Angela Baronca.* Rezultate de experiment a modelului pedagogic în educația pentru sănătate a asistenților medicali. *Баронча Анжела.* Результаты эксперимента педагогического модели образования здорового образа жизни медицинских сестер. *Angela Baronca.* The experiment results of the pedagogical model in the health education of the medical assistants. 293
- Anatol Negară, Tudor Grejdian, Alexandru Lavric, Natalia Blaga-Lesnic, Felicia Lupașcu-Volontir, Gabriela Șoric.* Vârșnicul și problemele – medico-sociale ale statului. *Негарэ Анатол, Греждиан Тудор, Лаврик Александру, Блага-Лесник Наталия, Лупашку-Волонтир Феличия, Шорик Габриела.* Пожилые люди и медико-социальные проблемы. *Anatol Negară, Tudor Grejdian, Alexandru Lavric, Natalia Blaga-Lesnic, Felicia Lupașcu-Volontir, Gabriela Șoric.* The elder and the medico-social problems of the state. 299

DIVERSE

- Victor Cernat, Anna Donscaia, Valeriu Bîlba, Natalia Coșciug, Diana Prepeșița, Corneliu Iurcu, Diana Brega, Victoria Monul, Petru Tuzlucov, Natalia Lișița, Virgil Ureche, Alexandru Piterschii.* Managementul depistării precoce a maladiilor oncologice și optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova. *Чернат Виктор, Донская Анна, Билба Валерий, Кошчуг Наталия, Препелица Диана, Юрку Корнел, Брега Диана, Монул Виктория, Тузлуков Петру, Лисица Наталия, Уреке Виржил, Питерский Александр.* Менеджмент раннего выявления онкологических заболеваний и оптимизация онкологической службы в Республике Молдова. *Victor Cernat, Anna Donscaia, Valeriu Bîlba, Natalia Coșciug, Diana Prepeșița, Corneliu Iurcu, Diana Brega, Victoria Monul, Petru Tuzlucov, Natalia Lișița, Virgil Ureche, Alexandru Piterschii.* The management of the early cancer diagnosis and the optimum way of the oncology service in the Moldova Republic. 304
- Adrian Clipca, Gheorghe Țîbîrnă, Lorena Forna, Valentina Darii, Vasile Ciorici, Andrei Doruc, Andrei Țîbîrnă, Constantin Clim, Rodica Mîndruță, Ivana Clipca, Corneliu Cojocar, Alexandru Marandiuc, Viorel Ureche, Rodica Tarnaruțcaia.* Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale (rezultate preliminare a tratamentului chirurgical). *Клипка Адриан, Георгий Цыбырнэ, Форна Лорена, Дарий Валентина, Чиорич Василий, Дорук Андрей, Цыбырнэ Андрей, Мындруца Родика, Клипка Ивана, Кожокару Корнелиу, Марандюк Александр, Уреке Виорел, Тарнаруцкая Родика.* Разработка новых методов комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта (предварительные результаты хирургического лечения). *Adrian Clipca, Gheorghe Țîbîrnă, Lorena Forna, Valentina Darii, Vasile Ciorici, Andrei Doruc, Andrei Țîbîrnă, Constantin Clim, Rodica Mîndruță, Ivana Clipca, Corneliu Cojocar, Alexandru Marandiuc, Viorel Ureche, Rodica Tarnaruțcaia.* Elaboration of new complex methods for treatment of cancer of oral cavity mucosa (preliminary results of surgical treatment). 311
- Natalia Doicov, Anatolie Cernîi, Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Inga Chemencedji, Irina Caraman.* Particularități ale angiogenezei în diverse tipuri histologice de carcinom. *Дойкова Наталия, Черный Анатол, Яковлев Ираида, Богданская Нина, Кеменчеджи Инга, Караман Ирина.* Особенности ангиогенеза в различных гистологических типах карцином. *Natalia Doicov, Anatolie Cernîi, Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Inga Chemencedji, Irina Caraman.* Peculiarities of angiogenesis in various histological types of carcinomas. 316

- Larisa Sofroni, Vasile Jovmir, Diana Teaciu, Valentina Stratan, Petru Pihuț, Vitalie Machidon, Elena Cudina, Alexandru Cotruță, Natalia Botnariuc, Inga Chemencedji, Vadim Ghervas.* Repere imuno-hormonale, morfologice și imunohistochimice în optimizarea tratamentului cancerului glandei mamare la paciențele cu diabet zaharat. *Софрони Лариса, Жовмир Василий, Ткачук Диана, Стратан Валентина, Пихут Петр, Макидон Виталий, Кудина Елена, Котруцэ Александр, Ботнарюк Наталья, Кеменчеджи Инга, Гервас Вадим.* Основные иммуно-гормональные, морфологические и иммуногистохимические параметры при оптимизации лечения рака молочной железы у пациенток с сахарным диабетом. *Larisa Sofroni, Vasile Jovmir, Diana Teaciu, Valentina Stratan, Petru Pihuț, Vitalie Machidon, Elena Cudina, Alexandru Cotruță, Natalia Botnariuc, Inga Chemencedji, Vadim Ghervas.* Immuno-hormonal, morphological and immunohistochemical parameters while optimizing the treatment of breast cancer in patients with diabetes mellitus. 321
- Dumitru Sofroni, Lilian Guțu, Nina Sameț, Sergiu Roșca, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Neonila Casian, Virgil Ureche, Valentina Stratan, Valeriu Rudic, Aurelian Gulea, Corina Cardaniuc, Eugen Ancuța, Anton Emil.* Tratatamentul complex al cancerului cervical local-avansat asociat terapiei imunomodulatoare cu BioR. *Софрони Дмитрий, Гуцу Лилиан, Семец Нина, Рошка Сергей, Чобану Вероника, Балан Рома, Трипак Ирина, Касян Неонила, Уреке Вержил, Стратан Валентина, Рудик Валерий, Гуля Аурелиан, Карданюк Корина, Анкуца Евгений, Эмил Антон.* Комплексное лечение местнораспространенного рака шейки матки в ассоциации с иммунным лечением БиоРом. *Dumitru Sofroni, Lilian Guțu, Nina Sameț, Sergiu Roșca, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Neonila Casian, Virgil Ureche, Valentina Stratan, Valeriu Rudic, Aurelian Gulea, Corina Cardaniuc, Eugen Ancuța, Anton Emil.* The complex treatment of locally-advanced cervical cancer in association with BioR immune treatment. 326
- Natalia Doicov, Iraidă Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Inga Chemencedji.* Trăsăturile morfologice ale relațiilor epitelio-stromale în carcinomul pavimentos al pielii. *Дойкова Наталия, Яковлев Ираида, Богданская Нина, Кеменчеджи Инга.* Морфологические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений в плоскоклеточном раке кожи. *Natalia Doicov, Iraidă Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Inga Chemencedji.* Morphological features of epithelial-stromal relationships in squamous cell carcinoma of the skin. 332
- Valentina Gladîș, Ion Corcimar, Maria Robu, Irina Plaschevici.* Studiarea particularităților clinico-hematologice și a rezultatelor tratamentului Leucemiei acute promielocitară la persoanele de diferită vârstă. *Гладыш Валентина, Корчимару Ион, Робу Мария, Пласкевич Ирина.* Изучение клинко-гематологических особенностей и результаты лечения у больных с острым промиелоцитарным лейкозом в различных возрастных группах. *Valentina Gladîș, Ion Corcimar, Maria Robu Irina Plaschevici.* Research of features clinic-hematologic and results of treatment of acute promyelocytic leukemia of patients in different age. 334
- Victoria Monul.* Tratatamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat. *Монул Виктория.* Амбулаторное химиотерапевтическое лечение больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого. *Victoria Monul.* Out-patient chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. 339

- Mihail Gavriiliuc, Marian Arion, Tatiana Plescan.** Extravazarea substanței de contrast (“spot sign”) la Angiografie prin Computer Tomografie în hemoragie intracerebrală acută primară. **Гаврилюк Михаил, Аруон Мариан, Плескан Татьяна.** Экстравазация контрастного вещества (“spot sign”) на Компьютерно-Томографической Ангиографии при остром первичном внутримозговом кровоизлиянии. **Mihail Gavriiliuc, Marian Arion, Tatiana Plescan.** Computerized tomography angiography contrast extravasation (“spot sign”) in primary acute intracerebral hemorrhage. 348
- Ciprian Levca, Porfirii Rusu, Marcel Ciobanu, Sergiu Ștepa, Lidia Gîrleanu, Nicolai Pînzari, Grigorii Clecicov, Octavian Patrașcu, Veaceslav Laur.** Reabilitarea chirurgicală a pacienților oncoproctologi cu stome intestinale temporare. **Левка Чиприан, Руссу Порфирий, Чобану Марсел, Штепа Сергей, Гырляну Лидия, Пынзару Николай, Клечиков Григорий, Лаур Вячеслав.** Хирургическая реабилитация онкопроктологических больных с временными кишечными стомами. **Ciprian Levca, Porfirii Rusu, Marcel Ciobanu, Sergiu Ștepa, Lidia Gîrleanu, Nicolai Pînzari, Grigorii Clecicov, Octavian Patrașcu, Veaceslav Laur.** Surgical rehabilitation of patients with temporary intestinal stoma due to colorectal cancer. 353
- Elena Bodnari.** Influența stării psihologice a femeilor gravide în timpul travaliului nașterii ulterioare. **Боднарь Елена.** Влияние психологического состояния беременных женщин на последующее протекание родов. **Elena Bodnari.** The effect of pregnant women’s psychological state on the coming delivery. 360
- Liudmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Svetlana Sidorova, Alexandru Zabunov, Iurie Bulat, Ivana Clipca.** Polichimioterapia ca alternativă de tratament al cancerului de prostată metastatic rezistent la hormonoterapie. **Людмила Дударева-Истру, Анжела Мунтяну, Светлана Сидорова, Александр Забунов, Юрие Булат, Ивана Клипка.** Полихимиотерапия как альтернатива в лечении метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы. **Liudmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Svetlana Sidorova, Alexandru Zabunov, Iurie Bulat, Ivana Clipca.** Chemotherapy as an alternative treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer. 363
- Porfirii Rusu, Veaceslav Laur, Ciprian Levca, Octavian Patrașcu.** Optimizarea tratamentului chirurgical radical în cancerul colorectal ocluziv. **Руссу Порфирий, Лаур Вячеслав, Левка Чиприан, Патраш-ку Октавиан.** Оптимизация радикально хирургического лечения колоректального рака. **Porfirii Rusu, Veaceslav Laur, Ciprian Levca, Octavian Patrașcu.** Optimization of radical surgical treatment in occlusive colorectal cancer. 367
- Natalia Coșciug, Janna Punga, Liliana Prodan.** Răspunsul emoțional la cancer și posibilitățile reabilitării. **Кошчуг Наталия. Пунга Жанна, Продан Лилиана.** Эмоциональный ответ на диагноз рака и возможности реабилитации. **Natalia Coșciug, Janna Punga, Liliana Prodan.** Emotional reaction to cancer diagnosis and rehabilitation opportunities. 375

IN MEMORIAM

- Ion Ababii, Stanislav Groppa.** In memoriam Academician Vasile Anestiadi. **Ион Абабии, Станислав Гроппа.** Памяти Академика Василе Анестиади. **Ion Ababii, Stanislav Groppa.** In memoriam Academician Vasile Anestiadi. 378

DATE IMPORTANTE

JUBILEUL CHIRURGIEI CARDIOVASCULARE DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Gheorghe Manolache, dr. în medicină, conferențiar, Departamentul chirurgie cardiacă IMSP
Spitalul Clinic Republican**

Rezumat

În lucrare sunt prezentate succint etapele de fondare și dezvoltare a serviciului de chirurgie cardiacă în Republica Moldova.

Summary. Jubilee of cardiac surgery in Republic of Moldova

In this article were presented the main steps of foundation and development of cardiovascular surgery in Republic of Moldova.

Резюме. Юбилей кардиоваскулярной хирургии Республики Молдова

В данной статье представлены основные этапы основания и развития сердечной хирургии в Республике Молдова.



Theodor Billroth în teatrul anatomic

În anul 1880 marele savant-chirurg cu renume mondial Theodor Billroth (1829-1894; Viena) spune: „Chirurgul care dorește să fie respectat de colegii săi nu va îndrăzni niciodată să aplice vreo sutură pe inimă”. Însă, nu peste mult timp chirurgia cardiovas-

culară a devenit o disciplină separată, care se dezvoltă foarte vertiginos.

Realizările științei medicale din prima jumătate a secolului al XX-lea, înregistrate atât în sfera disciplinelor Theodor Billroth în teatrul anatomic fundamentale, cât și a celor clinice, au oferit posibilitatea de a preciza diagnosticul morfofuncțional cu o corecție anatomică radicală în majoritatea patologiilor chirurgicale, printre care și malformațiile cardiace congenitale. Ca rezultat, în anul 1944 a fost fundamentată o nouă disciplină clinică – chirurgia cardiovasculară. Prima anastomoză vasculară inter-sistemică (între arterele subclaviculară și pulmonară stângă) a fost efectuată, la propunerea cardiologului H.Taussig, în anul 1944, de către chirurgul A. Blalock, la un copil cu tetralogia Fallot. Mai apoi au urmat o serie de încercări de a lichida defectul septal interatrial pe inimă lucrândă (R. Cohn, 1946; Murray, 1948; Sondergaard, 1952; Crafoord, 1953), dar fără succes.

Un eveniment important a fost înregistrat la 2 septembrie 1952, când F.John Lewis de la universitatea din Minnesota (SUA), pentru prima dată a închis cu succes un defect septal atrial pe inimă lucrândă. Apoi peste 8 luni, în anul 1953, John Gibbon, după o perioadă de studii experimentale de 20 de ani, a rezolvat chirurgical 4 copii (prima operație a fost efectuată la 6 mai), utilizând pentru prima oară circulația extracorporală, cu un aparat realizat personal, dar numai cu un caz de supraviețuire a pacientului.



Profesorul Nicolae Anestiadi



Profesorul Nicolae Anestiadi examinează un pacient

Întemeietorul chirurgiei cardiovasculare pe inimă deschisă este recunoscut C.Walton Lillehei din Minneapolis (SUA), care, în anul 1954, a realizat cu succes o serie de operații în malformațiile cardiace congenitale la copil, folosind circulația extracorporeală încrucișată de la părinte la copil (ulterior aplicând eficace aparatul de circulație extracorporeală). Rezultatele sale au fost publicate pentru prima dată în jurnalul „Surgery”, sub denumirea „The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross-circulation: results in thirty-two patients with VSD, tetralogy of Fallot, and atrioventricular communis defects”. Prin urmare, corecția chirurgicală a malformațiilor cardiace congenitale a stat la baza apariției chirurgiei cardiovasculare moderne.

C.W.Lillehei afirma că personal cunoaște doar o singură operație, care se poate solda cu o mortalitate

de 200%, riscului egal pentru viață fiind supus atât copilul, cât și părintele, la circulația sangvină a căruia era unit copilul.

Un alt întemeietor al chirurgiei cardiovasculare moderne, profesorul universității din Houston (SUA), Denton A. Cooley, în anul 2000 constata: „chirurgia cardiovasculară s-a dezvoltat atât de rapid, încât este greu de crezut că această specialitate are doar o jumătate de secol”. Deși, de la prima operație cu circulație extracorporeală au trecut numai 50 de ani (1954), realizările cardiocirurgiei sunt fantastice, datorită faptului că a căpătat o vastă răspândire în toată lumea, fiind numită, pe bună dreptate, „regina tuturor chirurgiilor”.

În acest an aniversăm 50 de ani de la fondarea primei secții de chirurgie cardiovasculară în Republica Moldova. La 2 februarie 1964 în locul secției de neurologie a Spitalului Clinic Republican a fost deschisă

secția de chirurgie cardiovasculară cu 25 de paturi. A fost amenajată o sală de operații și de servicii auxiliare: cabinet de angiografie și cateterism cardiac, salon cu un pat de terapie intensivă, dotat cu monitor de înregistrare continuă a electrocardiograamei și semnalizare sonoră.

Ideea de organizare a secției de chirurgie cardiovasculară îi aparține regretatului profesor Nicolae Anestiadi, șeful catedrei Chirurgie facultativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, unul dintre cei mai de seamă reprezentanți ai chirurgiei Moldovei din secolul al XX-lea, cel care a deschis porțile chirurgiei moderne în țara noastră.



De la stânga la dreapta: Gheorghe Musteață, Valentin Vasiliev, Nicolae Anestiadi, Boris Golea, Victor Pascariuc discută un caz clinic



Colectivul de medici ai Centrului de Chirurgie a Inimii.

(De la stânga la dreapta, primul rând: Gheorghe Manolache, Vitalie Moscalu, Anatol Ciubotaru, Aureliu Batrânac, Leonid Chișlaru; al doilea rând: Vladislav Morozan, Ilona Cucu, Nelea Ghicavii, Andrei Ureche, Oleg Repin, Serghei Voitov, Vasile Sârbu, Liviu Maniuc, Vasile Corcea, Eduard Cheptănar, Serghei Manolache)

La 20 noiembrie 1961 (doar peste 7 ani după prima operație cu circulație extracorporală realizată în SUA) profesorul Nicolae Anestiadi a efectuat cu succes prima comisurotomie mitrală unei paciente de 19

ani, iar până în anul 1963 a mai realizat 9 operații pe cord în cardiopatia valvulară reumatismală cu rezultate bune (un singur deces).

Profesorul Nicolae Anestiadi, personalitate ști-



Vizită în secția Chirurgia viciilor cardiace dobândite (șef-departament Aureliu Batrânac, conferențiarilor Gheorghe Manolache și Vitalie Moscalu)



Colectivul actual de medici ai secției Chirurgia viciilor cardiace dobândite.

De la stânga la dreapta: Medic cardiolog: Olga Cușnir; Medici cardiochirurși: Vitalie Moscalu, Aureliu Batrânac, Sergiu Barnaciuc, Gheorghe Manolache, Alexandru Marginean; Medic imagist: Ala Slobozeanu; Doctorand Vitalie Moscalu



Colectivul actual a secției Chirurgia Malformațiilor Cardiace Congenitale

ințifică și medicală remarcabilă, a determinat recunoașterea și impunerea necesității organizării secției de chirurgie cardiovasculară, deschisă la 2 februarie 1964. Între anii 1961-1971 secția a fost condusă de asistentul catedrei Chirurgie facultativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, doctorul în medicină Valentin Vasiliev.

Primii colaboratori ai secției au fost Ion Melnic (ulterior a pus bazele chirurgiei vasculare în Moldova și a operat cu succes primul bolnav cu coarctare aor-

tică), Nicolae Burdilă (anesteziolog) și tinerii chirurși Trofim Pascari și Victor Pascariuc. Ultimul a condus secția din anul 1971 până în anul 1994.

Mai târziu, după pregătirea specială în chirurgia cardiovasculară la Institutul „A.Bakulev” din Moscova, în activitatea secției s-a inclus Boris Golea, asistent la catedra Chirurgie facultativă, care a contribuit esențial la organizarea și dezvoltarea chirurgiei cardiace autohtone.

În această perioadă se efectuau intervenții chirur-



Medici perfuziologi: Bulat Ionela, d.m., Guzman Iurie, coordonator serviciu Vârlan Eugen (dreapta)



Asistenta medicală perfuziologie Munteanu Angela

gicale pacienților cu stenoză mitrală, stenoză aortică, pericardite constrictive, coarctare de aortă, canal arterial persistent, miastenie și diverse patologii arteriale și venoase. Din anul 1964 s-a implementat în practica medicală angiografia și cateterismul cardiac – metode extrem de utile în aprecierea diagnosticului și conduitei medicale.

În anul 1966 în activitatea secției s-a încadrat chirurgul Victor Melniciuc, fondatorul serviciului și specialistul principal în tratamentul chirurgical al tulburărilor de ritm cardiac, care a efectuat primele operații de implantare a cardiostimulatorului (1977).

Pe parcursul anilor 1977-1979, tinerii chirurghi Gheorghe Manolache și Grigore Țurcan au înșușit circulația extracorporeală la intervențiile chirurgicale experimentale pe animale, care cu succes a fost implementată în activitatea clinică începând cu anul 1980.

Un efort colosal în pregătirea echipei de medici și a serviciilor auxiliare pentru efectuarea operațiilor pe cord deschis în condiții de circulație extracorporeală a depus șeful catedrei Chirurgie facultativă, conferențiarul Boris Golea, care a preluat această funcție în noiembrie 1968, după decesul prematur al învățătorului său, întemeietorul chirurgiei cardiovasculare în Moldova, profesorul Nicolae Anestiadi, continuând tradiția lui de menținere a nivelului profesional științific, didactic și chirurgical. Conferențiarul Boris Go-

lea a inițiat în Republica Moldova operațiile pe cord deschis în condiții de circulație extracorporeală și a efectuat cu succes în anii 1980-1987 primele 90 de operații.

Din 1987 până în 1991 serviciul de cardiochirurgie a fost condus de profesorul Vladimir Satmari, la inițiativa căruia a fost desființată catedra de Chirurgie facultativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău transferând-o ca laborator de cardiochirurgie la Institutul de Cardiologie.

În anul 1988 a fost organizată secția de chirurgie a malformațiilor cardiace congenitale. Șef de secție a fost numit doctorul în medicină Anatol Ciubotaru, iar colaboratori au devenit chirurgii Liviu Maniuc, Vasile Corcea, Pavel Borș și cardiologul pediatru Oxana Malâga.

Din anul 1991 serviciul de chirurgie cardiovasculară este condus de doctorul habilitat în medicină Anatol Ciubotaru, la inițiativa căruia în ianuarie 2003 a fost creată o instituție specializată de chirurgie cardiovasculară – Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Cardiovasculară, denumit ulterior Centrul de Chirurgie a Inimii, amplasat pe spațiul IMSP Spitalul Clinic Republican. Concomitent cu activitatea clinică, o dată cu formarea Laboratorului științific de cardiochirurgie în cadrul Institutului de Cardiologie în a. 1991, a început activitatea științifică în domeniu.



Colectivul secției de terapie intensivă cardiocirurgicală



Secvențe din sala de operații (Sus – în sălile vechi, jos – în cele noi)

În a. 2003, la fondarea Centrului de Chirurgie a Inimii, sunt deschise trei laboratoare științifice: Laboratorul chirurgia malformațiilor cardiace congenitale (șef-laborator – Oleg Repin, doctor în medicină, succesor – Vasile Corcea, doctor în medicină,

conferențiar), Laboratorul chirurgia viciilor cardiace dobândite (șef-laborator – Vitalie Moscalu, doctor în medicină, conferențiar – actualmente directorul Institutului de Cardiologie, succesor – Vlad Moroza, doctor în medicină), Laboratorul experimental (șef-



Medici din Departamentul de cardiochirurgie împreună cu colegi din România, participanții la congresul Societății Române de Chirurgie Cardiovasculară

laborator Sergiu Cebotari, doctor în medicină). Astăzi laboratoarele sunt parte componentă a Secției științifice a Spitalului Clinic Republican. Valoarea rezultatelor activității cercetătorilor a fost recunoscută prin acreditarea și reacreditarea recentă a Spitalului Clinic Republican la profilul științific *Tratamentul chirurgical al bolilor cardiovasculare*.

Realizările științifice obținute de colaboratorii departamentului în comun cu clinica din or. Hanovra, Germania sunt apreciate ca pionierat în domeniul ingineriei tisulare pe plan mondial, fiind reflectate în rapoartele prezentate la congresele mondiale pe specialitate.

Pe parcurs au fost finalizate 8 proiecte științifice de valoare consacrate problemelor actuale în cardiochirurgie, inclusiv:

- evaluarea diferitelor tehnici de revascularizare chirurgicală în cardiopatia ischemică;
- elaborarea tehnicilor reconstructive în chirurgia valvulopatiilor dobândite;
- profilaxia și tratamentul insuficienței cardiace acute în operațiile pe cord deschis;
- problemele actuale de tratament chirurgical al complicațiilor mecanice după infarct miocardic;
- corecția univentriculară în tratamentul viciilor cardiace complexe;
- principiile protecției fiziologice a miocardului în timpul circulației extracorporeale etc.

În anul 1997 odată cu întoarcerea din doctorantură din or. Moscova a medicului cardiochirurg Aureliu Batrânac au fost implementate pe larg operațiile pe

arterele coronare și complicațiile infarctului miocardic (*anevrismul VS, insuficiență mitrală ischemică, rupturi de sept ventricular*). Ulterior, pe parcursul anilor 1997-2003, Dr. Batrânac a făcut stagieri de lungă durată în clinicile faimoase din Europa (Germania, Croația, Italia, Elveția, Franța, Spania). Reîntors în țară a contribuit la dezvoltarea și implementarea tehnologiilor moderne în chirurgia cardiovasculară, cum ar fi: operațiile reconstructive valvulare, chirurgia anevrismelor și disecțiilor de aortă toracică, tratamentul chirurgical al fibrilației atriale în valvulopatii, al cardiomiopatiei hipertrofice, operațiilor simultane de by-pass coronarian și endarterectomie din arterele carotide, by-pass coronarian pe cord bătând.

După o serie de restructurări la 01 martie 2013 serviciul s-a definitivat ca Departament de cardiochirurgie al IMSP Spitalul Clinic Republican, șef de departament fiind ales Dr. Aureliu Batrânac, doctor în medicină, conferențiar cercetător.

Departamentul de cardiochirurgie este unic în Republica Moldova, efectuându-se atât diagnosticul, tratamentul conservativ, cât și tratamentul chirurgical al afecțiunilor cordului și vaselor magistrale la toate grupele de pacienți. El întrunește Secția de chirurgie a malformațiilor cardiace congenitale cu 25 de paturi (șef-secție Liviu Maniuc), Secția de chirurgie a viciilor cardiace dobândite cu 30 de paturi (șef-secție doctor în medicină, conferențiar Gheorghe Manolache), secția anestezie și terapie intensivă în cardiochirurgie (șef-secție Ion Eșanu), laboratorul de perfuziologie (coordonator Eugen Vârlan), laboratorul clinico-bio-

chimic de urgență (șef Svetlana Cocias), cabinetul de diagnostic ecografic.

În prezent, în Departamentul de cardiochirurgie se efectuează anual peste 700 de intervenții cardiovasculare, inclusiv peste 500 de operații cu circulație extracorporeală, cuprinzând practic tot spectrul de operații care se indeplinesc acum și în centrele similare de peste hotarele țării.

Pe planul doi, de la stânga la dreapta, cardiochirurgi: d.m. Pavel Borș, d.m., conf. Vasile Corcea, șef-secție Liviu Maniuc, Eduard Cheptanaru, ordinator clinic Nichifor Șciuca. În față, asistentele medicale: Valentina Botnaru, Silvia Țaulean, Elena Osipov, Ira Corcodel, asistenta șefă Natalia Corcodel.

Acest serviciu este foarte costisitor, de aceea dezvoltarea cardiochirurgiei poate avea loc numai cu un suport economic și administrativ la cel mai înalt nivel. Aceste realizări se datorează, în mare măsură, faptului că toți specialiștii (chirurghi, anesteziologi-reanimatologi, perfuziologi etc.) sunt implicați în programe de parteneriat cu clinici renumite de peste hotare, unde au posibilitatea de a-și îmbogăți cunoștințele și perfecționa calitățile profesionale. Principala realizare este conștientizarea de către întregul colectiv a faptului că, incontestabil, cardiochirurgia este o specialitate, care presupune lucrul doar în echipă și acțiunile fiecărui membru au, în egală măsură, o importanță decisivă pentru obținerea rezultatului final dorit.

După darea în exploatare a noului bloc chirurgical al IMSP Spitalul Clinic Republican, din 6 mai 2014 serviciul dispune de două săli de operație dotate cu echipament corespunzător standardelor europene pentru efectuarea operațiilor pe cord deschis, de o secție terapie intensivă cardiochirurgicală cu 14 paturi (șef-secție Ion Eșanu). Concomitent au fost dezvoltate serviciile complementare pentru diagnosticul precis al patologiilor inimii: laboratorul de chirurgie endovasculară, Centrul de diagnostic „Euromed” în baza parteneriatului public-privat.

O permanentă atenție se acordă creșterii cadrelor tinere. În ultimii ani au fost deschise 3 locuri în ordinatura clinică și 1 loc în doctorantură la specialitatea *Cardiochirurgie*, suplinite cu specialiști în formare.

Experiența Departamentului de cardiochirurgie este recunoscută atât pe plan național, cât și internațional. Pe parcursul ultimilor 20 de ani au fost susținute 3 teze de doctor și 1 teză de doctor habilitat și, realizate peste 250 de lucrări științifice despre care s-a

comunicat la diverse manifestări științifice din țară și din străinătate (Germania, SUA, Australia, Canada, Belgia, Turcia, Rusia, România, Spania, Olanda), unele fiind publicate în reviste de specialitate (*Journal of Heart Valve Disease, Circulation, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Interactive Journal of Cardiovascular surgery, Ann. of Thoracic Surgery, Romanian Journal of Cardiovascular Surgery, Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева*) și în volume de rezumate ale lucrărilor prezentate la diferite congrese. În prezent o bună parte dintre colaboratori sunt antrenați în activitatea de cercetare în laboratoarele științifice și lucrează asupra tezelor de doctorat și doctor habilitat.

În Departamentul cardiochirurgie al IMSP Spitalului Clinic Republican își desfășoară activitatea 42 de medici și 61 de asistente medicale, inclusiv, 9 doctori în medicină, 21 de medici și, 16 asistente medicale de categorie superioară.

Majoritatea medicilor din secțiile de chirurgie a inimii au făcut schimb de experiență și și-au perfecționat cunoștințele în clinici renumite din străinătate (SUA, Germania, Italia, Franța, Israel, România, Elveția, Austria, Spania, Rusia, Ucraina, Lituania). Pe parcursul anilor mai multe somități în cardiochirurgie au vizitat Republica Moldova și au efectuat o serie de operații complicate în comun cu echipele de chirurghi autohtone. Printre ei putem menționa – Profesorii A. Haverich și W. Harringer (Germania), M. Diena și Gh. Cerin (Italia), Prof. R. Dion (Belgia), Prof. A. Kalangos (Elveția), B. Medalion (Izrael), Prof. B. Todorov (Ucraina) și alții.

Perspectiva dezvoltării serviciului de chirurgie cardiovasculară în Moldova este iminent legată de implementarea continuă a tehnologiilor medicale moderne cu realizarea operațiilor complexe la nou-născuți cu transpoziție a vaselor magistrale, hipoplazia părților stângi. Alte direcții care sunt necesare de a fi dezvoltate și, la care se pegătește echipa acum sunt: implementarea transplantului de cord, repararea sau implantarea de valve cardiace prin aborduri minimal invazive sau percutane, crearea prin inginerie tisulară și implantarea valvelor autologe, chirurgia anevrismelor și disecțiilor aortei toracoabdominale Pentru aceasta se mizează în continuare pe o atenție sporită din partea statului și o finanțare corespunzătoare cerințelor contemporane.

STUDII ȘI SINTEZE

ANGIOGENESIS OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

In memoriam **V. Anestiads**

A. Munteanu¹

post-graduate student, assistant of Pathological Anatomy Department, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: amannberg@yandex.ru, tel. mob. +37369315977

Summary

This article is the result of our long-term studies in the area of atherogenesis and continuing to date search for answers to unresolved issues, in cooperation with the Angiogenesis Research Center, the Victor Babes University of Medicine and Pharmacy (Timisoara, Romania). The results of these studies were presented at many national and international symposia and congresses. Numerous studies have demonstrated that endothelial damage is a precursory symptom of atherosclerosis, which leads to an increase of vascular permeability, activation of mast cells and migration of leukocytes, lymphocytes, macrophages, adhesion of platelets, proliferation of vascular smooth muscle cells and eventual vasospasm and pro-inflammatory condition. All of the above listed components can be rightfully considered active pathogenetic participants in atherosclerosis and a result of aggregation of all risk factors that accompany a wide variety of cardiovascular diseases, such as coronary heart disease, hypertension, diabetes, dyslipidemia etc. The influx of monocytes and mast cells during the early stages of atherosclerosis leads to the most pronounced manifestations of vascular inflammation, especially in patients with metabolic disorders [1]. Angiogenesis is a very important pathogenetic element of atherosclerosis in stages of complicated plaques, along with mast cells and macrophages. CD-105 is a sensitive marker of newly formed endothelial cells, an effective index of activation and proliferation of microvessels, not only in aggressive forms of cancer, but also in atherosclerotic plaques of the affected vessels. The plaque neovascularization process often begins in intima, progresses and leads to further destabilization of atherosclerotic plaques (intramural hemorrhage, ruptures etc.). Also, anti-MCT (mast cell tryptase) and CD-68 demonstrate clearly the important pathogenetic stages and patterns of atherosclerosis development and its complications in patients with metabolic disorders. In our study, we analyzed the histotopographic distribution of newly formed blood vessels as a feature of angiogenesis, the extent of mast cell degranulation, the expression of macrophages in different types of plaques, as well as various arterial vessels in patients with atherosclerosis and metabolic syndrome, complicated by atherosclerosis. We have tried to analyze the importance of mast cells and macrophages, the patterns of development of atherosclerosis stages, along with diagnostic and prognostic features. The study included 34 patients, who died of atherosclerosis (no. =17) and atherosclerotic complications of metabolic syndrome (no. =17). Fragments of their cerebral (middle cerebral arteries), carotid, coronary arteries, aorta (thoracic and abdominal segments), renal, iliac and vertebral arteries were collected for research at autopsy. The fragments were processed using standard techniques. The type definition of plaques was based on morphological classification, as well as on macroscopic and histological images of hematoxylin-eosin stained sections and on histochemical methods – silver and orcein impregnation. To determine the expression of mast cells in the affected vessels, we have used anti-MCT immunohistochemical stain. Macrophages were identified using the CD-68 specific marker and the newly formed vessels – respectively, by using CD-105 (Endoglin), which is specific. The evaluation of the results was based on determining the density and intensity of the final reaction, reflected in the quantitative ratio of different zones of atheromatous plaques. Positively stained mast cells, macrophages and newly formed vessels were found in many types of atherosclerotic plaques, especially in adventitia and in the immediate vicinity of plaques and in subendothelial layers. We found a statistical correlation between the plaque type and clinical data. The immunohistochemical method is effective for determining mast cells, macrophages, and newly formed vessels of atherosclerotic plaques, directly reflecting many important pathogenetic elements of atherogenesis in patients with metabolic syndrome.

Key words: Atherosclerosis, metabolic syndrome, angiogenesis, mast cell, macrophage, stability of atherosclerotic plaque, acute cardiovascular syndromes.

Rezumat. Angiogeneza plăcilor aterosclerotice la pacienții cu sindrom metabolic

Acest articol este rezultatul studiilor îndelungate în domeniul aterogenezei și continuă în prezent pentru soluționarea răspunsurilor multiplelor probleme nerezolvate, în colaborare cu Centrul de Cercetare în Angiogeneza, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” (Timișoara, România). Rezultatele acestor studii au fost prezentate la

numeroase simpozioane și congrese naționale și internaționale. Numeroase studii au demonstrat că disfuncția endotelială este un semn precoce al aterosclerozei, ceea ce favorizează creșterea permeabilității vasculare, activarea mastocitelor și migrarea leucocitelor, limfocitelor, macrofagelor, adeziunea plachetară, proliferarea celulelor musculare netede vasculare și eventual vasospasmul, ce în ansamblu determină un statut pro-inflamator. Toate componentele mai sus menționate pot fi considerate participanți patogenetici activi în ateroscleroză și un rezultat de agregare a tuturor factorilor de risc care însoțesc o varietate mare de boli cardiovasculare acute, cum ar fi boala coronariană, hipertensiunea, diabetul zaharat, dislipidemiile etc. Afluxul de monocite și mastocite la etapele precoce ale aterosclerozei, determină manifestările mai pronunțate ale inflamației vasculare, în special, la pacienții cu tulburări metabolice [1]. Angiogeneza este un element patogenetic important al aterosclerozei la etape de plăci complicate, împreună cu mastocite și macrofage. CD - 105 este un marker sensibil al celulelor endoteliale noi formate, un indice efectiv al activării și proliferării microvaselor, nu numai în forme agresive de cancer, dar și în plăcile aterosclerotice ale vaselor afectate. Procesul de neovascularizație a plăcilor ateromatoase, adesea începe de la intimă, progresează și favorizează destabilizarea în continuare a plăcilor aterosclerotice (rupturi, hemoragii etc.). De asemenea, anti-MCT (triptaza mastocitară) și CD - 68 demonstrează în mod clar etapele importante patogenetice și modele de dezvoltare a aterosclerozei și a complicațiilor sale, la pacienții cu sindromul metabolic. În studiul de față, am analizat distribuția histotopografică a vaselor noi formate ca o caracteristică a angiogenezei, gradul de degranulare a mastocitelor, expresia macrofagelor în diferite tipuri de plăci, în diferite vase arteriale la pacienți cu ateroscleroză și sindromul metabolic complicat cu ateroscleroza. Noi am încercat să analizăm importanța mastocitelor și macrofagelor, etapelor de dezvoltare a aterosclerozei, de asemenea, criteriile de diagnostic și prognostic. Studiul nostru a inclus 34 de pacienți, care au decedat de ateroscleroza (nr. = 17) și complicațiile aterosclerotice ale sindromului metabolic (nr. = 17). Fragmente de aa. cerebrale (arterele cerebrale medii), aa. carotide, arterele coronare, aorte (toracice și segmente abdominale), aa. renale, aa. iliace și arterele vertebrale au fost prelevate pentru cercetare în timpul necropsiilor. Fragmentele au fost prelucrate folosind tehnicile histologice uzuale. Determinarea tipurilor de placi a fost bazată pe clasificarea morfologică, macroscopică și histopatologică ale secțiunilor colorate Hematoxilina-Eozină, histochimice - Impregnare Argentică și Orceină. Pentru a determina expresia celulelor mastocitare în vasele afectate, am folosit anti-MCT. Macrofagele au fost identificate folosind CD-68 markerul specific și pentru vasele noi formate - respectiv, prin aplicarea CD-105 (endoglin), care este specific. Evaluarea rezultatelor sa bazat pe determinarea densității și intensității reacției finale, reflectate în raportul cantitativ al diferitelor zone ale plăcilor ateromatoase. Mastocitele pozitiv colorate, macrofage și vasele noi formate s-au găsit în mai multe tipuri de plăci aterosclerotice, în special în adventice și în imediată apropiere a plăcilor și în straturile subendoteliale. Am găsit o corelație statistică între tipul de placă și datele clinice. Metoda imunohistochimică este eficientă pentru determinarea mastocitelor, macrofagelor și vaselor noi formate ale plăcilor aterosclerotice, în mod direct reflectând multe elemente patogenice importante ale aterogenezei la pacienții cu sindrom metabolic.

Cuvinte-cheie: ateroscleroza, sindrom metabolic, angiogeneza, mastocit, macrofag, stabilitatea plăcilor aterosclerotice, sindroamele cardiovasculare acute.

Резюме. Ангиогенез атеросклеротических бляшек у пациентов с метаболическим синдромом

Данная статья является результатом наших длительных исследований в области атерогенеза и продолжающихся, на сегодняшний день, поисков ответов на неразрешённые вопросы совместно с Научным Центром по Изучению Ангиогенеза, Университета Медицины и Фармации им. Виктор Бабеш (Тимишоара, Румыния), результаты которых были представлены на многих национальных, международных симпозиумах и конгрессах. Многочисленные исследования демонстрируют, что повреждение эндотелия является ранним предвестником атеросклероза, которая приводит к повышению проницаемости сосудов, активации мастоцитов, миграции лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов, адгезии тромбоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и в конечном счете вызывая спазм сосудов и провоспалительный статус. Все выше перечисленные компоненты можно полноправно считать активными патогенетическими участниками атеросклероза и как результат агрегации всех факторов риска сопровождающие широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертония, сахарный диабет, дислипидемии и т.д. Приток мастоцитов и моноцитов на ранних стадиях атеросклеротического процесса приводит к наиболее выраженным проявлениям сосудистого воспаления, особенно у пациентов с метаболическими расстройствами [1]. Важнейшим патогенетическим звеном атеросклероза, в стадиях осложнённых бляшек, является ангиогенез, на ряду с мастоцитами и макрофагами. CD-105 является чувствительным маркером новообразованных эндотелиальных клеток, эффективным показателем активации и пролиферации микрососудов, не только в агрессивных формах злокачественных опухолей, но и в атеросклеротических бляшках поражённых сосудов. Процесс неоваскуляризации бляшек, зачастую начинается с интимы, прогрессирует и приводит к дальнейшей дестабилизации атеросклеротических бляшек (интрамуральные кровоизлияния, разрывы и др.). Также анти-MCT (mast cell tryptase) и CD-68 наглядно демонстрируют важные патогенетические этапы и закономерности развития атеросклероза и его осложнений у пациентов с метаболическими нарушениями. В нашем исследовании мы проанализировали гистотопографическое распределение новообразованных сосудов как особенности ангиогенеза, степень дегрануляции мастоцитов, экспрессию макрофагов в различных типах бляшек, а также разных артериальных сосудов у пациентов с

атеросклерозом и метаболическим синдромом осложненным атеросклерозом. Мы попробовали проанализировать значение мастоцитов и макрофагов, закономерностей развития стадий атеросклероза, наряду с диагностическими и прогностическими особенностями. В исследование было включено 34 пациента, умерших от атеросклероза ($n = 17$) и атеросклеротических осложнений метаболического синдрома ($n = 17$), у которых при вскрытии были взяты для исследований фрагменты мозговых (средние мозговые артерии), сонных артерий, коронарных артерий, аорты (грудной и брюшной отделов) почечных, подвздошных и позвоночных артерий. Фрагменты были обработаны с помощью стандартных методик. Определение типа бляшек основывалось на морфологической классификации, а также на основании макроскопической и гистологической картины окрашенных Г.-Э. срезов и гистохимических методов – импрегнирование серебром и орсеином. Для определения экспрессии мастоцитов в пораженных сосудах мы использовали иммуногистохимическую окраску анти-МСТ (mast cell tryptase). Макрофаги были выявлены применяя специфический маркер CD-68, а новообразованные сосуды – соответственно, CD-105 (Эндоглин), являющийся специфичным. Оценка результатов была основана на определении плотности и интенсивности окончательной реакции, отраженной в количественном соотношении различных зон атероматозных бляшек. Положительно окрашенные мастоциты, макрофаги и новообразованные сосуды выявлены во многих типах атеросклеротических бляшек, и особенно в адвентиции, так же обнаружены в непосредственной близости от бляшек и в субэндотелиальных слоях. Мы обнаружили статистическую корреляцию между типа бляшки и клинических данных. Иммуногистохимический метод эффективен для определения мастоцитов, макрофагов и новообразованных сосудов атеросклеротических бляшек и непосредственно отражает многие важные патогенетические звенья атерогенеза у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: Атеросклероз, метаболический синдром, ангиогенез, мастоцит, макрофаг, стабильность атеросклеротической бляшки, острые сердечно-сосудистые синдромы

Relevance of the problem

Cardiovascular diseases constitute the most common cause of premature death in industrialized countries, accounting for 4.35 million deaths annually in Europe, and 35% - in the UK [2]. Despite the significant progress made in clinical methods of diagnosis and symptomatic treatment of cardiovascular diseases and metabolic syndrome, atherosclerosis is still a leading cause of morbidity and mortality not only in Moldova, but also worldwide. The leading role of inflammation in atherogenesis acquired wide recognition in the scientific community and forced us to rethink our ideas about the stages of formation of atherosclerotic plaques.

Atherosclerosis is directly related to symptoms of cardiovascular diseases and strokes, major consequences of which are death and disability. Atherosclerosis is a polyetiological disease with numerous risk factors, including smoking, alcohol abuse, hypertension, diabetes, dyslipidemia, and infection. All these factors involve complex interactions between various components - inflammation, lipid metabolism, blood coagulation system, hypoxia, apoptosis and immune response. The instability of the atherosclerotic plaque is a relatively independent risk factor for ischemic stroke [4,5,6,7]. In the absence of atherosclerosis, normal vessel walls have their microcirculatory bed limited by an adventitious membrane [8]. Intima of the newly formed vessels, associated to atherosclerotic plaques, was first studied in 1876 by Koester [9].

In atherosclerotic plaques, angiogenesis allows the formation of new microvessels, in order to main-

tain the necessary level of oxygen and nutrients in the vascular wall [7].

The growth of newly formed vessels occurs in areas of atherosclerotic lesions that undergo constant changes, renovations and are prone to rupture. Some studies show that the formation of new blood vessels contributes to growth of atherosclerotic lesions and is a key factor leading to plaque rupture and destabilization [10,11]. Some of the newly formed blood vessels are immature and similar to those observed in neovascularization of solid tumors, and, therefore, they may contribute to the development of hemorrhage in plaques and subsequent instability [6,8,12]. CD-105 is a homodimeric, integral membrane glycoprotein, consisting of 90-95 kDa subunits, with disulfide links [13]. It is a component of transforming growth factor beta, TGF- β , receptor complex. CD105 appears in angiogenic endothelial cells [14,15].

CD-105 is a sensitive marker for identification of newly formed blood vessels and, in tumors – their growth and outcome prediction [16,17].

CD-105 is a specific and sensitive marker for the evaluation of newly formed vessels in atherosclerotic plaques [18,19]. Determining the level of circulating soluble CD-105 sensitive antigens can determine exactly the presence of unstable plaques or their ruptures [20].

The three main types of cells - mast cells, macrophages and T-lymphocytes - usually constitute the inflammatory cell infiltrates of atherosclerotic plaques and intercellular substance [21,22].

The immune response is composed of three types of activated inflammatory cells, which interact simul-

taneously (V. Anestiadi, V. Nagornev, E. Zota) [23]. Mast cells are formed from stem cells of the bone marrow and circulate freely in the peripheral blood. The granules of mast cells contain a number of mediators, such as neutral protease, tryptase, chymase, cathepsin G, histamine, heparin, a large number of cytokines and chemokines, tumor necrosis factor (TNF- α), interleukins (IL), vascular endothelial growth factors (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) [24]. The infiltration by inflammatory cells of the vessel wall, in particular the intima, has an important role in the pathogenesis of atherosclerosis development and, probably, is the main cause of acute cardiovascular syndromes (e.g. myocardial infarction and stroke). Atherosclerosis is currently regarded as a complex metabolic disorder with progression of chronic inflammatory processes. An important peculiarity is the ability of mast cells to release their cytoplasmic content (granules) and become active in the extracellular space. Activated mast cells secrete large amounts of chemotactic molecules, activators of inflammatory reactions. In addition, these same mast cells bind nonspecifically to the low density lipoproteins (LDL), which can be phagocytosed by macrophages and then form foam cells, the main cellular component of atherosclerotic lesions (V. Anestiadi, V. Nagornev, E. Zota) [25].

Mast cells have different functions that can modulate the atherogenesis in natural conditions. Mast cells are crucial in the development of atherosclerotic plaque. The participation of mast cells in atherogenesis allows us to really interpret the phenomena associated with clinical manifestations, early diagnostic prospects, to identify therapeutic targets of treatment and individual prognosis in patients with metabolic syndrome complicated by atherosclerosis. The manifestations of different stages of atherosclerotic plaques, in different types of arterial vessels, are described incompletely and the expression of markers specific to mast cells has not been fully studied to date.

We have noted the statistical correlation between the type of plaque and the clinical data. The immunohistochemical method is effective for determining mast cells of atherosclerotic plaque and directly reflects the enzymatic activity of mast cell proteases, some important pathogenetic links of atherogenesis in patients with metabolic syndrome. The obtained data can serve as a substrate for further research to identify potentially valuable and new methods for early lifetime diagnostics and therapeutic purposes.

Research objective

Microscopic analysis of histotopographical distribution of newly formed blood vessels, the extent of mast cell degranulation, macrophage expression

in different stages of plaque development, as well as various types of arterial vessels in patients with arteriosclerosis and metabolic syndrome complicated by atherosclerosis.

Also, we have analyzed the importance of mast cells and macrophages, the patterns of development of atherosclerosis stages, statistical correlations along with diagnostic and prognostic features.

Material and methods

The evaluation of results was based on the determination of density distribution of staining and intensity of the final reaction, reflected in the quantitative ratio of the different zones of atheromatous plaques. Positively stained mast cells were found in many types of atherosclerotic plaques, especially in adventitia and in the immediate vicinity of plaques and in subendothelial layers.

34 patients with atherosclerosis and metabolic syndrome were investigated. Representatives of all age groups were among them, but the degree of affection increased after the age of 40. The age ranged from 44 to 83 years (the average age was 62.8 years). There were 14 women (41, 2%) and 20 men (the average age constituted 58, 8%), who died of atherosclerosis (no. =17) and atherosclerotic complications of the metabolic syndrome (no. =17). Fragments of their cerebral (middle cerebral arteries), carotid, coronary arteries, aorta (thoracic and abdominal segments), renal, iliac and vertebral arteries were collected for research at autopsy.

The vessel fragments were processed according to standard procedures (fixed in 10% buffered formalin solution, enclosed in paraffin blocks and 5.4 micrometer thick sections were obtained). The definition of the plaque type and stage was based on the AHA (*American Heart Association, 1995*) morphological classification [24], taking into account the macroscopic, histological image of the hematoxylin-eosin stained sections and histochemical methods - silver and orcein impregnation.

Additional sections of paraffin blocks were processed immunohistochemically. The sections were deparaffinized, hydrated, and then, the reaction to antigen detection in the PT Link module (DakoCytomation, Denmark) was carried out. The next stage was the incubation of primary antibodies, using NovoLink Max Polymer Detection System, and, to visualize the final reaction, we used 3.3 of diaminobenzidine dihydrochloride, as a chromogen with brown staining. A more detailed description of the immunohistochemical procedures is presented in Table 1.

CD-105 (Endoglin) was used to determine the immunohistochemical expression of the endothelium

Table 1

IHC detection system of mast cells, macrophages and newly formed blood vessels

Marker	Manufacturer	Clone	Concentration	Detection system	Antigen retrieval	Incubation of primary antibody
CD105 Endoglin	Dako Glostrup, Denmark	Monoclonal mouse antihuman, clone SN6h	1: 10	NovoLink Max Polymer Detection System	Proteinase K, 10 minutes	30 minutes, indoor temperature
anti-MCT (mast cell tryptase)	Neo-Markers Fremont, CA	Mouse Monoclonal Antibody, clone AAI)	RTU (concentration prepared for use)	NovoLink Max Polymer Detection System	Micro-waves, 30 minutes, pH 6	30 minutes, indoor temperature
CD68	Dako Glostrup, Denmark	Monoclonal mouse antihuman, QBEnd 10	1:25	NovoLink Max Polymer Detection System	Micro-waves, 30 minutes, pH 6	30 minutes, indoor temperature

of newly formed blood vessels, as well as anti-MCT (mast cell tryptase) for mast cells and CD-68, respectively, for macrophages. All the immunohistochemical procedures were performed using the DakoAutostainer Plus (DakoCytomation, Denmark) automated system.

Quantitative analysis: The hot-spot method [26] is the most effective and frequently used method for quantitative determination of histological structures. Using an optical microscope, the areas of interest are studied at 200× magnification, which corresponds to the surface of 0.74 mm². The method consists in the study of three fields with the highest density of histological structures (capillaries, cells), and then re-counting and calculation of the arithmetic mean.

In the statistical analysis, we used the commercial software SPSS 19.0 and Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel Worksheet), as well as x² and Student tests, p<0.05.

To investigate the histological specimens and obtain images, we used the microscopes Nikon Eclipse E 600 (Nikon, Japan), Nikon Labothot-2 and Carl Zeiss Axiolab. All the immunohistochemical investigations were carried out at the Angiogenesis Research Center (Timisoara, Romania).

All clinical data and results of lifetime laboratory tests were used from patients' medical records.

Table 2

Biochemical laboratory data of the patients included in the study

	Atherosclerosis	Metabolic syndrome
Age (average)	63,4	62,2
Gender (♂/♀)	11/6	9/8
Blood glucose (mmol/l)	4,74	16,2
Total cholesterol (mmol/l)	6,90	6,01
Triglycerides (mmol/l)	0,86	1,58
HDL (mmol/l)	1,003	1,023
LDL (mmol/l)	1,99	3,29

Leukocytes (×10 ⁹ /l)	8,42	8,75
Lymphocytes (%)	24,5	26,7
Monocytes (%)	7,57	6,21
Prothrombin (%)	73,6	78,6
Fibrinogen (g/l)	3,3	5,39
ESR (mm/hour)	17,5	25,5

Estimation of results

Initially, to identify the correlation between the expression of mast cells, macrophages and newly formed blood vessels, their histotopographic localization and histopathological types of atherosclerotic plaques, we used the conventional histopathological classification, in accordance with WHO recommendations.

In order to evaluate the intensity of the reactions, we used the principle based on the number of positively stained cells and blood vessels, and namely: negative (denoted by 0), slightly positive with less than 10% of stained cells (1+), moderately positive with 11-50% of stained cells (2++), and strongly positive with more than 50% of stained cells (3+++). The intensity of the final reaction was not taken into account, because all stained cells showed an intense reaction, even if they were few and isolated. The number of mast cells was assessed by two observers simultaneously, using the arithmetic mean of positive cells in the three respective fields of view (provided that they were present).

Statistical analysis: For statistical analysis, the commercial software Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel Worksheet) and Spearman type correlation tests were used. The statistically significant p<0,05 correlation was taken into account. Correlations were found between the expression of mast cells, macrophages and newly formed vessels, their histotopographic distribution in the atherosclerotic plaques of various types of vessels and clinical factors considering the laboratory data.

Table 3

Quantitative distribution of histopathological types of atherosclerotic plaques

	Type of lesion / artery	Cerebral arteries	Carotid arteries	Aorta	Coronary arteries	Renal arteries	Iliac arteries	Vertebral arteries	Total of plaque types
Group 1 (A)	IL	5	2	0	5	5	2	0	19
	FP	9	7	7	7	7	10	4	51
	CFP	3	8	10	5	5	5	1	36
Group 2 (MS)	IL	2	0	0	2	2	0	0	6
	FP	10	10	11	13	13	10	12	79
	CFP	5	7	6	2	2	7	0	29
Total	IL	7	2	0	7	7	2	0	25
	FP	19	17	18	20	20	20	16	130
	CFP	8	15	16	7	7	12	1	66

IL – intermediate lesion, FP – fibrous plaque, CFP – calcified fibrous plaque.

Results and discussion

The histopathological analysis revealed the existence of three major (conditional) types of atherosclerotic lesions in the two study groups: intermediate lesion (IL), fibrous (formed) plaque (FP), calcified fibrous plaque (and/or complicated) (CFP) in all studied vessels, which, in turn, were stained with hematoxylin-eosin, orcein and impregnated with silver. The histopathological evaluation with determination of

microscopic stage and type of atherosclerotic plaques is shown in Table 3.

The final, positive, immunohistochemical reaction to anti-MCT manifested itself as staining in the form of granular cytoplasmic pattern, limited by mast cells (some of them with degranulation). The ratio of expression of anti-MCT and macrophages, with histotopographic distribution at plaque level, is shown in Figures 1 and 2.

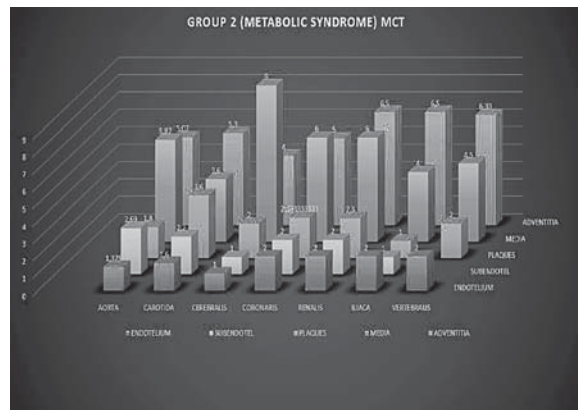
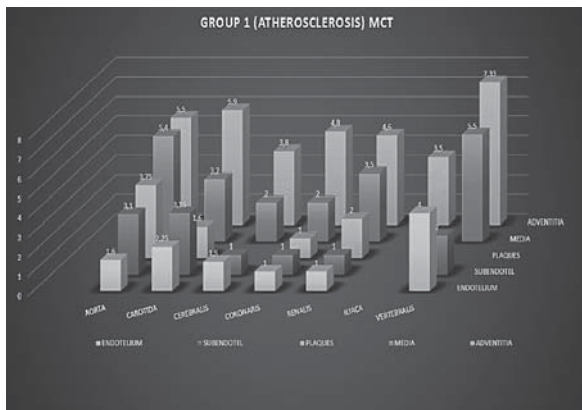


Figure 1. *Histotopographic expression of mast cells in atherosclerotic plaques of various types of vessels.*

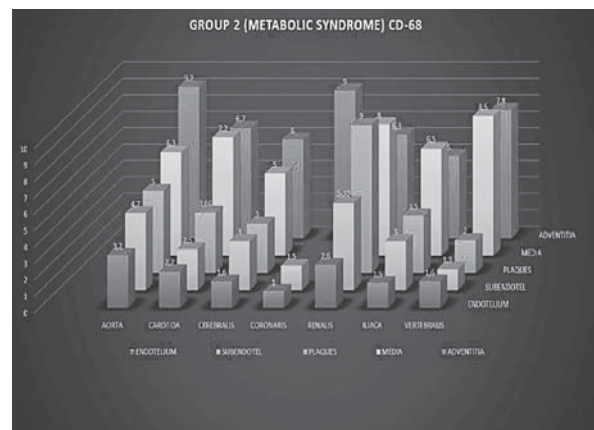
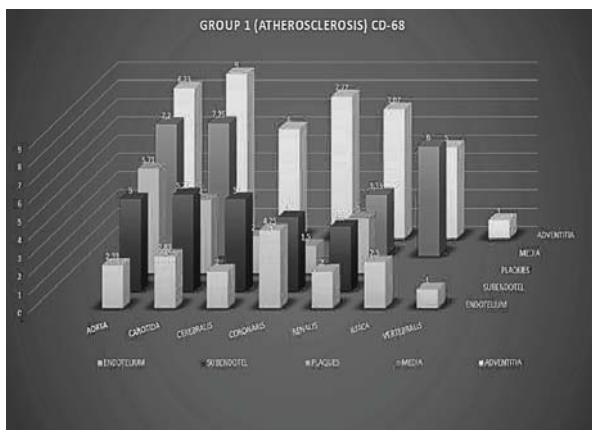
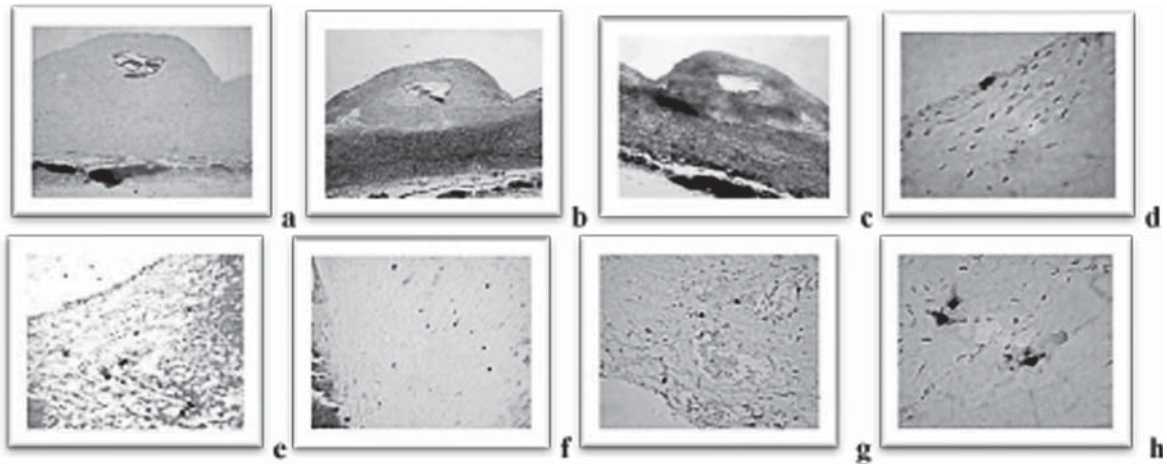
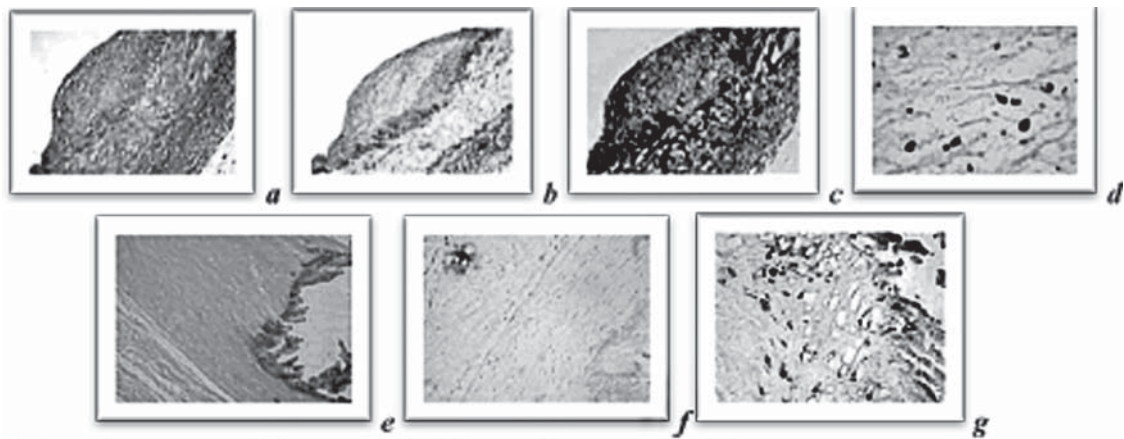


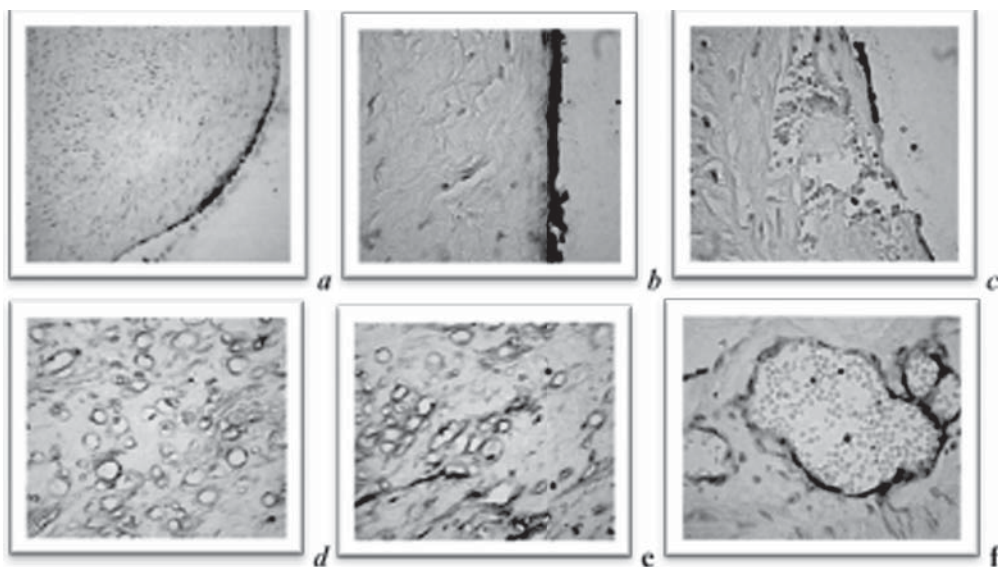
Figure 2. *Histotopographic expression of macrophages in atherosclerotic plaques of various types of vessels.*



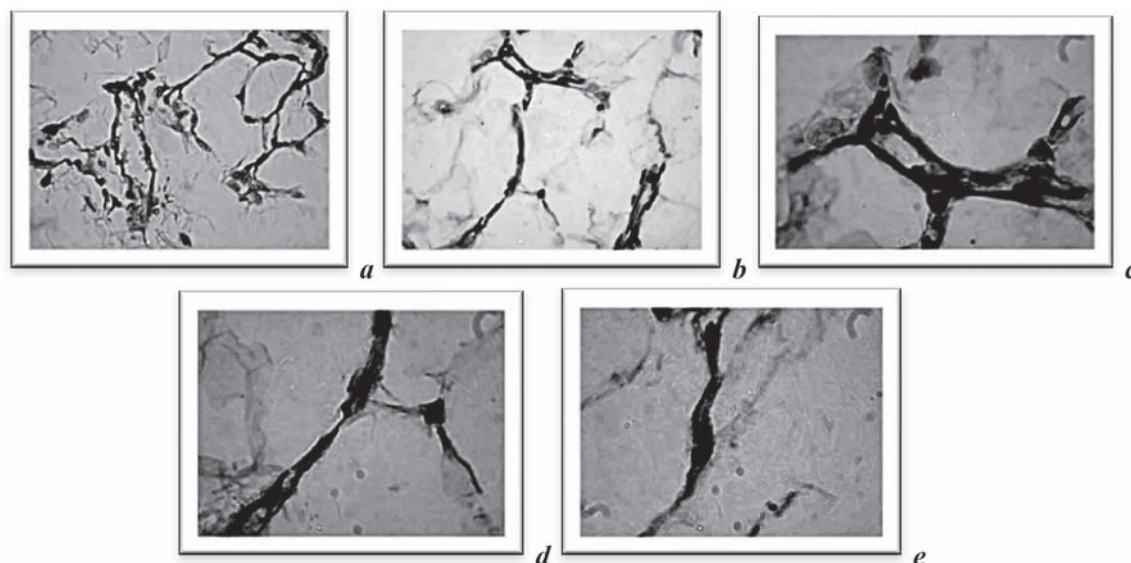
Picture 1. Aortic atherosclerotic plaque (calcified fibrous plaque). Hematoxylin-eosin staining (a); Orcein staining (b); Staining - silver impregnation (c); positively stained (anti-MCT) mast cells in endothelium (d); positively stained (anti-MCT) mast cells in subendothelium (e); positively stained (anti-MCT) mast cells in close proximity to the area of calcification (f); positively stained (anti-MCT) mast cells in proximity to adventitia in plaque site (g) and aloof from it (h). Original magnification 100x and 400x.



Picture 2. Atherosclerotic carotid plaque (calcified fibrous plaque). Hematoxylin-eosin staining (a); Orcein staining (b); Staining - silver impregnation (c); positively stained (anti-MCT) mast cells in fibrous plaque (d); calcified focus in the carotid artery (e); degranulated, positively stained mast cell near calcification focus (f); positively stained (anti-MCT) mast cells in close proximity to the area of calcification (g). Original magnification 100x and 400x.



Picture 3. Complicated atherosclerotic carotid plaque (fibrous plaque) – moderately and intensively positive CD-105-stained endothelium (a, b, c.); Complicated aortic atherosclerotic plaque (fibrous plaque) – many newly formed blood vessels and intensively positive CD-105-stained endothelium (d, e, f). CD-105 staining. Original magnification 100x and 400x.



Picture 4. *Complicated atherosclerotic carotid plaque (calcified fibrous plaque) – moderately, positively CD-105-stained endothelial cells with a tendency to form plexus and capillaries (a, b, c, d, e). CD-105 staining. Original magnification 400x and 1000x.*

Conclusion

In this study, we have shown the existence of differential expression of anti-MCT, CD-68 and CD-105 (Endoglin) in different types of atherosclerotic lesions and different types of vessels, in association with histotopographic distribution.

The data obtained confirm the theory of evolution and the pathogenetic mechanisms of atherogenesis. Despite these assertions, today there are still many unresolved scientific and clinical problems.

For comparison, one can cite as an example the angiogenesis of tumor processes, in which mast cells and macrophages, likewise in the formation of atherosclerotic plaques, are involved in neovascularization (only discussing general mechanisms, functions and pathophysiological components).

Anti-MCT and CD-68 are selective markers for mast cells, macrophages, which are important components of the immune processes in the initiation, proliferation and differentiation of cells in atherosclerotic lesions. In addition to T-lymphocytes and macrophages, other immune effector cells are also involved in atherosclerotic lesions, while lymphocytes, macrophages prevail over mast cells, which perform an important function in the development of atherosclerotic plaque in different vessels, explained by production of large quantities of proteases, including those produced by macrophages, with their accumulation in the necrotic nucleus of the plaque.

The factors produced by mast cells and macrophages may contribute to the destruction of the intercellular matrix and cause an additional modification of LDL. Most of the studied vessels were positively

anti-MCT- and CD-68- stained in the endothelium, atherosclerotic plaque, tunica media and adventitia, as well as in vasa vasorum.

Obviously, the endothelial cells (EC), mast cells, macrophages and lymphocytes are effector cells, involved in atherogenesis with development of atherosclerotic plaques in patients with atherosclerosis and MS. Mast cells regulate the behavior of SMC (smooth muscle cells), most likely through their secreted mediators. The collagen fibers, produced by SMC, may prevent ruptures of atherosclerotic plaques. Nevertheless, the chymase inhibits mast cell proliferation and collagen synthesis of SMC, thereby decreasing the stability of the plaque. The action of mast cell proinflammatory cytokines, such as $\text{TNF-}\alpha$, induces the expression of SMC protease. $\text{TNF-}\alpha$ -positive mast cells, MMP-cysteine cathepsin - positive SMC proteases, together with macrophages, suggest a regulatory role in the expression of cellular mediators, mast cell proteases in SMC activation in sites of atherosclerotic plaque rupture. Localization of mast cells and macrophages in the vessel wall, particularly perivascularly and in intima, assumes an important role in the pathogenesis of atherosclerosis and, perhaps, is the major cause of acute cardiovascular diseases (myocardial infarction and cerebral stroke, in particular).

The role of angiogenesis in the development of atherosclerosis is probably complex and depends on the stage of the pathological process. The development of microvessels in atheromatous plaques is the result of neovascularization; these newly formed capillaries are fragile and prone to rupture with hemor-

rhage. Fibrin deposits in the plaques, the formation of hemosiderin and the beginning of immune inflammation are evidence of bleeding within atheromatous lesions. The importance of angiogenesis in the destabilization and destruction of atherosclerotic plaques remains an unresolved issue, but some of the recent judgment on the underlying causes of plaque instability can lead to a new, promising interpretation of atherogenesis in general.

Patterns of development of atherosclerotic plaques (stability or instability) depend, to great extent, on the angiogenesis of the atherosclerotic process. Our results show that the comparative immunohistochemical method using vascular markers demonstrates the important pathogenetic aspects in the formation of atherosclerotic plaques. Mast cells and macrophages, as well as other immunocompetent cells, play an important role in the development of atherosclerotic plaques and, last but not least, in the angiogenesis process. The question arises whether the inhibition of angiogenesis could be a therapeutic target in atherosclerosis or how it can be used in the metabolic syndrome. Available data indicate that antiangiogenic therapy may have a potential impact on the development of neointima in atherosclerotic lesions, and side effects and exposure to harmful factors are likely to inhibit the endothelium function and regeneration. These assertions are supported by scientific data obtained by many laboratories, which demonstrate that VEGF has a protective effect on the endothelium of the arteries. Recent clinical studies of VEGF inhibitor antibodies, when using Bevacizumab (Avastin) in malignant tumors, indicate that up to 5% of all patients receiving Avastin may have an increased risk of thromboembolism, including acute stroke, myocardial infarction and deep phlebothrombosis. These data suggest that endogenous VEGF may play a certain atheroprotective role in vascularization. The plurality of VEGF biologically important functions and the integrity of vascular endothelium functions are solid arguments that currently limit any antiangiogenic approaches for the treatment of cardiovascular diseases.

CD-105 is a valuable marker of angiogenesis of atherosclerotic plaques, intimal arteries and adventitial vessels, an indicator of the degree of variation in the pathological development of atherosclerosis - the factors that may be important in introducing modern methods of research, diagnosis, treatment and prognosis of these diseases.

Bibliography

1. Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*: 2011; 31(7):1506-1516.

2. Peterson S., Peto V. and Rayner M.: *European Cardiovascular Disease Statistics*, British Heart Foundation, London. 2005.

3. Krupinski J., Font A., Luque A., Turu M., Slevin M. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis. *Front. Biosci.* 2008; 13:6472-6482.

4. McCarthy M.J., Loftus I.M., Thompson M.M., Jones L., London N.J., Bell P.R., Naylor A.R., Brindle N.P. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *J. Vasc. Surg.*: 1999; 30:261-268.

5. Dunmore B.J., McCarthy M.J., Naylor A.R., Brindle N.P. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *J. Vasc. Surg.*; 2007; 45:155-159.

6. Mofidi R., Crotty T.B., McCarthy P., Sheehan S.J., Mehigan D., Keaveny T.V. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br. J. Surg.* 2001; 88:945-950.

7. Mofidi R., Powell T.I., Crotty T., Mehigan D., Macerlaine D., Keaveny T.V. Angiogenesis in carotid atherosclerotic lesions is associated with timing of ischemic neurological events and presence of computed tomographic cerebral infarction in the ipsilateral cerebral hemisphere. *Ann. Vasc. Surg.* 2008; 22:266-272.

8. O'Brien E.R., Garvin M.R., Dev R., Stewart D.K., Hinohara T., Simpson J.B., Schwartz S.M. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am. J. Pathol.* 1994; 145:883-894.

9. Zhang Y., Cliff W.J., Schoeffl G.I., Higgins G. Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1993; 143:164-172.

10. Khurana R., Simons M., Martin J.F., Zachary I.C. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation.* 2005; 112:1813-1824.

11. Tureyen K., Vemuganti R., Salamat M.S., Dempsey R.J. Increased angiogenesis and angiogenic gene expression in carotid artery plaques from symptomatic stroke patients. *Neurosurgery.* 2006; 58:971-977. Discussion 971-977.

12. Ribatti D., Levi-Schaffer F., Kovanen P.T. Inflammatory angiogenesis in atherogenesis a double-edged sword. *Ann. Med.* 2008; 40:606-621.

13. Barbara N.P., Wrana J.L., Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J. Biol. Chem.* 1999; 274:584-594.

14. Duff S.E., Li C., Garland J.M., Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *Faseb. J.* 2003; 17:984-992.

15. Guo B., Kumar S., Li C., Slevin M., Kumar P. CD105 (Endoglin), apoptosis, and stroke. *Stroke.* 2004; 35:94-95.

16. Dhakal H.P., Naume B., Synnestvedt M., Borgen E., Kaaresen R., Schlichting E., et al: Vascularization in primary breast carcinomas: its prognostic significance and relationship with tumor cell dissemination. *Clin. Cancer. Res.* 2008; 14:2341-2350.

17. Marioni G., Giacomelli L., D'Alessandro E., Staffieri C., Guzzardo V., Staffieri A., Blandamura S. Laryngeal carcinoma recurrence rate and disease-free interval are related to CD105 expression, but not to vascular endothelial growth factor 2 (Flk-1/Kdr) expression. *Anticancer Res.* 2008; 28:551-557.
18. Li C., Mollahan P., Baguneid M.S., McMahon R.F., Kumar P., Walker M.G., Freemont A.J., Kumar S. A comparative study of neovascularisation in atherosclerotic plaques using CD-31, CD-105 and TGF-beta1. *Pathobiology.* 2006; 73:192-197.
19. Middleton J., Americh L., Gayon R., Julien D., Mansat M., Mansat P., Anract P., Cantagrel A., Cattan P., Reimund J.M., et al. A comparative study of endothelial cell markers expressed in chronically inflamed human tissues: MECA-79, Duffy antigen receptor for chemokines, von Willebrand factor, CD-31, CD-34, CD-105 and CD-146. *J. Pathol.* 2005; 206:260-268.
20. Cui S., Lu S.Z., Chen Y.D., He G.X., Meng L.J., Liu J.P., Song Z.Y., Liu X.L., Song X.T., Ge C.J., Liu H. Relationship among soluble CD-105, hypersensitive C-reactive protein and coronary plaque morphology: an intravascular ultrasound study. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2008; 121:128-132.
21. Hansson G.K. and Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.*: 2006; 6: 508 – 519.
22. Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*: 2005; 352, 1685 – 1695.
23. Anestiadi V., Nagornev V., Zota E. Inflammation as a cause of various forms of destruction of atherosclerotic plaques. *Pathomorphosis of atherosclerosis (immunological aspects)*. Chisinau – Saint-Petersburg: 2008; 7, 179 – 198.
24. Kovanen P.T.: Mast cells – multipotent local effector cells in atherothrombosis. *Immunol. Rev.*: 2007; 217, 105 – 122.
25. Anestiadi V., Nagornev V., Zota E. Role of monocytes/macrophages in the formation and development of atherosclerotic lesions. *Atherogenesis*. Chisinau – Saint-Petersburg: 2001; 8.1. 158-181.
26. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J.C., Pepper M.S., Jackson D.G., Fox S.B., Harris A.L., Dirix L.Y., Vermeulen P.B. First International consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br. J. Cancer* 2006, 1-15.

PRINCIPIILE FIZIOLOGICE ÎN CORECȚIA RECONSTRUCTIVĂ A VALVULOPATIILOR AORTICE

Vitalie Moscalu, dr. în med., conf. cercet., A.Batrânac, dr. în med., conf. cercet.,
Gh. Manolache, dr. în med., conf. cercet., V. Moroșan, dr. în med., S. Barnaciuc, doctorand,
V.V. Moscalu, doctorand, I.Eșanu, anesteziolog-reanimatolog, N. Ghicavii, ecografist,
Iu.Guzgan, dr. în med., conf. cercet.,

IMSP SCR, Departamentul de chirurgie a inimii, Chișinău, Republica Moldova

moscaluvit@yahoo.com, tel.069242220

Rezumat

Actualitate. Se propun ca o alternativă a substituirii valvulare cu grefe artificiale o serie de tehnici chirurgicale reconstructive, care asigură o corecție efectivă și durabilă în valvulopatiile dobândite. **Material și metode:** În lotul de studiu au fost incluși 320 pacienți cu afecțiuni valvulare la care în poziția aortică s-au efectuat tehnici reconstructive de operație. Etiologic patologiile aortice au fost determinate de afecțiuni reumatismale (251 cazuri), degenerative (45), endocardita infecțioasă (18), congenitale (4), posttraumatice (2). În majoritatea cazurilor ECO-cardiografic a fost constatat un mecanism complex al insuficienței aortice. Alegerea tehnicilor operatorii s-a efectuat în conformitate cu tipul lezional al valvulopatiei (A.Carpentier). **Rezultate:** Letalitatea postoperatorie a alcătuit 5% (16 pacienți). Gradientul transvalvular după o plastie de valvă aortică a evaluat de la 36,6±15,88 mmHg la 13,34±3,73 mmHg. Volumul regurgitant la valva Ao preoperator a constituit în mediu gr. 2,62±0,36, care după o corecție reconstructivă a diminuat până la gr. 1,25±0,26. În perioada de lungă durată la 5 și 10 ani postoperator recurența patologiilor a fost depistată în 29 (11,2%) cazuri. Reoperații au necesitat 12 (4,4%) de pacienți. Supraviețuirea la 10 ani după reconstrucție de valvă aortică a alcătuit – 81,6±4,8% și a fost mult mai înaltă în comparație cu pacienții la care s-a efectuat protezarea ei. **Concluzie:** Tehnicile reconstructive la valva Ao sunt o alternativă acceptată protezării valvulare. Se constată o serie de condiții anatomice și funcționale obligatorii în efectuarea acestor operații.

Summary. The physiological conditions in aortic valvulopathy reconstructive correction

The difficulty of aortic valve plasties lies in recognizing the lesions responsible for aortic regurgitation and selection of suitable operation techniques to replacing or stabilizing the components of Ao root complex (such as Ao annulus,

cusps, Valsalva sinuses, STJ and ascending aorta). **Material and methods:** The study group included 320 valvular patients, whom were performed reconstructive techniques of operation in the aortic position. Etiology of aortic pathologies was of rheumatic (251 cases), degenerative diseases (45), infective endocarditis(18), congenital (4) and trauma (2). In most of cases there was settled by ECO-cardiography a complex mechanism of aortic insufficiency. The differentiation of surgical repair techniques depending upon the predominant type of lesion (A.Carpentier). **Results:** Postoperative mortality comprised 5% (16 patients). The transvalvular gradient decreasing in all the cases (from $36,3 \pm 12,8$, till $13,3 \pm 3,7$ mm.hg), also significantly decreased the degree of aortic insufficiency after reconstructive correction (from gr. $2,62 \pm 0,36$, to gr. $1,23 \pm 0,26$). A follow up study was managed at 10 years postoperatively; recurrence of pathologies was detected in 29 (11,2%) cases. 12 (4,6%) patients required reoperations. Survival was $81.6 \pm 4.8\%$ at 10 years after aortic valve reconstruction, much higher compared to patients who underwent its prosthesis. **Conclusions:** The reconstructive technics in Ao valve surgery are a good alternative for valve replacement. There is a series of mandatory anatomic and fuctional conditions in carrying out these operations.

Резюме. Физиологические принципы в реконструктивной коррекции пороков аортального клапана

Актуальность. Предлагается в качестве альтернативы замены клапана искусственным протезом ряд реконструктивных хирургических методов, обеспечивающих эффективное и устойчивое коррекцию аортальных пороков сердца. **Материал и методы:** В исследовании были включены 320 больных с пороками, у которых в аортальной позиции были выполнены методы реконструктивной хирургии. Этиологически патология аорты были вызваны ревматическими заболеваниями (251 случаев), дегенеративными (45), инфекционным эндокардитом (18), врожденными аномалиями (4), посттравматические (2). В большинстве случаев Эко-кардиография обнаружила сложный механизм недостаточности аортального клапана. Выбор методики осуществлялся в зависимости от типа поражения клапана (А. Carpentier). **Результаты:** Послеоперационная летальность составила 5% (16 больных). Трансвальвулярный градиент после пластики аортального клапана снизился от $36,6 \pm 15,88$ мм рт.ст. до $13,34 \pm 3,73$ мм рт.ст. Объем регургитации клапана на Ao клапане в послеоперационном периоде уменьшился с $2,62 \pm 0,36$ ст, до $1,25 \pm 0,26$. В отдалённом периоде от 5 до 10 лет после операции рецидив патологий был обнаружен в 29 случаях (11,2%). Повторные операции выполнены 12 (4,4%) пациентам. 10-летняя выживаемость после реконструкции Ao клапана составила - $81,6 \pm 4,8\%$ и была достоверно выше по сравнению с пациентами перенесших его протезирование. **Заключение:** Реконструктивные методы коррекции пороков Ao клапана являются альтернативой замены клапанов протезом. Существует ряд анатомических и функциональных особенностей Ao комплекса которые надо учитывать при выполнении этих операций.

Actualitatea

Se propun ca o alternativă a substituirii valvulare cu grefe artificiale o serie de tehnici chirurgicale reconstructive, care asigură o corecție efectivă și durabilă în valvulopatiile dobândite [3,4,5,8,15,16]. Acestea sunt inofensive, mai puțin costisitoare și pot înlătura apariția unor complicații specifice legate de implantarea protezelor valvulare. Urmărind literatura de specialitate, devine tot mai clar, că efectuarea unei corecții reconstructive e imposibilă fără a cunoaște mecanismul de dezvoltare a valvulopatiei, varianta anatomică a viciului (organică, funcțională), a aprecia indicii hemodinamici, ce caracterizează gradul de afectare valvulară.

Aspecte anatomiche și funcționale ale complexului valvular aortic

Una dintre preocupările mai multor generații de chirurghi cardiovasculari a fost cunoașterea particularităților morfologice și funcționale ale complexului valvular aortic, ceea ce a stat la baza elaborării tehnicilor reconstructive în corecția valvulopatiilor aortice [2,9,15,18]. Astfel distingem câteva nivele anatomiche în formarea structurii complexului valvular aortic:

1) joncțiunea aorto-ventriculară alcătuită din fibre

de collagen aranjate în formă triunghiulară, legate de inelul fibros mitral și tricuspidian;

2) inelul fibros anatomic ce cuprinde baza cuspelelor valvulare sub formă de arcade, care se suprapun și formează comisurile valvulare;

3) cuspele valvulare, care coaptează central și formează 3 sinusuri Valsalva;

4) joncțiunea sinotubulară, ce prezintă cupola sinusurilor Valsalva cu trecere în pereții aortei ascendente.

Mecanismul funcționării valvei aortice a fost descris încă de Leonardo da Vinci în 1513, care a menționat că cuspele aortice se deschid și se închid de fluxul sanguin transaortic. În 1872 Ceradini a publicat teoria diferențelor de presiune în aortă în sistolă și în diastolă. În 1948 Weber descrie o elasticitate naturală a structurilor complexului valvular aortic [9].

Toate acestea au stat la baza studiilor patofiziologice ulterioare [4, 9], care au confirmat următoarele:

- sistola ventriculară deschide cuspele valvulare și asigură un flux central transaortic;

- atât în sistolă, cât și în diastolă sunt supuse unor presiuni toate componentele complexului valvular aortic;

- matricea fibrotică dură asigură o configurație stereometrică a bulbului aortic și dirijează cu activitatea cuspelor valvulare;

- orice dereglare a funcției elementelor complexului aortic pune în dificultate coaptarea cuspelor valvulare, cu instalarea unor jeturi regurgitante progresive.

Clasificarea

A fost propusă clasificarea lui A.Carpantier [7] ce cuprinde cele mai frecvente patologii ale complexului valvular aortic, fapt ce a servit ca imbold în căutarea noilor metodici de operații reconstructive la valva aortică în valvulopatiile dobândite. Conform acestei clasificări, există trei tipuri de dereglări morfofuncționale ale aparatului valvular al cordului. Pentru valva aortică clasificarea se prezintă în felul următor:

Tip I – lungirea marginii libere a uneia sau a câtorva cuspe, care prolabează în ventriculul stâng și provoacă insuficiența valvei aortice;

Tip II – dilatarea inelului fibros, în rezultatul căreia se dereglează coaptarea deplină a cuspelor, ceea ce duce la insuficiență aortică;

Tip III – limitarea mișcărilor cuspelor în rezultatul fuzionării comisurilor, fapt ce cauzează stenoza valvei aortice.

Afecțiunile menționate pot fi izolate sau combinate, caracterul viciului fiind dependent de prevalența unui tip de dereglări anatomice și funcționale. În prezent această clasificare este recunoscută de mai multe școli cardiochirurgicale [2].

Indicațiile operatorii

Experiența mai multor centre de cardiochirurgie confirmă unele condiții obligatorii în efectuarea operațiilor plastice reconstructive la valvele Ao [1,5,6,7]:

- prezența unei morfologii acceptabile procedeelelor de reconstrucție a tuturor componentelor complexului valvular;

- studierea ECO-cardiografică a mecanismului incompetenței valvulare;

- dotare cu consumabile, dispozitive și materiale speciale destinate pentru aceste operații;

- acumularea unei experiențe chirurgicale ce ar permite executarea acestor intervenții cu asigurarea unui rezultat efectiv postoperator și durabil în perioada de lungă durată.

Material și metode

Caracteristica lotului de pacienți

În lotul de studiu au fost incluși 320 pacienți, inclusiv 126 (34,1%) bărbați și 194 (65,9%) femei. Cu stenoza aortică s-au prezentat 226 pacienți, inclusiv largă – 117 (51,4%) cazuri, moderată – 89 (39,3%) cazuri, 20 (8,4%) – severă.

Insuficiența aortică a fost diagnosticată în 159

cazuri, inclusiv gr. I – 12 (7,3%) cazuri, gr. II – 99 (62,4%), gr. III – 45 (28,5%), gr. IV la 3 (1,8%) pacienți.

Marea majoritate a pacienților (251 cazuri) au fost de etiologie reumatismală, afecțiunile degenerative a cuspelor valvei Ao s-au stabilit în 45 cazuri, 18 pacienți au fost spitalizați cu clinică de endocardită infecțioasă, cu o anatomie congenitală-4, posttraumatice -2.

Semne de hipertensiune pulmonară prezentau la internare 219 pacienți, inclusiv avansată – 95 (43,7%) din ei. Distribuția pacienților care prezentau semne de insuficiență cardiacă conform clasificăției NYHA a fost următoarea: II – 31 (9,6%) cazuri, III – 136 (44,0%), IV – 145 (46,4%).

Intraoperator au fost stabilite următoarele schimbări morfologice a complexului valvular aortic: – stenoza valvulară – 226 cazuri (70,63%); – calcificare – 56 (17,5%); – vegetații – 18 (5,6%); – valva Ao bicuspidă – 17 (5,3%); – prolaps de cuspe – 138 (43,1%); – retractarea cuspelor – 27 (8,4%); – fibroză marginală – 166 (51,9%); – dilatarea sinusurilor Valsava – 54 (16,9%); – dilatarea Ao ascendente – 151 (47,2%); – disecție de Ao – 6 (1,9%).

Toți pacienții au fost supuși investigațiilor conform unui protocol de studiu unificat: - examenul obiectiv; - diagnosticul funcțional (ECG, EcoCG) pre-, postoperator și în perioada de lungă durată; - examenul radiologic; ventriculografia, coronarografia; - RMN, TC; - monitoring invaziv hemodinamic perioperator; - analize clinice și biochimice la etapele perioadei de spitalizare;- cercetări microbiologice; - teste cu efort fizic; - anchetarea pacienților în perioada de lungă durată.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând metode standarde, incidența fenomenelor a fost comparată prin criteriul student și X^2 , investigațiile multifactoriale au fost acordate în baza analizei succesive Walde.

Rezultate

Rezultate imediat postoperatorii

În dependență de timpul lezional au fost efectuate o serie de **tehnic reconstructive** ce au determinat caracterul complex al operațiilor efectuate.

În cazurile de prolaps al 1-2-3 cuspe valvulare au fost aplicate tehnici reconstructive, care urmăreau scopul de a le readuce în planul valvular. Scurtarea marginii libere a cuspelor poate fi efectuată prin *plicatura cuspelor*; *excizia porțiunii mijlocii a cuspelor*; *resuspendarea cuspelor* (marginea liberă a foitei valvulare prolabează, poate fi consolidată și ridicată în plan pentru o coaptare mai bună printr-o sutură în dublu start cu fir de Gore Tex 7-0) (Figura 1).

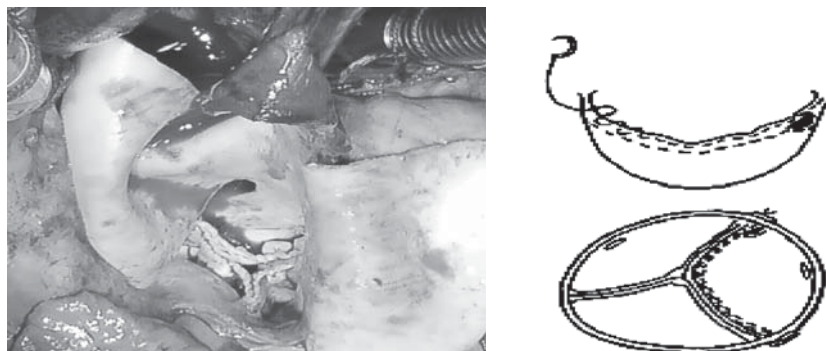


Figura 1. Resuspendarea cuspelor valvei Ao

În dilatările moderate a inelului fibros aortic s-au aplicat procedee de anuloplicație subcomisurală, pentru a stabili punctul de coaptare a cuspelor

valvulare. La o dilatare excesivă a inelului fibros > 28 mm, s-a efectuat reimplantarea cuspelor valvulare în proteza vasculară (tehnica David)(Figura 2).

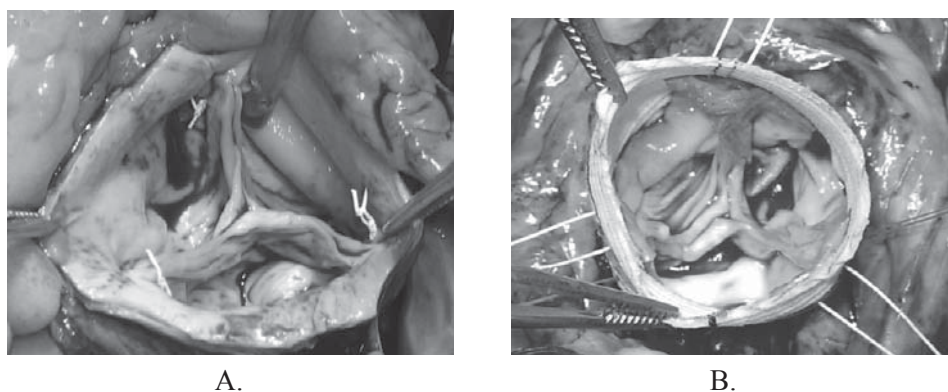


Figura 2. A. Anuloplicație subcomisurală, B. Reimplantarea cuspelor valvulare în proteza vasculară (tehnica David)

Valvulopatiile de tip lezional III au necesitat mobilizarea cuspelor valvulare prin comisurotomie, rezecție parietală, decalcare (Figura 3).

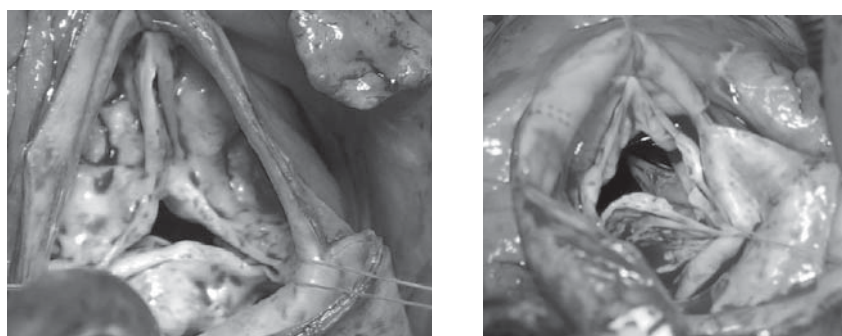


Figura 3. Comisurotomia și rezecția parietală a cuspelor valvei Ao

Tehnicile operatorii efectuate de cele mai multe ori aveau ca scop să înlăture toate componentele ce pot cauza incompetența valvulară în dependență de tipul lezional, mecanismul valvulopatiei și gradul de afectare a hemodinamicii (Tabelul 1).

Tabelul 1

Plastia valvei Ao tehnici operatorii

Tip lezional	Procedee tehnici reconstructive	Nr. de cazuri
	• Cuspoplexie	17
	• Excizia vegetațiilor	8

I	• Cuspoplexie	35
	• Rezecție de cuspe	13
	• Resuspendare	20
	• Anuloplicații subcomisurale	52
II	• Reimplantarea complexului valvular în proteză vasculară (op. David)	33
	• Rezecție parietală	162
III	• Comisurotomie	161
	• Decalcare	21

Caracteristica hemodinamică a OPR la valva Ao.

Gradientul transvalvular după o plastie de valvă aortică a evaluat de la $36,6 \pm 15,88$ mmHg la $13,34 \pm 3,73$ mmHg.

Volumul regurgitant la valva Ao preoperator a constituit în mediu gr. $2,62 \pm 0,36$, care după o corecție reconstructivă a diminuat până la gr. $1,25 \pm 0,26$. Regurgitare reziduală > gr. II a fost observată la 1 pacient, care a fost observată în dinamică în perioada de lungă durată. Astfel după o corecție reconstructivă complexă a fost obținută o restabilire a competenței valvulare și în toate cazurile examinate volumul regurgitant s-a micșorat considerabil.

Postoperator în toate cazurile ECO-cardiografic a fost înregistrată o dinamică 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 această grupă de pacienți a constituit 5% (16 cazuri). Complicații specifice determinate de tehnicile operatorii de plastie aortică nu au fost constatate.

Evoluția postoperatorie a pacienților s-a caracterizat prin restabilirea ritmului sinusal în 105 (32,8%) cazuri, micșorarea gradului de hipertrofie miocardică evoluată la ECG, diminuarea indicelui cardiotoracic radiologic de la $58,24 \pm 2,6\%$ până la $43,4 \pm 2,1\%$.

Semne de insuficiență cardiacă dependentă de tratament medicamentos au fost prezente la 53 (16,7%) de pacienți.

Redistribuirea pacienților conform clasei funcționale NYHA a fost următoarea – clasa funcțională I-II – în 240 (75,4%) cazuri, III – în 45 (14,3%), 32,9 (10,3%) au rămas în clasa funcțională IV.

Rezultate de lungă durată

În perioada postoperatorie tardivă au fost observați 259 (81%) pacienți în termen de la 72-124 luni (mediu $45,68 \pm 3,98$).

Gradul de regurgitare la valva aortică în perioada de lungă durată a evoluat în felul următor (tabelul 2):

Tabelul 2

Evoluția gradului de regurgitare Ao după o corecție reconstructivă

Gradul de regurgitare Ao	Postoperator (n-101)	Tardiv (83)
0	15 (5,6%)	6 (2,4%)
Gr. I	107 (41,3%)	128 (49,4%)
Gr. II	84 (32,5%)	103 (40,0%)
Gr. III	21 (0,8%)	43 (7,2%)

Recidivul patologiei aortice a fost constatat în 29 cazuri (11,2%) – 11 prezentau mărirea gradului de

regurgitare postoperator până la gr. III, alții 18 pacienți au revenit în clinică după o cumisurotomie Ao și rezecție parietală a cuspelelor cu o creștere pe parcursul anilor a gradientului transvalvular mediu de la $14,6 \pm 2,3$ postoperator până la $38,3 \pm 6,5$ mmHg în perioada de durată. Recidivul patologiilor a apărut în mediu peste $65,9 \pm 8,76$ luni postoperator.

Reoperații la valva aortică au necesitat 12 (4,4%) din pacienți. Intraoperator s-a înregistrat avansarea proceselor fibrotice a cuspelelor valvulare, rigiditatea lor, cu mărirea gradului de stenozare și incompetență valvulară. În grupul de studiu acesta a fost unicul factor de risc statistic veridic de recidiv al patologiilor Ao după o reconstrucție valvulară.

Supraviețuirea la 10 ani în această grupă de pacienți a alcătuit $81,2 \pm 2,6$ ani.

Analizând starea funcțională a pacienților putem constata că semnele de insuficiență cardiacă gr. III-IV NYHA persistau în 44 (16,9%), ceilalți 215 (83,1%) se aflau în clasa funcțională I-II.

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

Concluzii

1. Tehnicile chirurgicale reconstructive pot fi acceptate ca metodă de corecție a valvulopatiilor dobândite în lipsa deteriorării grave a structurilor complexului valvular, cunoscând tipul lezional și mecanismul de dezvoltare al patologiilor.

2. Reconstrucțiile valvulare au un caracter complex, urmăresc restaurarea anatomică și asigurarea unei coaptări fiziologice a cuspelelor valvulare.

3. Indicii hemodinamici ce caracterizează o plastie valvulară adecvată indică o diminuare considerabilă a gradientului transvalvular cu restabilirea mobilității cuspelelor în afecțiunile organice și acceptarea unei jet regurgitant rezidual de volum mic până la gr. II.

4. Rata recurenței manifestărilor patologice valvulare după o corecție reconstructivă s-a aflat în limitele de 11,2%, au necesitat reoperații în 4,4% pacienți la 10 ani de supraveghere de durată.

5. Plastiile valvulare având un sinecost mic, fiind lipsite în majoritatea cazurilor de necesitatea profilaxiei cu anticoagulante, rezolvă o serie de probleme de aspect economic și social.

Bibliografie

1. Erbel R., Jakob H-G. Aktueller Stand der interventionellen und chirurgischen Aortenklappenimplantation. Herz 2009;34:339–342.

2. Boodhwani M., de Kerchove L., Glineur D. et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: impact on surgical techniques and clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:286–294.
3. Yacoub M.H., Gehle P., Chandrasekaran V. et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1080–1090.
4. David T.E., Feindel C.M., Webb G.D. et al. Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:347–354.
5. Aicher D., Langer F., Lausberg H. et al. Aortic root remodeling: ten-year experience with 274 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:909–915.
6. Shrestha M., Khaladj N., Hagl C. et al. Valve-sparing aortic root stabilization in acute type A aortic dissection. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:22–224.
7. Bechtel J.F.M., Erasmi A.W., Misfeld M. et al. Rekonstruktive Aortenklappenchirurgie: Ross-, David- und Yacoub-Verfahren. *Herz* 2006;31:413–422.
8. Jeong D.S., Kim K-H., Ahn H. Long-term results of the leaflet extension technique in aortic regurgitation: thirteen years of experience in a single center. *Ann Thorac Surg* 2009;88:83–89.
9. le Polain de Waroux J-B., Pouleur A-C., Goffinet C, et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 2007;116:Suppl I:I-264–I-269.
10. David T.E. [Aortic valve sparing for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:461–463.
11. Volguina I.V., Miller D.C., LeMaire S.A. et al., for Aortic Valve Operative Outcomes in Marfan Patients Study Group. Valve-sparing and valve-replacing techniques for aortic root replacement in patients with Marfan syndrome: analysis of early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1124–1132.
12. Cameron D.E., Alejo D.E., Patel N.D. et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1344–1349.
13. Erasmi A.M., Stierle U., Bechtel J.F.M. et al. Up to 7 years' experience with valve-sparing aortic root remodeling/reimplantation for acute type A dissection. *Ann Thorac Surg* 2003;76:99–104.
14. Casselman F.P., Tan E.S.H., Vermeulen F.E.E., et al. Durability of aortic valve preservation and root reconstruction in type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1227–1233.
15. El Khoury G., Vanoverschelde J.L., Glineur D. et al. Repair of bicuspid aortic valves in patients with aortic regurgitation. *Circulation* 2006;114:1610–1616.
16. Aicher D., Langer F., Adam O. et al. Cusp repair in aortic valve reconstruction: does the technique affect stability? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1533–1539.
17. Svensson L.G., Deglurkar I., Ung J. et al. Aortic valve repair and root preservation by remodelling, reimplantation, and tailoring: technical aspects and early outcome. *J Card Surg* 2007;22:473–479.
18. de Kerchove L., Boodhwani M., Glineur D. et al. Effects of preoperative aortic insufficiency on outcome after aortic valve-sparing surgery. *Circulation* 2009;120:Suppl 1:S120–S126.

REZULTATE PRECOCE POSTOPERATORII DUPĂ ÎNGUSTAREA ARTEREI PULMONARE

Eduard Cheptanaru, doctorand, Liviu Maniuc, cardiochirurg, Oleg Repin, dr.în med., Vasile Corcea, dr.în med., conf.cercet., Ilona Cucu, Oxana Malîga, dr.în med. Dumitru Frunze, Vitalie Moscalu, dr.în med., conf. cercet.,

IMSP Spitalul Clinic Republican, Departamentul cardiochirurgie

echeptanaru@yahoo.com, tel.069292702

Rezumat

Obiectivul lucrării: Aprecierea rezultatelor bandingului arterei pulmonare la pacienții cu malformații cardiace congenitale complexe asociate cu hipertensiune pulmonară avansată în perioada precoce postoperatorie. **Metode.** Au fost analizate datele a 75 pacienți care au suportat banding de arteră pulmonară pe perioada anilor 2005-2011. Calea chirurgicală de abord a fost toracotomia stângă în majoritatea cazurilor (92%) și sternotomia mediană (8%). Pentru aprecierea rezultatelor a fost utilizată manometria directă în artera pulmonară și datele EcoCG. Saturația cu oxigen arterial a fost apreciată în toate cazurile fiind mai mare de 80 - 85% cu FiO₂ de 30%. **Rezultate.** Mediana vârstei a fost 6,25 luni cu o maximă de 12 luni și minim de 3 zile. Treizeci și șase (48%) pacienți au fost de genul masculin și 39 (52%) de genul feminin. Șapte pacienți au fost cu TVM, 18 – VDCDE, 14-CAVC, DSV mare sau multiple DSV asociate și cu CoAo în 36 cazuri. Eficacitatea anatomică și funcțională al bandingului arterei pulmonare a fost înaltă. Media gradientului maximal

la artera pulmonară a constituit $38,7 \pm 11,25$ mmHg, saturația cu oxigen arterial a constituit $98,46 \pm 66,73\%$ cu micșorarea indicelui cardiotoracic postoperator la $62,3 \pm 5,5$. Rata mortalității la pacienții cu bandingul arterei pulmonare a fost de 3%. **Concluzii.** Bandingul arterei pulmonare joacă un rol important în managementul pacienților cu malformații cardiace congenitale, în special, pentru copiii de vârstă fragedă cu probleme medicale așa ca pneumonii frecvente, insuficiență cardiacă progresivă, greutate corporală mică și anomalii asociate ne cardiace. Bandingul arterei pulmonare poate fi considerată o manopera eficientă cu o morbiditate și mortalitate redusă.

Cuvinte-cheie: Bandingul arterei pulmonare, Ventricul unic, Flux sangvin pulmonar crescut, corecție paliativă

Abstract. Early postoperative results after pulmonary artery constriction

Background: The objective of this study was to assess the results of the pulmonary artery (PA) banding in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension in early postoperative period. **Methods:** We analyzed data from 75 patients who underwent PA banding between 2005 and 2011. Surgical approach at the patients were through a left thoracotomy (92%) or median sternotomy (8%). All patients underwent PA banding based on PA pressure measurement and EcoCG investigations. In all of the patients arterial oxygen saturation was considered and most of them had the arterial oxygen saturation more than 80% to 85% with FIO₂ of 30%. **Results:** The mean age was 6,25 month, max. 12 month and min. 3 days. Thirty six (48%) patients were male and 39 (52%) patients were female. Seven patients had TGA, 18-DORV, 14-CAVC, large VSD >10 mm or multiple VSD in association with CoAo at the 36 patients. The anatomical and functional effectiveness of PA banding was high. The mean peak gradient across PA banding was 38,7 mmHg, arterial oxygen saturation was $98.46 \pm 66.73\%$ with decreasing postoperative cardiothoracic index at the 62.3 ± 5.5 . The mortality rate in PA banding was 3%. **Conclusions:** Pulmonary artery banding still plays a role in management of patients with CHD, particularly for infants with medical problems such as frequent pneumonia, progressive heart failure, low body weight, and associated non cardiac anomalies. PA banding can be done safely with low morbidity and mortality.

Key words: Pulmonary artery banding, Univentricular heart, Pulmonary overcirculation, Palliative correction

Резюме. Ранние послеоперационные результаты после сужения легочной артерии

Цель статьи: Оценка результатов сужения легочной артерии в раннем послеоперационном периоде у пациентов со сложными врожденными пороками сердца, с высокой легочной гипертензией. **Методы.** Мы проанализировали данные у 75 пациентов, перенесших сужение легочной артерии в период между 2005-2011 годами. Хирургический доступ был через торакотомию в большинстве случаев (92%) или медианная стернотомия (8%). Для оценки результатов использовалось измерение давления непосредственно в легочной артерии и данные ЭхоКГ. Артериальное насыщение кислородом оценивалось во всех случаях и большинство из них имело насыщенность артериальной крови кислородом от 80% до 85% с FIO₂ 30%. **Результаты.** Средний возраст больных составил 6,25 месяца с максимумом 12 месяцев и минимум 3 дня. Тридцать шесть (48%) пациентов были мужского пола и 39 (52%) пациентов были женского пола. Семь пациентов имели ТМС, 18-ДОС, 14-общий АВ канал, большой ДМЖП > 10 мм или несколько ДМЖП в сочетании с коарктацией аорты у 36 пациентов. Анатомическая и функциональная эффективность сужения легочной артерии была высокой. Средний максимальный градиент на легочной артерии составил $38,7 \pm 11,25$ мм рт.ст., артериальная насыщенность кислородом было $98,46 \pm 66,73\%$ с уменьшением послеоперационного КТИ до $62,3 \pm 5,5\%$. Смертность у пациентов с сужением легочной артерии составила 3%. **Выводы.** Сужение легочной артерии играет важную роль в лечении пациентов с врожденными пороками сердца, особенно у детей раннего возраста с осложненным течением, связанных с частыми пневмониями, прогрессирующей сердечной недостаточности, с низкой массой тела и нарушением сердечной деятельности. Сужение легочной артерии можно считать эффективным методом с наименьшими осложнениями и низкой смертностью.

Ключевые слова: Сужение легочной артерии, единственный желудочек, увеличение легочного кровотока, паллиативная коррекция.

Introducere

Bandingul arterei pulmonare (BAP) este o tehnică chirurgicală simplă care are ca scop reducerea fluxului sangvin pulmonar crescut în unele boli cardiace congenitale. La debutul cardiocirurgiei, când utilizarea by-passului cardiopulmonar avea mai multe efecte nocive, această tehnică a jucat un rol fundamental în tratamentul pacienților cu defecte cardiace congenitale, în special, în prezența unui șunt intracardiac de la stânga la dreapta. Utilizarea BAP a scăzut în ultimele două decenii din cauza creșterii popularității

reparației intracardiace inițiale complete. Rolul aplicării bandingului arterei pulmonare este de a reduce fluxul sanguin în artera pulmonară cu scopul de a preveni sau, a inversa insuficiența cardiacă și pentru a asigura o protecție pe termen lung hipertensiunii pulmonare ireversibile, precum și pentru a menține un debit optim în cazurile de o șuntare masivă intracardiacă. Tehnica a fost descrisă în 1952, de către Muller și Danimann, ca un tratament de supraviețuire în caz de defect septal ventricular și fluxul excesiv spre pulmoni prin „crearea de stenoză pulmonară“ la un

copil de 5 luni [1]. Începând cu anii 1980, supraviețuirea nou-născuților și sugarilor cu malformații cardiace complexe, insuficiență cardiacă congestivă, cauzată de defecte intracardiacă nerestrictive, atreția valvei tricuspide și alte malformații complexe, care nu se supuneau pentru reparații primare, a fost semnificativ îmbunătățită prin utilizarea (BAP) [2-7]. Deși, utilizarea BAP a scăzut în ultimul deceniu, în favoarea reparației timpurii și primare, își menține locul în tratamentul cardiopatiilor cardiace congenitale cu îmbogățirea circulației pulmonare. Mai mult decât atât, un șir de defecte cardiace pot beneficia de BAP primar, îndeosebi când este obligatorie utilizarea cu scopul pregătirii și „formării” ventriculului stâng, precum și la pacienții cu transpoziția vaselor magistrale cu efectuarea switch-lui arterial întârziat. Pacienții cu transpoziția vaselor magistrale corijată pot beneficia de la BAP ca o procedură etapizată de reconversie al ventriculului stâng pentru o ulterioară operație de corecție dublu switch [8-10]. Cu toate acestea, unele aspecte sunt încă în discuție, gradul de constricție optimă a benzii, prezența variantelor individuale în răspunsul ventricular adaptiv, momentul optim de debanding sau necesitatea reoperației precum și reconstrucția arterelor pulmonare la momentul debandingului.

Scopul lucrării

Scopul acestei lucrări a fost aprecierea rezultatelor bandingului arterei pulmonare la pacienții cu malformații cardiace congenitale complexe asociate cu hipertensiune pulmonară avansată în perioada precoce postoperatorie.

Material și metode

Au fost analizate datele a 75 de pacienți care au suportat banding de arteră pulmonară pe perioada anilor 2005-2011. Pacienții au fost selectați conform patologiei cardiace de bază. Criteriile pentru banding nu au fost definite strict. Dacă pacienții au prezentat o insuficiență cardiacă severă, o istorie de infecții respiratorii frecvente sau a existat suspiciunea unei infecții ale tractului respirator inferior recente sau active, care nu răspunde la tratamentul medical, ele au fost considerate ca risc ridicat pentru by-pass cardiopulmonar și au favorizat aplicarea îngustării arterei pulmonare. Mediana vârstei a fost 6,25 luni cu o maximă de 12 luni și minim de 3 zile. Treizeci și șase (48%) pacienți au fost de genul masculin și 39 (52%) de genul feminin. Categoriile de diagnostic la pacienții cu banding al arterei pulmonare au fost: șapte pacienți cu TVM, 18 – VDCDE, 14-CAVC, DSV mare sau multiple DSV asociate și cu CoAo în 36 cazuri (Tabelul 1).

Tabelul 1

Diagnosticul ce a precedat îngustarea arterei pulmonare

TAC	TVM	VDCDE	CAV	DSV multiple sau DSV cu CoAo
1	7	18	14	35

Calea chirurgicală de abord a fost toracotomia stângă în majoritatea cazurilor (92%) și sternotomia mediană (8%).

Toracotomie antero-latero-posterioară: prin acest abord, incizia pericardului și aderențele postoperatorii pericardice sunt minime, chiar dacă plasarea bandului este mai dificilă și mai puțin precisă, dar este obligatorie în cazul prezenței coarctației aortice.

Sternotomie mediană: acest abord ajută la minimizarea distorsiunii ramurilor pulmonare și obținerea unei circumferințe optime la trunchiul arterei pulmonare, evitând deformarea valvei pulmonare și permițând o precizie în plasarea bandei. Mai mult decât atât, ambii plămâni pot fi complet ventilați pe tot parcursul procedurii cu setări ventilatorii minime, iar adaptările în strângerea benzii sunt mai ușoare. Totuși, aceasta nu păstrează integritatea pericardică favorizând aderențele pericardice. Această abordare este acum utilizat pe scară largă și este esențială la pacienții cu arc aortic hipoplazic.

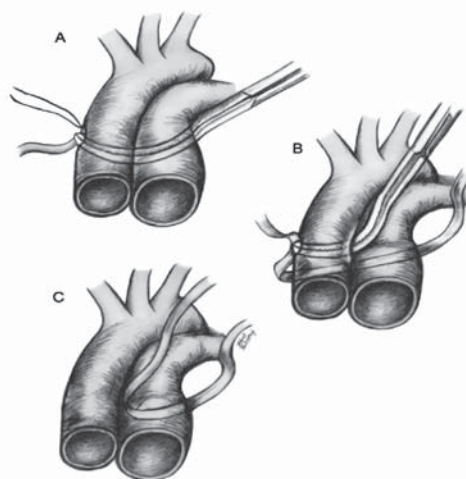


Fig. 1. Tehnica aplicării bandingului arterei pulmonare

Circumferința panglicii din bumbac filată pentru îngustarea arterei pulmonare a fost stabilită în conformitate cu formulele după Trusler.

Pentru aprecierea rezultatelor a fost utilizată manometria directă în artera pulmonară, datele EcoCG, iar pentru aprecierea indicelui cardiotoracic au servit datele roentghenologice. Saturația cu oxigen arterial

a fost apreciată în toate cazurile fiind mai mare de 80 - 85% cu FiO₂ de 30%.

Rezultate

Un total 75 de pacienți au suferit o procedură îngustare de arteră pulmonară cu o mortalitate spitalicească de 3% (n = 6). Durata medie a intervenției chirurgicale a constituit 84,8±36,7 minute. Acest timp reflectă nu numai îngustarea arterei pulmonare, dar și procedurile chirurgicale concomitente, așa cum ar fi ligaturarea canalului arterial permeabil, rezecția coarctăției aortice, aplicarea anastomozei intersistemice. Durata aflării în reanimarea cardiocirurgicală a constituit 3,8±4,3 zile, cu o perioadă de aflare la respirație dirijată în mediu 36,62±63 ore. Sejurul mediu de aflare în spital a fost de 22,7±8,9 zile. O scădere al oxigenării postbănding a fost observată la monitorizarea saturației cu oxigen arterial, care a fost până la îngustarea arterei pulmonare de 173,85±115,9, cu diminuarea ei la 98,46±66,73. Manometria directă a presiunii sistemice și presiunii în artera pulmonară a permis evidențierea creșterii presiunii în circuitul mare și scăderea semnificativă în circuitul mic (Tabela 2).

Tabelul 2

Manometria directă intraoperatorie

	P sist. (mmHg)	P AP (mmHg)
Prebănding	81,2±11,7	61,3±13,0
Postbănding	89,2±11,6	38,7±11,25

Datele roentghenologice au accentuat diminuarea indicelui cardiotoracic postbănding arterei pulmonare de la 63,4±5,7 la 62,3±5,5, evidențind o dinamică pozitivă a hemodinamicii cordului.

În 41 cazuri a fost diagnosticată pneumonie postoperatorie și în 16 cazuri encefalopatii, care și au determinat o perioadă de intubație prelungită cu aflare mai îndelungată în secția terapie intensivă, precum și influențând durata spitalizării. Supraviețuirea pacienților supuși îngustării arterei pulmonare este relatată în tabelul 3.

Tabelul 3

Supraviețuirea pacienților după îngustarea arterei pulmonare în dependență de patologia cardiacă de bază

Patologia	Letalitate	Supraviețuire
TAC	0	100%
TVM	2	72%
VDCDE	1	95%
CAV	1	93%
DSV multiple sau DSV cu CoAo	2	94%

Discuții

Malformațiile cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă nerestricționată de la stânga la dreapta generează un flux sanguin crescut în artera pulmonară care provoacă hipertensiunea pulmonară cauzând insuficiență cardiacă congestivă încă din perioada neonatală. Principiul BAP este reducerea diametrului arterei pulmonare, scăderea fluxului sanguin la nivelul ramurilor pulmonare și reducerea presiunii în artera pulmonară. În același timp se obține o îmbunătățire a presiunii sistemice, debitului cardiac, iar îmbunătățirea funcției ventriculare poate fi așteptată în cazul pacienților cu o șuntare mare de la stânga la dreapta. În același timp, BAP prezintă risc pentru desaturație sistemică ca o consecință al mixării dezechilibrată al sângelui venos și arterial, poate provoca o hipertrofie ventriculară anormală sau obstrucție subaortică, precum și diferite grade de distorsiuni la nivelul ramurilor arterei pulmonare și valvei arterei pulmonare.

Mai mulți factori ar trebui să fie luați în considerare la un pacient care este supus BAP: tipul defecțului cardiac, tipul de șuntare intracardiacă, decizia stabilită în abordarea chirurgicală în etape al cardiopatiei și, nu în ultimul rând experiența echipei cardiocirurgicale.

Indicațiile clasice sunt:

- Ventricul unic.
- Pacienții cu ventricule balansate sau nebalansate, cu șuntare largă intracardiacă, care prezintă inițial risc înalt pentru corecție biventriculară.
- Cardiopatii congenitale ce necesită remodelarea ventriculului stâng.

Indicații noi:

- Hipoplazia inimii stângi [11,12];
 - Transpoziția vaselor magistrale corijată [13].
- Din punct de vedere patofiziologic:
- Malformații cardiace cu flux pulmonar crescut care necesită o procedură paliativă cu scopul protecției pulmonare până la reparația completă sau o conexiune cavopulmonară;
 - Malformație cardiacă cu ventricul stâng incapabil să suporte presiune sistemică;
 - Hipoplazia inimii stângi care necesită corecție chirurgicală etapizată.

Tehnica chirurgicală a BAP este foarte intuitivă și este formată din redimensionarea arterei pulmonare sau ramurilor sale prin plasarea a unei bande în jurul vaselor. Dificultatea este nu în a pune banda în jurul trunchiului pulmonar principal, dar în obținerea unui punct optim de constrângere al arterei pulmonare, deoarece chiar și o modificare minimală al diametrului pulmonar are un efect major asupra rezistenței și fluxului, descris de legea lui Poiseuilles. În plus, efectele bandingului în presiunea pulmonară sunt in-

fluențate de așa factori cum ar fi hemodinamica, parametrii respiratorii, rezistența pulmonară și sistemică, tipul malformației cardiace, ritmul cardiac, contractilitatea cardiacă, ventilația mecanică. Trusler, în 1972 [14], a introdus conceptual de un banding "justificat" prin calibrarea benzii în funcție de specificul anatomiei cardiace și stabilirea lungimii inițiale a benzii în raport cu greutatea pacientului, lăsând orice ajustare ulterioară bazată pe evaluarea raportului dintre presiunile pulmonară-la-sistemică. Cu toate acestea, dezavantajul acestei tehnici a fost reprezentat de modificările legate de presiune, iar presiunea pulmonară post band nu este întotdeauna strict corelată cu fluxul pulmonar. Deși, aplicarea formulei lui Trusler rareori corespunde la constricția finală a benzii, totuși ne dă în mod clar un „punct pornire“ de strângere [15]. Cu toate acestea, metoda Trusler este încă folosită la nivel mondial pentru a stabili lungimea inițială a panglicii, dar mulți autori sugerează diferite metode așa ca măsurarea reală al raportul Qp / Qs și adaptarea benzii în baza caracteristicilor pacientului [16].

Mai multe probleme pot persista sau pot apărea mai devreme sau mai târziu, după BAP. Imediat după operație, în caz de disfuncție ventriculară, saturație sistemică cu oxigen scăzută sau reducerea diurezei necesită o revizuire a dimensiunii benzii. O bandă liberă poate fi responsabilă pentru o persistență insuficienței cardiace progresive cu o protecție circulației pulmonare inefficientă. Evaluarea EcoCG postoperatorie este obligatorie pentru evaluarea gradului de stenozare a arterei pulmonare.

Indicii mortalității și morbidității la această procedură paliativă sunt încă mari. Cu toate acestea, se menține un rol terapeutic în tratamentul unor defecte cardiace congenitale. Mortalitatea a BAP s-a îmbunătățit semnificativ în de 1980. De atunci, acest indice a scăzut de la o rată de 30% înainte de 1980 la 10% mai târziu după datele raportate de către Pinho et al. și Takayama colab. [17,19-21]. Analizând experiența generală raportată în literatura de specialitate, o identificare clară a factorilor critici care influențează mortalitatea și morbiditatea în BAP este o sarcină dificilă.

- Prezența unui defect cardiac cu tulburări de amestecare a sângelui trebuie să fie recunoscute. Acești pacienți pot prezenta indici de mortalitate mai mari în comparație cu pacienții cu flux intracardiac normal.

- Pacienți mici pot beneficia foarte mult de la BAP, chiar dacă, conform literaturii, el prezintă un risc în creștere pentru mortalitatea precoce și morbiditatea din cauza stării clinice și instabilității hemodinamice. Bandingul la o arteră pulmonară dilatată, la nou-născuți prematur, copiii cu greutate mică la naș-

tere, poate fi o opțiune rezonabilă pentru amânarea tratamentului chirurgical mai radical [22,23].

Mai recent, au fost introduse modificări diferite, care vizează îmbunătățirea rezultatelor de durată. Cu utilizarea sistemului FloWatch®, incidența timpurie de reoperații, ventilație mecanică, aflarea în terapia intensivă au scăzut [24,25], dar această procedură este încă limitată la un anumit număr de pacienți.

Concluzii

Bandingul arterei pulmonare joacă un rol important în managementul pacienților cu malformații cardiace congenitale, în special, pentru copiii de vârstă fragedă cu probleme medicale așa ca pneumonii frecvente, insuficiența cardiacă progresivă, greutate corporală mică și anomalii asociate necardiace. Bandingul arterei pulmonare poate fi considerată o manoperă eficientă cu o morbiditate și mortalitate redusă.

Bibliografie

1. Muller W.H., Jr., Danimann J.F., Jr. The treatment of certain congenital malformations of the heart by the creation of pulmonic stenosis to reduce pulmonary hypertension and excessive pulmonary blood flow; a preliminary report. *Surg Gynecol Obstet* 1952;95:213-9.
2. Silverman N., Levitsky S., Fisher E., DuBrow I., Hastreiter A., Scagliotti D. Efficacy of pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal. *Circulation* 1983;68(3 Pt 2):II148-53.
3. Epstein M.L., Moller J.H., Amplatz K., Nicoloff D.M. Pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:28-31.
4. Stark J., Tynan M., Tatoes C.J., Aberdeen E., Waterston D.J. Banding of the pulmonary artery for transposition of the great arteries and ventricular septal defect. *Circulation* 1970;41(5 Suppl.):II116-22.
5. Rastan H. Palliative treatment of complete transposition of the great vessels: first clinical results of closed atrial septectomy with new septectome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:407-14.
6. Rashkind W.J. Palliative procedures for transposition of the great arteries. *Br Heart J* 1971;33(Suppl.):69-72.
7. Mistrot J.J., Varco R.L., Nicoloff D.M. Palliation of infants with truncus arteriosus through creation of a pulmonary artery ostial stenosis. *Ann Thorac Surg* 1976;22:495-7.
8. Devaney E.J., Charpie J.R., Ohye R.G., Bove E.L. Combined arterial switch and Senning operation for congenitally corrected transposition of the great arteries: patient selection and intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:500-7.
9. Duncan B.W., Mee R.B., Mesia C.I., Qureshi A., Rosenthal G.L., Seshadri S.G. *et al.* Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2003;24:11-9.
10. Mee R.B. Severe right ventricular failure after Mustard or Senning operation. Two-stage repair: pulmonary artery banding and switch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92(3 Pt 1):385-90.

11. Sasaki T., Takahashi Y., Ando M., Wada N., Kawase Y., Seki H. Bilateral pulmonary artery banding for hypoplastic left heart syndrome and related anomalies. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:158–62.
12. Akintuerk H., Michel-Behnke I., Valeske K., Mueller M., Thul J., Bauer J. *et al.* Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combine Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation* 2002;105:1099–103.
13. Metton O., Gaudin R., Ou P., Gerelli S., Mussa S., Sidi D. *et al.* Early Prophylactic pulmonary artery banding in isolated congenitally Corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2010;38:728–34.
14. Trusler G.A., Mustard W.T. A method of banding the pulmonary artery for large isolated ventricular septal defect with and without transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 1972;13:351–5.
15. Valente A.S., Mesquita F., Mejia A.C., Maia I.C., Maior M.S., Branco C.K. *et al.* Pulmonary artery banding: a simple procedure? A critical analysis at a tertiary center. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24:327–33.
16. Baslaim G. Modification of Trusler's formula for the pulmonary artery banding. *Heart Lung Circ* 2009;18:353–7.
17. Pinho P., Von Opper U.O., Brink J., Hewitson J. Pulmonary artery banding: adequacy and long-term outcome. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1997;11:105–11.
18. Lin M.T., Chen Y.S., Huang S.C., Chiua H.H., Chiua S.N., Chena C.A. *et al.* Alternative approach for selected severe pulmonary hypertension of congenital heart defect without initial correction—palliative surgical treatment. *Int J Cardiol* 2011;151:313–7.
19. Takayama H., Sekiguchi A., Chikada M., Noma M., Ishizawa A., Takamoto S. Mortality of pulmonary artery banding in the current era: recent mortality of PA banding. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1219–24.
20. Horowitz M.D., Culpepper W.S., Williams L.C., Sundgaard-Riise K., Ochsner J.L. Pulmonary artery banding: analysis of a 25-years experience. *Ann Thorac Surg* 1989;48:444–50.
21. Yoshimura N., Yamaguchi M., Oka S., Yoshida M., Murakami H. Pulmonary artery banding still has an important role in the treatment of congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1463.
22. Brown S., Boshoff D., Rega F., Eyskens B., Meyns B., Gewilling M. Dilatable pulmonary artery banding in infants with low birth weight or complex congenital heart disease allows avoidance or postponement of subsequent surgery. *Eur J Cardio-Thor Surg* 2010;37:296–301.
23. Holmstrom H., Bjornstad P.G., Smevik B., Lindberg H. Balloon dilatation of pulmonary artery banding: Norwegian experience over more than 20 years. *Eur Heart J* 2012;33:61–6.
24. Corno A.F., Ladusans E.J., Pozzi M., Kerr S. Flow-watch versus conventional pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1413–20.
25. Bonnet D., Corno A.F., Sidi D., Sekarski N., Beghetti M., Schulze-Neick I. *et al.* Early clinical results of the telemetric adjustable pulmonary artery banding Flow-Watch-PAB. *Circulation* 2004;110(11 Suppl. 1):II158–63.

IMPACTUL TRATAMENTULUI CU NEBIVOLOL ASUPRA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV ŞI STATUTULUI ANTIOXIDANT LA PACIENŢII SUPUŞI INTERVENŢIEI CORONARIENE PERCUTANE CU IMPLANT DE STENT

Lilia Simionov, doctorandă, Institutul de Cardiologie

Rezumat

Înteruperea ischemiei miocardice în desfășurare, cauzate de ateroscleroză, prin intervenție coronariană percutană (PCI) constituie o opțiune terapeutică preferată de revascularizare miocardică, dar are un impact traumatic datorită episoadelor scurte de ischemie în timpul procedurii la care se adaugă careva leziuni endoleliale, ca rezultat se eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen, ceea ce denotă declanșarea stresului oxidativ. Pornind de la aceste premise am inițiat un studiu pentru a determina parametrii stresului oxidativ cu semnificație prognostică la pacienții supuși angioplastiei coronariene, tangențial s-a inițiat tratament antioxidant cu nebigolol pentru a influența terapeutic acești parametri. La pacienții selectați în studiu au fost determinate nivelurile circulante ale enzimei antioxidante – superoxid-dismutaza (SOD) și produsele peroxidării lipidelor – dialdehida malonică (DAM). Rezultatele acestui studiu ne-au demonstrat că angioplastia coronariană provoacă activizarea stresului oxidativ, exprimată prin mărirea DAM și micșorarea cantitativă a SOD. În același timp nebigololul micșorează expresia răspunsului prooxidant.

Summary. The impact of treatment with nebigolol on oxidative stress markers and antioxidant status in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation.

Ischemic heart disease is a major public health problem. Interruption of ongoing myocardial ischemia caused by atherosclerosis, percutaneous coronary intervention (PCI) is a preferred treatment option for myocardial revasculariza-

tion, but has a traumatic impact due to short episodes of ischemia during the procedure plus any damage as a result is issued endoleliale a large amount of reactive oxygen species, which indicates the onset of oxidative stress. Starting from these premises we initiated a study to determine the parameters of oxidative stress with prognostic significance in patients undergoing coronary angioplasty, antioxidant treatment was initiated tangential nebivolol to therapeutic influence these parameters. In selected patients in the study were determined circulating levels of antioxidant enzyme - superoxide dismutase (SOD) and lipids peroxidation products - malondialdehyde (MDA). The results of this study we have shown that coronary angioplasty activation causes oxidative stress, expressed by increasing MDA and decreasing the quantity of SOD. At the same time nebivolol decreases expression of prooxidant response.

Резюме. Воздействие лечения небивололом на маркеры окислительного стресса и антиоксидантного статуса у пациентов, подвергающихся чрескожной коронаропластике с имплантацией стента.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является предпочтительным методом реваскуляризации миокарда, но механическая травма во время процедуры и короткие эпизоды ишемии повреждают эндотелий, в результате освобождается большое количество активных форм кислорода, что указывает на начало окислительного стресса. Исходя из этих положений мы начали исследование, чтобы определить параметры перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших коронарную ангиопластику, а также влияния небиволола на эти показатели. Определялись уровни циркулирующего антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА). Результаты этого исследования показали, что коронарная ангиопластика провоцирует активизацию окислительного стресса, выражающуюся в увеличении активности МДА и снижение количества СОД. В то же время лечение небивололом уменьшает выраженность прооксидантного ответа.

Introducere. Numeroase studii au demonstrat că pacienții cu cardiopatie ischemică au un nivel crescut al stresului oxidativ și un nivel redus al apărării antioxidante. Stresul oxidativ intervine în toate etapele procesului aterosclerotic, de la apariția primelor striuri lipidice până la fazele de placă ateromatoasă complicată. Întreruperea ischemiei miocardice în desfășurare, cauzate de ateroscleroză, prin intervenție coronariană percutană (PCI) constituie o opțiune terapeutică preferată de revascularizare miocardică, dar are un impact traumatic datorită episoadelor scurte de ischemie în timpul procedurii la care se adaugă careva leziuni endoleliale, ca rezultat se eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen. Repercursiunile patologice ale acestei proceduri pot influența notabil evoluția remodelării coronariene și riscul diferitor complicații cardiovasculare majore, iar stresul oxidativ poate avea în acest sens rol de declanșare determinant. Stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru între producția de specii reactive de oxigen și mecanismele enzimatice și non-enzimatice de apărare antioxidantă, rezultând în generarea unui exces de specii reactive, care induc leziuni oxidative la nivel celular și molecular. În sistemele biologice stresul oxidativ este caracterizat de următorii parametri: creșterea producției speciilor reactive de oxigen (SRO) și scăderea antioxidantilor cu greutate moleculară mică și a celor lipo-solubili, tulburări ale balanței redox celulare, alterarea oxidativă a componentelor celulare (biomembrane, proteine, ADN, ARN etc.).

Sistemele enzimatice clasice incriminate ca surse principale de SRO sunt reprezentate de sinteza endotelială a NO disfuncțională (decuplată), NADPH oxidazele și xantin oxidaza. Speciile reactive de oxigen

sunt molecule caracterizate printr-o reactivitate chimică înaltă, capabile să acționeze ca agenți oxidanți. Ele includ radicali liberi precum radicalii superoxid (O_2^-) sau hidroxil ($OH\cdot$), dar și alte molecule care, deși, nu sunt radicali, au proprietăți oxidante, ca peroxid de hidrogen (H_2O_2) sau peroxinitritul ($ONOO^-$). Superoxidul de O_2^- unul din cei mai puternici oxidanți poate capta NO și induce efecte proinflamatorii, care la rândul lor pot cauza o eliberare mai mare de specii reactive de oxigen. La fel alt oxidant puternic este peroxinitritul ($ONOO^-$) format la interacțiunea radicalului O_2^- și NO. Ca răspuns la numeroase specii reactive de oxigen găsite în sistemele biologice, celulele au evoluat pentru a dezvolta strategii defensive antioxidante puternice. Acest sistem este constituit din antioxidanți enzimatici: superoxid dismutaza, catalaza, glutatation peroxidaza, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza și antioxidanți neenzimatici (vitamina E-tocoferol, vitamina A-retinol, vitamina C-acidul ascorbic, glutatationul și acidul uric). Fermenții antioxidanți ca catalaza și SOD neutralizează peroxidul de hidrogen (H_2O_2) ș.a. SRO. Biomarkerii stresului oxidativ sunt biomarkerii de depleție antioxidantă și markerii specifici: produși de peroxidare lipidică și produși de degradare oxidativă a proteinelor și a ADN. Dialdehida malonică este o aldehydă – produs al peroxidării lipidelor cu efect prooxidant.

În condiții patologice SRO devin un mesager care transmite semnale extracelulare ce modulează expresia genelor implicate în bolile cardiovasculare, cum sunt cele ale moleculelor de adeziune, genelor proliferative, citochinelor proinflamatorii, metaloproteinazelor. Pentru a limita aceste efecte dăunătoare se impune necesitatea unei protecții complexe

antioxidante, orientate spre neutralizarea SRO, prin implementarea unor noi strategii terapeutice. În pofida evidenţelor clare ale implicării speciilor reactive de oxigen în patologiile cardiovasculare tratamentul antioxidant oral în ateroscleroză şi restenoză, cu excepţia probucolului, n-a avut succes. Nebivololul este un β -blocant ultracardioselectiv, de generaţia a treia, înzestrat cu proprietăţi antioxidante, care se manifestă prin reducerea expresiei şi nivelurilor proteice ale moleculelor implicate în adeziune, inflamaţie şi remodelarea vasculară induse de stresul oxidativ. Despre interacţiunea directă şi antioxidantă dintre nebivolol şi SRO ne relatează datele unui studiu efectuat pe şobolani, conform rezultatelor acestuia s-a constatat că administrarea nebivolol a cauzat eliminarea directă a SRO prin degradarea lor, astfel reducând inactivarea oxidativă a NO. Conform datelor altui studiu efectuat de Troost nebivololul reduce excreţia în urină a 8- iso-prostoglandin F2a (un marker a stresului oxidativ sistemic) la voluntarii sănătoşi. Ulterior Fratta Pasini a relatat despre reducerea SRO şi creşterea NO (prin micşorarea inactivării oxidative) la pacienţii hipertensivi trataţi cu nebivolol. În aceste studii s-au evaluat proprietăţile antioxidante ale nebivololului la voluntarii tineri şi pacienţii hipertensivi. Pornind de la aceste premise am iniţiat un studiu pentru a elucida efectele tratamentului cu nebivolol asupra markerilor stresului oxidativ şi statutului antioxidant la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutane cu implant de stent.

Material şi metode. În studiu au fost incluşi 110 pacienţi supuşi PCI cu implant de stent, I lot – 50 pacienţi au primit nebivolol, al doilea lot – 60 pacienţi au administrat bisoprolol tangenţial cu tratamentul convenţional, inclusiv statinele şi dubla terapie antiagregantă. Pacienţii au fost evaluaţi pre-, la 24 ore post – PCI şi la 1 lună postprocedural în cadrul laboratorului de cardiologie intervenţională al Institutului de Cardiologie. Au fost apreciate: enzima antioxidantă – superoxid-dismutaza (SOD) şi produsele peroxidării lipidelor – dialdehida malonică (DAM). Dinamica valorilor SOD şi DAM au fost apreciate la ambele loturi de pacienţi expuşi angioplastiei şi tangenţial la 40 de persoane sănătoase (grupul de control).

Rezultate. Evaluarea markerului sistemului oxidant a scos în evidenţă următoarele aspecte: nivelurile circulante preprocedurale ale DAM sunt elevate semnificativ în ambele loturi, constituind $9,6 \mu\text{M/L}$ în I lot şi $13,64 \mu\text{M/L}$ în lotul II comparativ cu grupul de control ($4,26 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$) (fig. 1). În primele 24 ore post-procedural se decelează o elevare marcată a DAM la $21,06 \mu\text{M/L}$ în lotul pacienţilor ce au administrat bisoprolol vs lotul de referinţă. Remarcabilă este descreşterea acestui marker în lotul pacienţilor

ce au administrat nebivolol constituind $9,18 \mu\text{M/L}$ faţă de lotul II care au administrat bisoprolol. La interval de o lună postprocedural persistă acelaş decalaj al DAM constituind $8,69 \mu\text{M/L}$ în lotul pacienţilor ce au primit nebivolol vs $19,16 \mu\text{M/L}$ determinate în lotul II – pacienţii care au administrat bisoprolol.

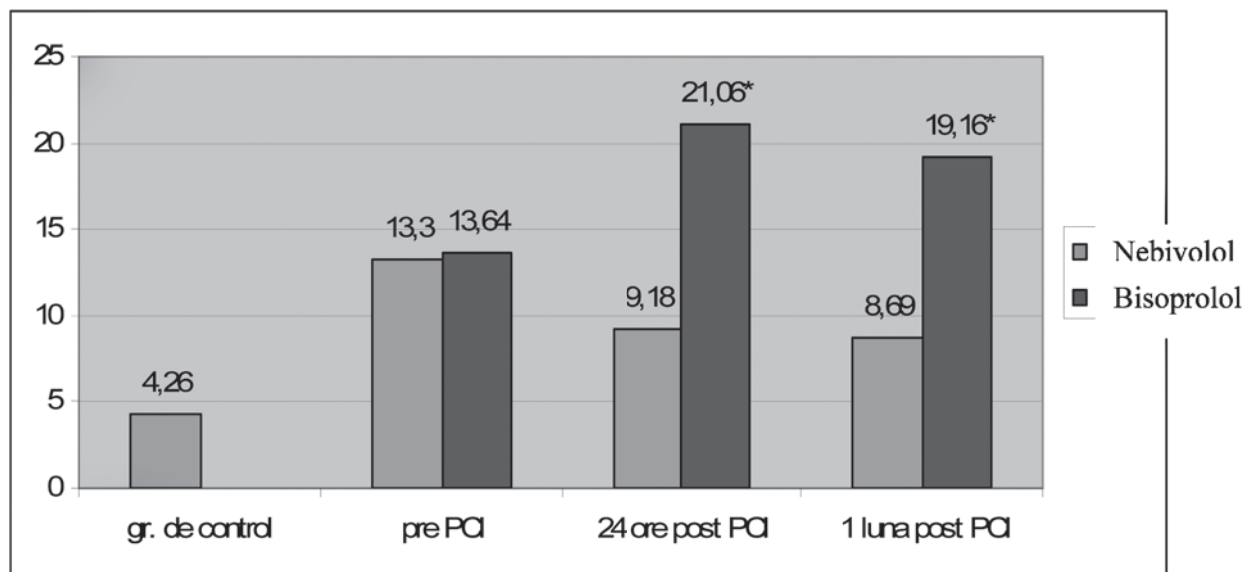
Totodată aprecierea SOD la pacienţii supuşi angioplastiei coronariene a relevat reducerea valorilor superoxid-dismutazei în ambele loturi, constituind $791,8 \text{ u/c}$ în I lot şi $840,21 \text{ u/c}$ în lotul II faţă de paternul de referinţă -1190 u/c ($p < 0,05$), ce ne mărturişeşte despre faptul că sistemului antioxidant este deja compromis preprocedural la aceşti pacienţi comparativ cu paternul de referinţă. Către perioada de 24 ore superoxid-dismutaza suportă o redresare în ambele loturi, reprezentând $805,72 \text{ u/c}$ în I lot şi $871,11 \text{ u/c}$ în lotul II. Această tendinţă se menţine la interval de o lună de la intervenţia coronariană, constituind $837,17 \text{ u/c}$ în I lot şi $940,15 \text{ u/c}$ în lotul II.

Discuţii. Cardiopatia ischemică *di per se* este o situaţie în care se determină o compromitere a sistemului de peroxidare lipidică prin creşterea activităţii markerilor stresului oxidativ şi micşorarea nivelelor indicilor de protecţie antiperoxidică. Pacienţii supuşi PCI se prezentau iniţial procedurii cu valori majorate ale DAM şi valori scăzute ale SOD faţă de lotul de control. Barotrauma în urma procedurilor de angioplastie cu stent induce stresul oxidativ. Formarea speciilor reactive de oxigen este echilibrată prin sistemul antioxidant.

Tratamentele antioxidant ar putea amplifica capacitatea mecanismelor naturale de protecţie.

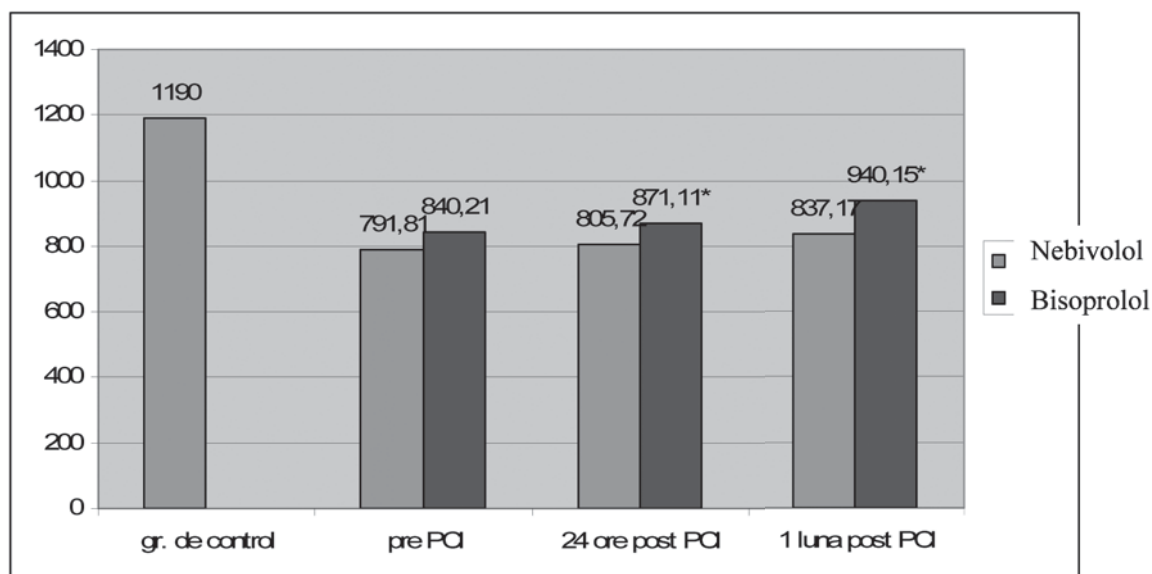
În urma studiului efectuat s-au obţinut dovezi privind proprietăţile antioxidante ale nebivololului. Preprocedural se determină micşorarea nivelurilor serice a enzimei antioxidante – superoxid-dismutaza (SOD) cu 30%, către perioada de 24 ore SOD suportă un grad neînsemnat de redresare, iar la interval de o lună postprocedural valorile SOD se majorează semnificativ în ambele loturi. Analizând markerul sistemului prooxidant – dialdehida malonică (DAM) se determină rezultate identice preprocedural, dar la un interval de 24 ore postprocedural DAM creşte cu 14% la pacienţii supuşi angioplastiei coronarine fără medicaţie cu nebivolol vs descreşterea acestui marker la pacienţii evaluaţi pe fondal de tratament cu nebivolol, în dinamică valorile acestui marker fiind în continuă descreştere în ambele loturi.

Deasemenea au fost analizate rezultatele altui studiu efectuat în Turcia, în cadrul căruia au fost selectaţi 30 de pacienţi diagnosticaţi cu sindromul – X cardiac, repartizaţi în două loturi [13]: primul lot de pacienţi au administrat nebivolol, al II lot – metoprolol. La aceşti pacienţi au fost prelevate monstre



*p<0,05

Figura 1. Dinamica valorilor dialdehidei malonice (DAM) (µM/L) în lotul cu Nebivolol vs Bisoprolol



*p<0,05

Figura 2. Dinamica valorilor superoxid-dismutazei (SOD) (u/e) în lotul cu Nebivolol vs Bisoprolol

sanguine înainte de inițierea tratamentului și peste 12 săptămâni, fiind determinate nivele serice ale SOD și DAM. Înainte de inițierea tratamentului cu nebivolol valorile DAM erau elevate, iar activitatea SOD semnificativ micșorată, la intervalul de trei luni după tratament au crescut valorile SOD și s-a micșorat nivelul seric al DAM, valorile acestor markeri au rămas neschimbate la pacienții care au primit metoprolol.

Astfel rezultatele acestui studiu coincid cu datele cercetării noastre, sugerând proprietăți antioxidante ale nebivololului.

Concluzii

1. Procedura de angioplastie coronariană compromise sistemul de peroxidare lipidică exprimată prin creșterea DAM-markerului stresului oxidativ, aceste valori fiind accentuate de implantarea stentului.

2. Tratamentul cu nebivolol atenuează răspunsul prooxidant asociat procedurii de angioplastie apreciată prin creștere mai mică a activității DAM față de tratamentul cu bisoprolol.

3. Atât nebivololul, cât și bisoprololul micșorează activitatea stresului oxidativ prin creșterea cantității componentului sistemului antioxidant SOD, nivelele

căruia sunt în continuă creștere pe tot parcursul tratamentului.

Bibliografie

- Ernesto L. Schiffrin Oxidative Stress, Nitric Oxide Synthase, and Superoxide dismutase Matter of Imbalance Underlies Endothelial Dysfunction in the Human Coronary Hypertension 2008; 51:31-32.
- Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009 Mar;73(3):411-8. Epub 2009 Feb 4.
- Janssens S.P., Shimouchi A., Quertermous T. et al. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992;267:14519.
- Serruys P.W., Kutryk M.J., Ong A.T. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006;354:483-95. Pendyala LK, Yin X, Li J, Chen JP, Chronos NA, Hou D. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1169-1177.
- Endothelial dysfunction in rat mesenteric artery after regional cardiac ischaemia– reperfusion. January 1, 2012 *Experimental Physiology*, 97, 70-79.
- Hua Cai, David G. Harrison. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circulation Research.* 2000;87:840-844.
- Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., Ge L., San-giorgi G.M., Stankovic G. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126–30.
- Stone G.W., Rizvi A., Newman W., Mastali K., Wang J.C., Caputo R. et al. Everolimus-eluting versus pa-clitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J-Med.* 2010;362:1663–74.
- Bellosta S., Bernini F., Ferri N., Quarato P., Canavesi M., Arnaboldi L. et al. (1998) Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 137 Suppl:S101–S109.
- Muhlestein J.B. Endothelial dysfunction associated with drug-eluting stents what, where, when, and how? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2139-40.
- Iuliano L., Praticò D., Greco C. et al. Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostan formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA *J Am Coll Cardiol* 2001;37:76-80.
- Ciobanu L. Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie coronariană, *Romanian Journal of Cardiology*, Vol. 23, Supliment B, 2013, 324-178.
- Husamettin Erdamar. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome – X, *Therapy and prevention*, 2009, 238-124.

EFECTUL STATINELOR ASUPRA OXIDULUI NITRIC ÎN PERIOADA PRECOCE ȘI TARDIVĂ DUPĂ ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ

Carolina Dumanschi, doctorand Institutul de Cardiologie

Liliana Simionov, doctorand Institutul de Cardiologie

e-mail : carolina_dumanschi @yahoo.com, tel.060900009

Rezumat

În ultimul deceniu, conceptul de efect pleiotropic al statinelor a fost consolidat de un număr mare de studii pe culturi de celule, animale, precum studii de translație. Statinele s-au dovedit a suprima activitatea enzimelor pro-oxidante și pro-inflamatorii în endoteliu. Aceasta duce la creșterea biodisponibilității oxidului nitric și îmbunătățirea funcției endoteliale. Disfuncția endotelială și dezechilibrul dintre oxid nitric (NO) și speciile reactive de oxigen produse în endoteliul vascular sunt primii pași în aterogeneză. Prin urmare, este important să se înțeleagă mecanismele prin care statinele pot modifica funcția endotelială. Scopul studiului de față a fost determinarea nivelului markerului disfuncției endoteliale (oxidului nitric) la etapele precoce și tardive după implantarea stentului coronarian și administrarea simvastatinei. A fost o creștere semnificativă a oxidului nitric la 6 luni după angioplastia coronariană și, anume: în lotul 1 – 87,26 μM/L, lotul 2 – 72,37 μM/L, lotul 3 – 95, 33 μM/L – toate trei nivele fiind mai mari decât nivelele inițiale.

Cuvinte-cheie: statine, angioplastia coronariană, oxidul nitric.

Summary. Effect of statins on nitric oxide in early and late period following coronary angioplasty

In the last decade, the concept of statin pleiotropy has been reinforced by a large number of cell culture, animal, and translational studies. Statins have been shown to suppress the activity of pro-oxidant and pro-inflammatory in the endothelium. This leads to increased NO bioavailability and improved endothelial function. Endothelial dysfunction and the imbalance between nitric oxide (NO) and reactive oxygen species production in the vascular endothelium are important early steps in atherogenesis. It is therefore important to understand the mechanisms by which statins can modify endothelial function and affect atherogenesis. The aim of the present study was to determine endothelial dysfunction marker levels (nitric oxide) at early and late stages after coronary stent implantation and administration of simvastatin. There

was a significant increase in nitric oxide 6 months after coronary angioplasty: in group 1 to 87.26 $\mu\text{M} / \text{L}$, group 2 - 72.37 $\mu\text{M} / \text{L}$, group 3 - 95, 33 $\mu\text{M} / \text{L}$ - all three levels are higher than initial levels.

Key words : statins, coronary angioplasty, nitric oxide

Резюме. Эффект статинов на окись азота в ранние или поздние периоды после коронарной ангиопластики

В последнее десятилетие концепция плейотропных эффектов статинов была подкреплена большим числом исследований на клеточных культурах, животных и трансляционных исследований. Статины показали подавления активности про-окислительных и провоспалительных ферментов в эндотелии. Это приводит к увеличению биодоступности оксида азота и улучшением эндотелиальной функции. Дисфункция эндотелия и дисбаланс оксида азота (NO) и активных форм кислорода, произведенного в эндотелий сосудов является первым шагом в атерогенезе. Поэтому важно, чтобы понять механизмы с помощью которых статины могут изменять функцию эндотелия. Целью настоящего исследования было определить эндотелиальные уровни дисфункция маркеров (окись азота) на ранних и поздних стадиях после коронарного имплантации стента и введения симвастатина. Было значительное увеличение оксида азота через 6 месяцев после коронарной ангиопластики, а именно: в 1 группе до 87,26 $\mu\text{M} / \text{л}$, во 2 группе - 72,37 $\mu\text{M} / \text{л}$, в 3 группе - 95, 33 $\mu\text{M} / \text{л}$ - все три уровня выше, чем исходные уровни.

Ключевые слова: статины, коронарная ангиопластика, оксид азота

Actualitatea temei

La moment medicina cardiovasculară este focusată pe prevenția primară și secundară a patologiei cardiovasculare (CVS) și agenții hipolipidemianți, așa că statinele, sunt de prima linie în acest caz. Pe parcursul ultimului deceniu multiple trialuri clinice randomizate au confirmat rolul în reducerea riscului atât în prevenția primară, cât și cea secundară: reduce evenimentele nonfatale la pacienții cu risc CVS [1]; scade incidența infarctului miocardic postprocedural [2]; îmbunătățesc rezultatele după accident cerebrovascular [3]; reduce chiar incidența evenimentelor cardiace majore [4].

Este unanim recunoscut faptul că disfuncția endotelială în peretele arterial uman este un pas important în aterogeneză la început și se caracterizează prin scăderea producției de oxid nitric (NO), fiind cel mai puternic vasodilatator. Expunerea endoteliului la speciile reactive de oxigen (SRO) joacă un rol important în fiziopatologia disfuncției endoteliale. Dereglarea homeostazei vasculare reduce biodisponibilitatea NO și declanșează o cascadă de evenimente care duce în final la formarea plăcii aterosclerotice [5]. Prin urmare, intervențiile care vizează îmbunătățirea echilibrului dintre SRO și biodisponibilitatea NO în endoteliul vascular poate fi benefică atât în prevenția primară, cât și cea secundară.

Disfuncția endotelială este în general considerată ca fiind unul dintre evenimentele cheie care anticipează procesul aterosclerotic.

Disfuncția endotelială se caracterizează prin disponibilitate redusă a NO; aceasta este o moleculă gazoasă care difuzează la mușchiul neted vascular. NO are un rol major în reglarea tonusului vascular, opunându-se acțiunilor vasoconstrictorii a factorilor precum endotelina-1. Mai mult decât atât, NO este, de asemenea, implicat în reglarea și altor procese,

cum ar fi agregarea trombocitelor și adeziunea leucocitelor, jucând astfel un rol integral în homeostaza vasculară [6].

Sursa enzimatică majoră de NO în rețeaua vasculară este oxid nitric sintetaza (eNOS), care se află predominant în celulele endoteliale. eNOS este un complex homodimer care utilizează L-arginină și oxigen molecular (O_2) ca substrat pentru a produce NO și l-citrulină.

Măsurarea funcției endoteliale a fost stabilită ca un predictor important al viitoarelor evenimente cardiovasculare, independent de alți factori de risc. Factorii de risc aterosclerotici clasici, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și fumatul, toate au fost legate de producția ridicată de SRO în peretele vascular. Un eveniment major în ateroscleroză este oxidarea moleculelor de lipoproteine, în primul rând a LDL de către SRO, ceea ce duce la formarea de LDL oxidat (oxLDL). Acesta are loc principal în spațiu subendotelial, mai degrabă decât în plasmă, care găzduiește o varietate de antioxidanți cu mecanismele de apărare [7].

Decuplarea eNOS mediată de SRO provoacă disfuncție a stratului endotelial. Legarea oxLDL la receptorul-lectina induce în cele din urmă la eliberarea de citokine inflamatorii (cum ar fi interleukina [IL]-6) și crește exprimarea moleculelor de adeziune celulară (cum ar fi molecula de adeziune celulară vasculară 1 [VCAM-1]). Ca urmare, monocitele circulante sunt atrase vascular de endoteliu și, aderă datorită exprimării crescute a moleculelor de adeziune și se infiltrează subendotelial. Acolo, ei fagocitează moleculele de oxLDL, dobândind caracteristici asemenea macrofagelor și, în cele din urmă se transformă în celule spumoase. Aceasta agravează și mai mult procesul inflamator în peretele vascular și creează un cerc vicios în cazul în care mai multe monocite / ma-

crofage sunt atrași de spațiul subendotelial. Acumularea de celule spumoase încărcate cu lipide și paralel migrarea / proliferarea de celule musculare netede în cele din urmă duc la formarea plăcii aterosclerotice. Studiile analizate pe modele experimentale și, clinice au dat rezultate care sunt în mare măsură în concordanță cu studiile de bază. Prin urmare, stresul oxidativ este acum larg acceptat ca o cheie componentă a bolii CVS umane [8].

Data fiind implicarea SRO în patogeneza aterosclerozei, o abordare terapeutică logică părea la prima vedere fie administrarea de suplimente antioxidante alimentare, cum ar fi acidul ascorbic (vitamina C), tocoferol (vitamina E) și altele. Acești compuși acționează ca captatori exogeni SRO și suplimentarea lor a fost considerată a fi una rațională. Într-adevăr, din 1994, mai mult de 50 de studii clinice randomizate care au folosit vitamine antioxidante au fost publicate, cu rezultate dezamăgitoare. Cea mai recentă meta-analiză, pe baza unei populații totale de aproape 300.000 de participanți repartizați pe 50 de studii clinice randomizate, au ajuns la concluzia că nu există nici o dovadă în favoarea suplimentării antioxidante pentru prevenirea patologiei CVS [9].

Statinele, prin acțiunile lor de scădere a LDL și prin efectele lor pleiotropice asupra SRO, ar putea constitui o strategie elegantă și eficientă care vizează restabilirea echilibrului redox în comparație cu suplimentele antioxidante tradiționale.

Statinele sunt molecule organice derivate inițial din ciuperci. Ele își exercită efectele prin inhibarea enzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductazei [10]. Deoarece un procent semnificativ a colesterolului total în corpul uman este produs endogen, inhibarea HMG-CoA de statine conduce la o ulterioară reducere a colesterolului și, în special, biosinteza de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) [11].

Disfuncția endotelială este considerată ca unul dintre evenimentele cheie la începutul procesului de ateroscleroză. Disfuncția endotelială se caracterizează prin reducerea disponibilității oxidului nitric (NO).

Un prejudiciu adus endoteliului contribuie la inițierea procesului de aterogeneză. Disfuncția endotelială, o manifestare timpurie a unui astfel de prejudiciu, este asociată cu o vasoconstricție paradoxală la acetilcolină, cauzată de insuficiența în eliberarea și activitatea oxidului nitric (NO). Răspunsurile anormale vasomotorii dependente de endoteliu duc la progresia pe termen lung a aterosclerozei și a evenimentelor coronariene asociate, la scurt timp după chirurgicală vasculară. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că abilitatea statinelor pentru a îmbunătăți disfuncția endotelială, un efect de clasă, a primit multă atenție în ultimii ani [12].

Scopul studiului

Evaluarea eficacității statinelor asupra oxidului nitric în perioada precoce și tardivă în urma procedurilor intervenționale coronariene cu implant de stent.

Criterii de includere: pacienții cu angină pectorală stabilă, care au urmat procedura de angioplastie coronariană.

Criterii de excludere:

- stenturi multiple, diferite,
- administrarea concomitentă a altor preparate cu efect de eliberare NO (carvedilol, nebivolol),
- flux coronarian încet după PCI,
- creatininemia >130 mcmol/l,
- maladii hepatice active,
- insuficiența cardiacă avansată,
- reacții adverse la statine.

Material și metode

În studiu au fost incluși 120 pacienți selectați pe parcursul anului 2011-2014 în Institutul de Cardiologie. Pacienții au fost divizați în 3 loturi, în dependență de doza simvastatinei administrate: 1 lot au primit 20 mg de simvastatină, lotul 2 – 40 mg de simvastatină, lotul 3 – 80 mg de simvastatină. A fost studiată eficacitatea tratamentului cu simvastatină asupra disfuncției endoteliale, prin măsurarea nivelului oxidului nitric la diferite etape: pre angioplastie coronariană (PCI), post PCI, 1 lună, 3 luni, 6 luni și 12 luni după procedură. Datele au fost introduse conform chestionarului elaborat.

Dozarea oxidului nitric (NO) s-a efectuat conform procedurii descris de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. în modifiția lui V. Gudumac ș.a.

Principiul metodei se rezumă la deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea supernatantului obținut cu reactivul Griess și măsurarea densității optice a produsului reacției cu determinarea ulterioară a concentrației nitritului pe baza curbei de calibrare.

Mediul de reacție conține 0,05 ml supernatant obținut la prelucrarea a 0,10 ml material biologic (ser sanguin) cu 0,01 ml sol. 20% ZnSO₄, 0,05 ml sol. 0,8% VCl₃ și 0,05 ml reagent Griess (sol. 2% sulfanilamidă și sol. 0,1% naftilendiamină în 2,5% acid ortofosforic se amestecă în raport 1:1). Se incubează 10 min la temperatura camerei. Absorbanta probei de cercetat se măsoară la 540 nm față de proba blank, care se montează în mod analogic ca și proba de cercetat, dar materialul biologic se substituie cu 0,05 ml H₂O distilată. Calculul s-a efectuat conform curbei de etalonare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard stock de nitrit de sodiu.

Rezultate și discuții

În structura pacienților examinați au predominat bărbați cu vârsta cuprinsă de la 39 la 74 ani, vârsta

medie fiind $59,33 \pm 0,63$ ani (tab. 1). S-au identificat prezența factorilor de risc, printre care diabetul zaharat (20%), fumatul (4,5%), anamneza eredocolaterală agravată (47,5%), patologie cardiacă prematură (B< 55 ani, F < 65 ani) - 32,5%.

Tabelul 1

Caracteristica generală a lotului de studiu

Indice	Valoare
Vârsta medie, ani (M±m)	59 ±0,63
Bărbați, % (nr.)	80 (96)
Femei, % (nr.)	20 (24)
DZ	20 (24)
Alterarea toleranței la glucoză % (nr.)	10,0 (12)
Glicemia „a jeun” modificată	13,4 (14)
Fumători curenți, % (nr.)	4,2 (5)
Anamneza eredocolaterală agravată % (nr.)	47,5 (57)
Patologie cardiacă prematură (B< 55 ani, F < 65 ani) % (nr.)	32,5 (39)
Alte probleme cardiace % (nr.)	6,7 (8)

La pacienții înrolați în studiu s-au înregistrat patologii concomitente și anume: patologia pulmonară 16,7%; patologia glandei tiroide 4,2%; patologia ficatului 5,8%; patologia gastrointestinală 10,8%; patologia sistemului urinar 15%; accident cerebrovascular în anamneză 1,7% (tabelul 2).

Tabelul 2

Patologii concomitente înregistrate la lotul general de studiu

Patologia pulmonară % (nr.)	16,7 (20)
Patologia gl. tiroide % (nr.)	4,2 (5)
Patologia ficatului % (nr.)	5,8 (7)
Patologia gastrointestinală % (nr.)	10,8 (13)
Patologia sistemului urinar % (nr.)	15 (18)
AVC anamneză % (nr.)	1,7 (2)

Oxidul nitric – cel mai puternic vasodilatator la nivel endotelial s-a înregistrat la etapa inițială (pe PCI) cu o scădere statistic semnificativă față de lotul de referință în toate cele 3 loturi (61,72 μM/L, 58,34 μM/L, 50,62 μM/L vs lotul de referință 78,66 μM/L). Însă, comparând datele între loturi, putem afirma NO cel mai scăzut fiind în lotul 3 față de lotul 1 (50,62 μM/L vs 61,72 μM/L) cu $p < 0,05$. Pe parcursul tratamentului cu simvastatină creșterea nivelului NO s-a înregistrat chiar de la etapa post PCI în lotul 1 și 2 la 64, 26 μM/L și 59,42 μM/L, iar în lotul 3 fiind aproximativ la același nivel cu etapa pre (50,62 μM/L vs 50,03 μM/L). La etapa de 3 luni în lotul 1 nivelul NO practic a ajuns nivelul de referință (78,51 μM/L vs 78,66 μM/L), inclusiv cu creștere nesemnificativă în lotul 3 față de inițial (64,70 μM/L vs 50,62 μM/L). Putem remarca creșterea semnificativă a oxidului nitric la 6 luni după angioplastia coronariană și, anume: în lotul 1 – 87,26 μM/L ($p = 0,01$), lotul 2 – 72,37 μM/L, lotul 3 – 95,33 μM/L – toate trei nivele fiind mai mari decât nivelele inițiale. Astfel, nivelul oxidului nitric a depășit la această etapă în lotul 1 și 2 și nivelul de referință a NO. Toate aceste rezultate ne demonstrează efectele benefice ale statinelor ceea ce ține de acțiunea pleiotropă a lor, în cazul dat, asupra disfuncției endoteliale (tabelul 3).

Mai multe studii clinice sugerează că inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductazei (statinele) au activitate protectoare cardiovasculară suplimentară, care poate funcționa în mod independent de capacitatea lor de a reduce colesterolul seric. La doze terapeutice, statinele promovează proliferarea, migrarea și supraviețuirea celulelor endoteliale, induce mobilizarea și diferențierea în măduva osoasă a derivatelor celulelor progenitoare endoteliale. NO este o

Tabelul 3

Oxidul nitric la diferite etape de evaluare în dinamică

Etapă PCI	Lotul 1 20 mg simvastatină			Lotul 2 40 mg simvastatină			Lotul 3 80 mg simvastatină			P 1,2	P 1,3	P 2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	43	61,72***	3,25	17	58,34***	4,74	25	50,62***	2,84	>0,05	<0,05	>0,05
Post	49	64,26**	4,61	22	59,41***	3,97	26	50,03***	2,25	>0,05	<0,05	<0,05
1 lună	47	61,32***	3,0	20	58,59***	4,3	22	51,65***	2,60	>0,05	<0,05	>0,05
3 luni	14	78,51	7,0	3	53,24**	11,0	5	64,70	9,13	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	19	87,26	4,30	5	72,37	6,80	2	95,33	10,85	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	38	0,79	4,73	16	-0,041	1,62	21	-1,77	3,67	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	37	-3,44	2,77	15	-1,36	4,41	19	-2,68	3,72	>0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	9	7,30	9,88	2	-30,81	8,34	4	11,85	8,97	<0,05	>0,05	<0,05
d. 6 l.	15	22,09	7,46	5	9,69	11,27	1	63,90	---	>0,05	---	---
P _{dpost}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	=0,01			>0,05			---					

Lotul de referință N = 12 M = 78.66 μM/L m = 2.72

moleculă importantă de semnalizare care reglează o gamă largă de procese fiziologice și patologice, în diferite țesuturi. Statinele au efecte pleiotropice asupra expresiei și activității de oxid nitric sintetizată de endotelială (eNOS) și duc la îmbunătățirea biodisponibilității NO [13]. Prin urmare, statinele îmbunătățesc vasodilatația, exercită efecte antioxidante și, inhibă agregarea plachetară, adeziunea monocitelor și, proliferarea celulelor musculare netede – toate procesele cu implicare în procesul de ateroscleroză. Statinele pot fi considerate unul dintre cele mai puternice medicamente în prevenirea primară și secundară a bolilor cardiovasculare, iar efectele lor moleculare favorabile sunt confirmate de dovezi clinice prospective extinse. În plus față de proprietățile lor hipolipemice, rolul statinelor, ca agenți de îmbunătățire a NO, este bine stabilit. Având în vedere multitudinea de efecte fiziologice favorabile ale NO, efectul statinelor de cedare a NO, în prevenirea secundară cardiovasculară este foarte mare [14].

La fel, efecte benefice ale NO s-au înregistrat în acest studiu, având o creștere la 6 luni după tratamentul cu simvastatină a nivelului oxidului nitric peste nivelul de referință și nivelul stabilit inițial la etapa până la intervenția de angioplastie coronariană cu implant de stent.

Bibliografie

1. Mills E.J., O'Regan C., Eyawo O., Wu P., Mills F., Berwanger O., and Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40,000 patients. *Eur Heart J* 32: 1409–1415, 2011.
2. Winchester D.E., Wen X., Xie L., and Bavry A.A. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 56: 1099–1109, 2010.
3. Ni Chroinin D., Asplund K., Asberg S., Callaly E., Cuadrado-Godia E., Diez-Tejedor E., Di Napoli M., Engelter S.T., Furie K.L., Giannopoulos S., Gotto A.M. Jr., Hannon N., Jonsson F., Kapral M.K., Marti-Fabregas J., Martinez-Sanchez P., Milionis H.J., Montaner J., Muscari A., Pikijsa S., Probstfield J., Rost N.S., Thrift A.G., Vemmos K., and Kelly P.J. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and metaanalysis of observational studies and randomized trials. *Stroke* 44: 448–456, 2013.
4. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E.H., Voysey M., Gray A., Collins R., and Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 380: 581–590, 2012.
5. Antoniadou C., Van-Assche T., Shirodaria C., Dierckx J., Antonopoulos A.S., Lee J., Cunnington C., Tousoulis D., Stefanadis C., Casadei B., Taggart D., Channon K.M., and Leeson P. Preoperative sCD40L levels predict risk of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 120: S170–S176, 2009.
6. Deanfield J.E., Halcox J.P., and Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115: 1285–1295, 2007.
7. Frei B., Stocker R., and Ames B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 9748–9752, 1988.
8. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 358: 2148–2159, 2008.
9. Myung S.K., Ju W., Cho B., Oh S.W., Park S.M., Koo B.K., and Park B.J. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 346: f10, 2013.
10. Istvan E.S. and Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 292: 1160–1164, 2001.
11. Margaritis M., Channon K.M. and Antoniadou C. Statins and vein graft failure in coronary bypass surgery. *Curr Opin Pharmacol* 12: 172–180, 2012.
12. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
13. Ma F.X., Han Z.C. Statins, nitric oxide and neovascularization. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005 Winter;23(4):281-92.
14. Stephan H. Schirmer et al. Nitric oxide-donating statins: a new concept to boost the lipid-independent effects. *Cardiovasc Res* (2012)doi: 10.1093/cvr/cvs148First published online: April 12, 2012.

ВРОЖДЕННЫЙ НАДКЛАПАНЫЙ СТЕНОЗ АОРТЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Репин Олег, доктор медицины, Манюк Ливиу, Корча Василе, доктор медицины,
Кептанару Эдуард, Стрымбопол Панфилий, Фрунзе Думитру, Малыга Оксана,
доктор медицины

Отделение Врожденных Пороков Сердца,
Республиканская Клиническая Больница, Кишинэу

olegrepin@yahoo.com, tel.02240-36-41

Резюме

Цель. Надклапанный стеноз аорты (НСА) – это вариант комплексной аномалии корня аорты. С целью восстановления геометрии, а также сохранения функции аортального клапана были предложены техники симметричной пластики двух- и трех синусов аорты. С целью изучения влияния типа операции на результаты лечения был произведен ретроспективный анализ больных оперированных с 1992 по 2012 гг. **Материал и методы** отделения ВПС РКБ, были прооперированы 16 пациентов с НСА в возрасте от 1.5 до 19 лет. Синдром Williams встретился у 10 из них. Двоим была произведена резекция коарктации аорты. Операция с расширением одного синуса была произведена 10 пациентам, двух синусов – 6. **Результаты.** Летальных случаев в ближайшем и отдаленном периоде не было. Дооперационный градиент систолического давления на уровне стеноза составил в среднем 82.6 ± 17 mmHg (50 – 145 mmHg). В послеоперационном периоде градиент составил 14.6 ± 7 рт.ст. (8 – 30мм рт.ст.) и сохранялся стабильно в отдаленные сроки после операции. Двое больных были прооперированы по поводу коарктации аорты. Существенных отличий в послеоперационных градиентах в зависимости от вида пластики не было. **Выводы.** По результатам нашего исследования удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты могут быть получены вне зависимости от использования методики операции с расширением одного или двух коронарных синусов. Выбор материала для заплаты не отражается на отдаленных результатах хирургического лечения.

Summary. Congenital supra-avalvular aortic stenosis: surgical outcomes

Objective: supra-avalvular aortic stenosis (SAS) is known to involve the whole aortic root. Some surgeons have therefore changed their approach from relief of obstruction using a single-patch to symmetric reconstruction with two-or three-patch technique. The advantages are: preserved long-term aortic valve function and allowance for growth. This is unproven. We compare growth and aortic root geometry in patients who have undergone relief of SAS using either single- or inverted bifurcated patch plasty technique. **Methods:** Sixteen patients (7 male, 9 female, mean age of 8.25 years, range 1-19) underwent surgery for SAS were included in this retrospective analysis. Ten patients had features of Williams syndrome. Two patients had other concomitant procedures. A single patch was inserted into the longitudinal incision, which passed across the stenosis into the non-coronary sinus in 10. A Doty technique was used in 6 patients. Changes in aortic root following repair were documented in patients using echocardiography, aortography. **Results:** There were no operative deaths. The mean preoperative gradient was 82.6 ± 17 mmHg (range 50 – 145 mmHg), which decreased to 14.6 ± 7 mmHg (range 8-30 mmHg) early postoperatively. There was no significant difference in the incidence of postoperative aortic regurgitation or gradient across the repair between two techniques according to the echocardiograms and catheterization findings. **Conclusion:** According to our study, we cannot demonstrate any benefit in reconstructing the whole aortic root for SAS. Good surgical outcome of congenital SVAS can be achieved with the appropriate method of treatment in patients with both: single- and multiple-sinus reconstruction. The choice of material for the patch does not affect the long-term results of surgical treatment.

Key words: supra-avalvular aortic stenosis, left ventricular outflow tract obstruction, surgical procedures

Rezumat. Stenoza aortică supra-avalvulară congenitală: rezultatele tratamentului chirurgical

Scopul studiului constă în evaluarea comparativă a diverselor tactici și metode de corecție chirurgicală a stenozei aortice supra-avalvulare congenitale și elaborarea algoritmului optimal de tratament al acestor bolnavi. **Material și metode.** În lotul de bolnavi cu Stenoza aortică supra-avalvulară congenitală, operați în Centrul de Chirurgie a Inimii pe parcursul anilor 1992-2012, au fost incluși 16 pacienți cu vârsta variabilă de la 1,5 până la 19 ani. Sindromul Williams a fost diagnosticat la 10 pacienți. Metoda de plastie cu lărgirea unui sinus Valsalvae a fost folosită în 10 cazuri, tehnica de plastie după Doty la 6 pacienți. **Rezultate:** la etapa postoperatorie precoce și tardivă nu s-au determinat cazuri letale. Gradientul presional sistolic la nivelul stenozei preoperator a variat între 50 – 145 mm Hg (media 82,6-17mmHg), în perioada postoperatorie a variat între 8-30mmHg (media 14,6-7 mm Hg), fără modificări semnificative pe parcursul supraviețuirii. Concomitent cu plastia de lărgire a aortei ascendente la 2 pacienți s-a efectuat și plastia coarctăției aortice. **Concluzii:** Operațiile plastice în cazul stenozei aortice supra-avalvulare congenitale sunt efective, durabile în timp, având ca consecință lichidarea completă a obstrucției aortice supra-avalvulare indiferent de metoda de plastie folosită și reduc necesitatea protezării aortei ascendente practic la zero.

Надклапанный стеноз аорты (НСА) – это вариант комплексной аномалии с поражением преимущественно артерий эластического типа. **Частота:** составляет 0.05% от всех врожденных пороков сердца. Он является наименее частой формой обструкции выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ), и наблюдается 5-8% больных с фиксированной формой обструкции или 1/20,000 до 1/50,000 по данным Duba et al. 2002 [3]. Данное поражение возникает в 3-х формах: а) в рамках синдрома Williams; б) как спорадическая форма; в) как генетическая семейная форма с аутосомно-доминантной передачей.



Рис.1. Больной с синдромом Williams («лицо эльфа»)

НСА часто является следствием мутации гена 7q11.23, особенно в сочетании с синдромом Williams Рис. 1. Мелкие (мышечные) артерии содержат существенно меньшие пропорции эластина по сравнению с магистральными артериями, которые должны «демпфировать» кинетическую энергию сердечного выброса. Дефицит эластичности магистральных артерий приводит к увеличению ударного стресса и вторичной пролиферации гладкомышечных клеток и отложению коллагена, а также к утолщению их интимы. Изменения могут не ограничиваться надклапанной зоной, а распространяться на дугу и нисходящую грудную аорту. Другие магистральные артерии включают выводной отдел правого желудочка легочные артерии. Клинически значимая сердечнососудистая патология встречается в 53 – 80% случаев у больных с синдромом Williams.

Анатомические варианты: 1. Наружное сужение в виде «песочных часов» дистальнее устьев коронарных артерий – 50-70% больных; 2. Фиброзная диафрагма, расположенная дистальнее устьев коронарных артерий – 25%; 3. Диффузное сужение всей восходящей аорты, возможно с переходом на дугу аорты.

Соответственно, в случае поражения коронар-

ных артерий, могут встречаться 3 анатомических варианта:

1. Сужение устья левой коронарной артерии.
2. Обструкция устьев коронарных артерий вследствие фиксации створок к надклапанной мембране.
3. Диффузное сужение левой коронарной артерии.

Таблица 1

Определение степени стеноза

Степень стеноза	Систолический градиент (mm Hg)
I (умеренный)	< 40
II (средний)	40-80
III (выраженный)	80-120
IV (критический)	> 120

Патофизиология: Устья коронарных артерий, расположенные проксимальнее места сужения, имеют такое же систолическое давление, как и в левом желудочке. Соответственно, они, подвергаясь гемодинамическому стрессу, дилатируются, происходит гиперплазия интимы, предрасполагая к раннему развитию атеросклеротических бляшек. Гемодинамические последствия таких изменений в коронарных артериях проявляются тем, что, несмотря на увеличение систолического давления в них, существенно снижается диастолический коронарный кровоток, который является определяющим в развитии ишемии миокарда. Концентрическая гипертрофия левого желудочка, вызванная НСА, усугубляет ишемию миокарда.

Естественное течение: Внезапная смерть при НСА встречается чаще, чем при других формах обструкции ВОЛЖ, особенно у больных с синдромом Вильямса и периферическими стенозами легочных артерий. Более тяжелое течение данной патологии определяется сочетанием аортального стеноза и поражения коронарных артерий. По данным Burch et al. [12] около 5% больных нуждаются в пластическом расширении коронарных артерий. Поражение коронарных артерий связано с 25-кратным увеличением риска внезапной смерти по сравнению с основной популяцией. Инфекционный эндокардит также может быть причиной смерти у больных с НСА.

Целью исследования явился анализ опыта лечения больных с данной патологией.

Материал и методы

В отделении ВПС НПЦССХ с 1992 по 2012 г., были обследованы 16 пациентов с НСА в возрасте от 1года до 19 лет, из них – 9 женского, 7 мужского пола (соотношение 1,3: 1).

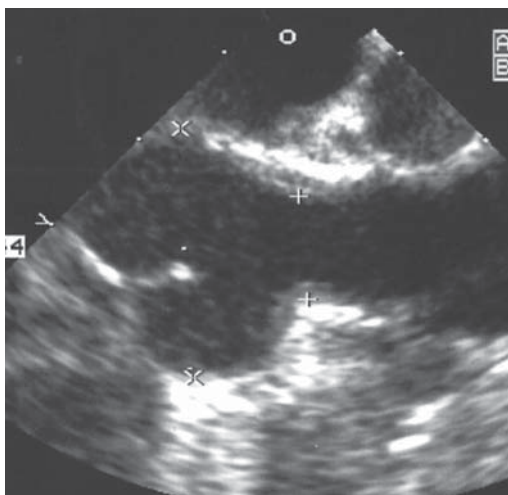


Рис. 2. Эхокардиограмма больного с НСА

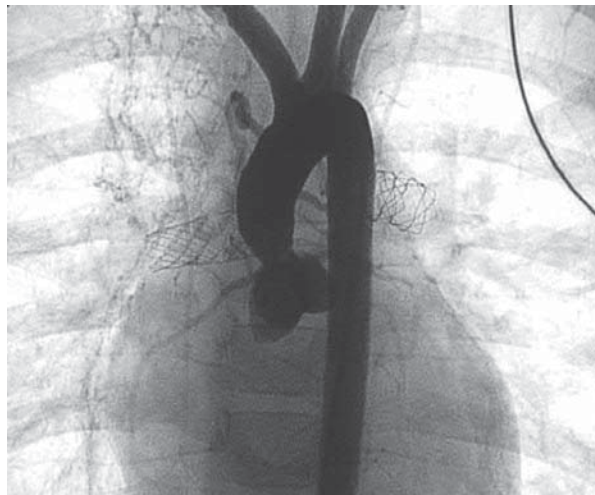


Рис. 3. Ангиограмма больного с НСА 1 типа

Таблица 2

Распределение по возрасту и полу

Возраст	муж	жен	Всего
1-5	2	3	5
6-10	2	4	6
11-19	3	2	5
Всего	7	9	16

Диагноз синдром Вильямса был выставлен медицинскими генетиками 10 из них (фенотипически, генетический анализ не проводился). Ни у кого из больных не было выявлено семейной истории генерализованных артериопатий, они были расценены как спорадическая форма. Грубый систолический шум был выявлен во всех случаях и явился наиболее частой причиной обращения к кардиологу и кардиохирургу.

Диагноз устанавливался на основании стандартного клинического обследования, ЭхоКГ (Рис. 2), рентгенографии, при необходимости ангиокардиографии (Рис. 3), зондирования полостей сердца. В 6 случаях была выполнена аортография для исключения сопутствующего поражения ветвей аорты (Рис. 4), определения градиента давления между левым желудочком и восходящей аортой.

В среднем градиент систолического давления составил 91 мм рт.ст. (50-140 мм рт.ст.). У 3 больных выполнялась аорто-артериография в отдаленные сроки после операции:

1. ввиду развития коарктации аорты через 3 года после первичной операции у пациентки с диффузной формой поражения;
2. подозрения на наличие аневризмы анастомоза у пациентки с заплатой из аутоперикарда;
3. подозрения на наличие симптоматической артериальной гипертензии (коарктационного синдрома, стеноза почечной артерии).



Рис. 4. Послеоперационная ангиограмма (пластика восходящей аорты – первым и резекция коарктации аорты вторым этапом) Виден стеноз общего церебрального ствола (правая и левая сонные артерии отходят общим стволом)

Субъективные жалобы предъявляли 7 пациентов старше 6 лет:

- боли в области сердца – 7
- синкопальные состояния – 2
- головные боли – 4

Таблица 3

Форма аномалии

№		Кол-во	%
1	Williams-Beuren синдром	10	62.5
2	Спорадическая форма	6	37.5

Артериальная гипертензия встретилась у 4 больных: у 1 со спорадической формой НСА и у 3 с синдромом Вильямса, причем в одном случае

она была связана с наличием коарктации аорты. Разница в давлении на правой и левой верхних конечностях («Coanda effect» – вследствие преимущественного направления кровотока через стенозирующую мембрану в сторону брахиоцефального ствола) отмечена у 4 пациентов.

Таблица 4

Материал для пластики

Тип операции	Аутоперикард	Gore-Tex	Hemashield
Пластика 1 синуса по McGoop	6	1	3
аортопластика по Doty	2	1	3
Всего	8	2	6

Следует отметить, что как по данным дооперационного исследования так и интраоперационной ревизии, аномалия аортального клапана не была обнаружена ни в одном случае.

В 7 случаях операция проводилась по методике Doty, с пластическим расширением некоронарного и правого коронарного синусов, в 9 – с расширением некоронарного синуса. В качестве материала для заплат использовался аутоперикард у 8 больных, Gore-Tex у 2, заплата из протеза Hemashield – у 6 (Таблица 4).

Результаты: Были прооперированы все 16 пациентов – произведено 19 операций: 16 – пластики надклапанного стеноза, 1 повторная пластика по поводу рестеноза и 2 – по поводу коарктации аорты. Летальных случаев в ближайшем и отдаленном периоде не было.

Таблица 5

Систолический градиент на аорте в зависимости от вида пластики восходящей аорты

пациент / возраст	Расширенная аортопластика		Пластика одного синуса	
	до операции	п/операции	до операции	п/операции
Ш. /19			60	15
Р. 7			140	11
А. 5			90	30
Н. 8	106	14		
Ч. 6	70	10		
Г. 1.5			100	30
М. 16	100	20		
А. 6			60	6
Ш. 13	145	15		
В. 14			80	15
Б. 2	50	8		
Л. 14	63	12		
Ш. 4			55	15
В. 6			76	12

С. 8			67	10
Э. 3			60	10
Средние значения	89	13,2	78,8	15,4

Из особенностей следует отметить повышенную кровоточивость при использовании синтетических заплат, особенно заплат Gore-Tex, при проведении расширенной аортопластики.

В послеоперационном периоде градиент составил в среднем 14,6 мм рт.ст. (8 – 30 мм рт.ст.) и сохранялся стабильно в отдаленные сроки после операции, за исключением 1 пациента, оперированного в возрасте 1 года с диффузной формой НСА. У него отмечено увеличение градиента до 63 мм рт.ст., в связи с чем через 5 лет пациенту произведена повторная операция пластики 2-х синусов с пластикой всей восходящей аорты, до брахиоцефального ствола. Из сочетанной патологии у 2 пациентов с диффузной формой поражения аорты была диагностирована коарктация аорты. Одному больному произведена непрягая истмопластика в связи с диффузной гипоплазией грудной аорты до коррекции надклапанного стеноза, а второй пациентке с комплексной аномалией дуги аорты («бычья дуга» + артерия люзория) – анастомоз конец в конец с пластикой дуги аорты. Диффузная форма, с гипоплазией восходящей аорты отмечалась в 4 случаях, в связи с чем производилась пластика аорты до брахиоцефального ствола.

Как видно из Таблицы 4, существенного различия в послеоперационных градиентах давления в зависимости от использованной методики операции не было. Трансаортальный систолический градиент составил 15,4 мм рт.ст. при расширении некоронарного синуса и 13,2 мм рт.ст. при расширенной аортопластике соответственно.

Обсуждение

Со времени первой успешной операции McGoop (Рис. 6а) в 1956 г. [6], предложены различные виды коррекции. По данным различных авторов послеоперационная летальность при данной патологии составляет от 0 до 9% (2,4,9).

Морфологический спектр НСА определен, и концепция изолированной надклапанной мембраны, рассматриваемая некоторыми авторами, в настоящее время отвергнута. При посмертном исследовании тканей больных, в возрасте от 1,5 до 39 лет, дисплазия медики была обнаружена во всех случаях, причем в тканях аорты она более выражена чем в тканях легочной артерии [9]. Возможно, этим объясняются клинические наблюдения естественного прогрессирования процессов в аорте и спонтанной регрессии со временем поражений ле-

гочной артерии [7,10,11]. В 100% случаев отмечается дисплазия коронарных артерий. В отличие от тканей аорты, в процесс вовлекается не только медиа, но все три слоя. Поражение более выражено в проксимальных сегментах артерий. В наиболее тяжелых случаях они напоминают ткани открытого артериального протока. Эти исследования подтверждают экстрааортальное распространение НСА. Таким образом, в большинстве, если не во всех случаях НСА имеет генетический характер (наследственный, либо спонтанные мутации). Исходя из вышеизложенного рядом авторов делается предположение о возможности минимизации пролиферации и вторичных повреждений тканей при раннем хирургическом вмешательстве [1,7,9].

Поскольку максимум стеноза располагается в синотубулярной зоне, находящейся на верхушке комиссур, нарушенной является геометрия всего аортального клапана. Значимость этого с начала 1980-х признана как морфологами, так и хирургами. Таким образом, для восстановления геометрии клапана, по мнению группы хирургов из Bostons Childrens Hospital [10], необходима более комплексная реконструкция, чем просто расширение некоронарного синуса. Были предложены различ-

ные методики: Doty инверсированная Y-образная заплатка (Рис.6b) [2], операция Brom (Рис.6с) с имплантацией заплат во все 3 синуса, модификация этой техники Myers et al. (Рис. 6d) с анастомозом конец в конец, и наконеч Al-Halees - имплантация собственной легочной артерии. Steinberg модифицировал методику Doty, имплантируя дополнительную заплатку в левый коронарный синус в дополнение к Y-образной заплатке.

На основании анатомических исследований, было высказано предположение, что симметричное расширение синусов может дать лучшие функциональные результаты в ближайшем послеоперационном периоде и, обеспечить их стабильность в отдаленные сроки. Несмотря на большую техническую сложность операции, длительность пережатия аорты и возможность интраоперационного кровотечения, по данным Бостонской клиники [9], в группе больных с расширенной аортопластикой не было летальности в послеоперационном периоде, а количество реопераций существенно ниже, чем в группе с расширением 1 синуса – 5% и 35% соответственно. С другой стороны, по данным клиники Мауо [5], использование teardrop-shaped заплатки с расширением 1

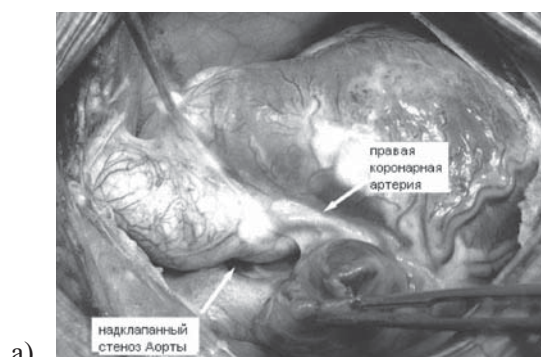


Рис. 5. а) надклапанный стеноз Аорты



б) пластика Аорты по Doty

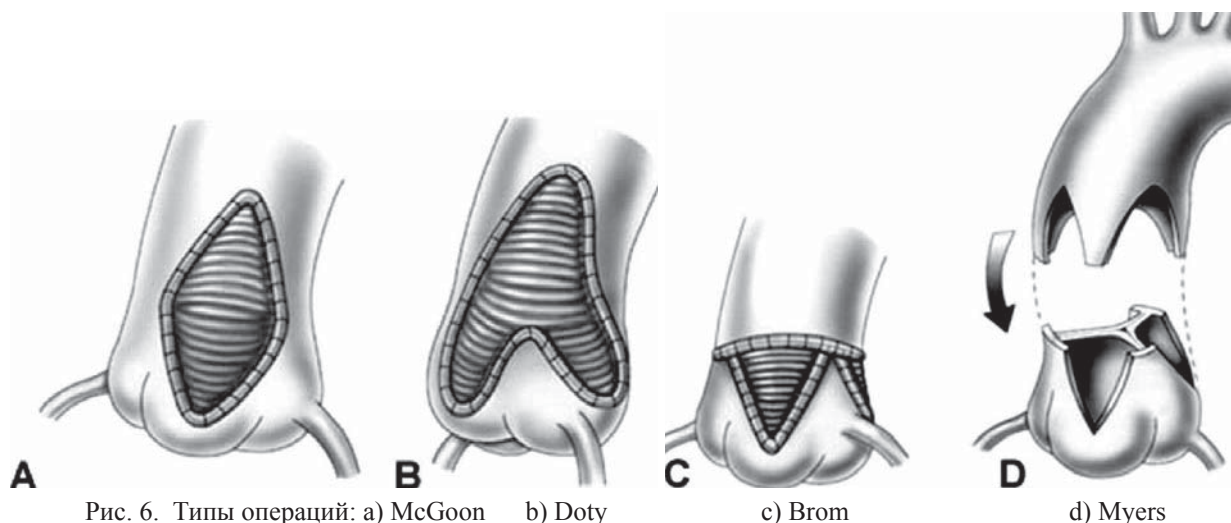


Рис. 6. Типы операций: а) McGoon б) Doty

с) Brom

д) Myers

синуса было достаточно для снижения градиента и сохранения функции клапана. Braunstein [1] на основании опыта лечения 10 больных пришел к таким же выводам. Интересно, что Brown and colleagues [2], использующих технику пластики одного синуса, получили непосредственные и отдаленные результаты, сравнимые с результатами «симметричного» расширения корня аорты.

По нашим данным, мы также не отметили существенного различия в результатах хирургической коррекции НСА по методике расширения некоронарного синуса и пластики двух синусов. Следует отметить большую интраоперационную кровопотерю, особенно у пациентов с синтетической заплатой. Отдаленные результаты также не показали существенного отличия в этих группах больных. Единственный случай рестеноза аорты вероятно связан не с самой методикой операции, а с тяжестью патологии (диффузная форма) и маленьким возрастом ребенка. Незначительное количество наблюдений (как и у большинства опубликованных авторов), а также сравнительно небольшой срок наблюдений не позволяет сделать каких либо выводов. В целом можно констатировать, что обе использованные методики дают сравнимые непосредственные и отдаленные результаты. Дальнейшее накопление опыта, операции у грудных детей с сочетанной патологией, врожденными аномалиями аортального клапана, позволят стандартизировать тактику лечения этой комплексной патологии корня аорты и ее ветвей.

Выводы

1. Операции по поводу надклапанного стеноза аорты могут быть выполнены с низкой периоперационной летальностью.

2. Удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты могут быть получены вне зависимости от использования методики операции с расширением одного или двух коронарных синусов.

3. Выбор материала для заплаты не отражается на отдаленных результатах хирургического лечения.

Библиография

1. Braunstein P.W. Jr., Sade R.M., Crawford F.A. Jr., Oslizlok P.C. Repair of supra-avalvar aortic stenosis: cardiovascular and morphometric results. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:700-7.
2. Brown J.W.*, Mark Ruzmetov, Palaniswamy

Vijay, Mark W. Turrentine. Surgical repair of congenital supra-avalvar aortic stenosis in children. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 21 (2002) 50–56.

3. Duba H.C., Doll A., Neyer M., Erdel M., Mann C., Hammerer U., Utermann G., Grzeschik K.H. The elastin gene is disrupted in a family with a balanced translocation t(7;16)(q11.23;q13) associated with a variable expression of the Williams-Beuren syndrome. *Eur J Hum Genet* 2002, 10: 351-361.

4. DongMan Seo, M.D., HongJu Shin, M.D., JungJun Park, M.D., TaeJin Yun, M.D., InSook Park, M.D., JaeKon Ko, M.D., and YoungHwue Kim, M.D. Modified Simple Sliding Aortoplasty for Supra-avalvar Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:2248–50.

5. Edward J. Hickey, B.M., B.S., Gordon Jung, M.D., William G. Williams, M.D., Cedric Manlhiot, B.S., Glen S. Van Arsdell, M.D., Christopher A. Caldarone, M.D., John Coles, M.D., and Brian W. McCrindle, M.D., MPH; Congenital Supra-avalvar Aortic Stenosis: Defining Surgical and Nonsurgical Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1919–27.

6. McGoon D.C., Mankin H.T., Vlad P., Kirklin J.W. The surgical treatment of supra-avalvar aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:125-33.

7. Martin M.M., Lemmer J.H., Shaffer E., Dick M., Bove E.L. Obstruction to left coronary artery blood flow secondary to obliteration of the coronary ostium in supra-avalvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1988;45:16-20.

8. Raja Saravanan Elumalai*, Kirthivasan Vaidyanathan¹, Madhu Sankar Nainar², Karthik Vaidyanathan², Govini Balasubramaniam², Susan George³; Concomitant Aortoplasty with Septal Myectomy for Supra-avalvar Aortic Stenosis in an Adult. *World Journal of Cardiovascular Surgery*, 2012, 2, 5-6.

9. Stamm C., Li J., Ho S.Y., Redington A.N., Anderson R.H. The aortic root in supra-avalvar aortic stenosis: the potential surgical relevance of morphologic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:16-24.

10. Stamm C., Kreuzer C., Zurakowski D., Nollert G., Friehs I., Mayer J.E., Jonas R.A., del Nido P.J. Forty-one years of surgical experience with congenital supra-avalvar aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:874-85.

11. Sunjay Kaushal, M.D., PhD, Carl Lewis Backer, M.D., Shivani Patel, B.S., Jeffrey G. Gossett, M.D., and Constantine Mavroudis, M.D.; Midterm Outcomes in Supra-avalvar Aortic Stenosis Demonstrate the Superiority of Multisinus Aortoplasty. *Ann Thorac Surg* 2010;89: 1371–7.

12. Thomas M. Burch, MD* Francis X. McGowan, Jr., MD* Barry D. Kussman, MBCh* Andrew J. Powell, MD† James A. DiNardo, MD* Congenital Supra-avalvar Aortic Stenosis and Sudden Death Associated with Anesthesia: What's the Mystery? *Anesth Analg* 2008;107:1848–54.

STRATEGIA REDUCERII UTILIZĂRII COMPONENTELOR SANGUINE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ CU CIRCULAȚIA EXTRACORPORALĂ LA COPIII CU GREUTATEA MAI MICĂ DE 10 KG

Eugeniu Vârlan, chirurg-perfuziolog, Liviu Maniuc, Iurie Guzman dr. în med., conf. cerc.,
Pavel Borș, dr. în med., Dumitru Tîrîța, rezident,
Aureliu Batrânac, dr. în șt. med., conf. cercet. Departamentul cardiochirurgie,
IMSP Spitalul Clinic Republican
eugen_virlan@yahoo.com, tel. 079888570

Rezumat

Scopul: de a investiga care sunt condițiile pentru gestionarea cu succes a by-passului cardiopulmonar (BCP) la copiii cu greutate mică, fără sau cu transfuzarea unei cantități minim posibilă de sânge. În perioada octombrie 2012 și octombrie 2014 au fost operați 150 de pacienți cu boli cardiace congenitale, cu greutatea mai mică de 10 kg, folosind oxigenatoare cu filtru arterial încorporate sau anexat. Cantitatea de volum de priming a fost mai mică de 300 ml. Activitatea microembolilor gazoși (GME) în segmentul oxigenator / filtru a fost examinată folosind *Hatteland CMD20 Microemboli Counter*. **Rezultate:** La sfârșitul operației tot sângele din circuitul CPB fost recuperat de pacient utilizând ultrafiltrarea modificată și diureza. Valoarea minimă a hematocritului a fost de 23%. Letalitate a constituit 4% (6 pacienți). Complicații neurologice majore în lotul de studiu nu au avut loc. Doar 11 copii au fost evaluați pentru agitație în timpul aflării în secția de terapie intensivă, în opinia noastră, cauzată de GME și, nu de hemodiluție. Conform altor studii, GME sunt sursă majoră de probleme „invizibile” după BCP. Datele obținute au arătat posibilitatea efectuării cardiochirurgiei cu BCP la copiii mai mici de 10 kg cu utilizare minimă de sânge.

Cuvinte-cheie: circulație extracorporală, copii, malformații cardiace congenitale, transfuzie de sânge

Summary. Strategy to minimize the usage of blood during cardiopulmonary bypass in kids weighing less than 10 kg

The aim of study was to investigate what are the conditions for successful management of cardiopulmonary bypass (CPB) in children with low weight without or with minimally possible amount of transfused blood. Between October 2012 and October 2014 150 patients less than 10 kg with congenital heart disease were operated using oxygenators with or without incorporate arterial filter. The amount of priming volume was less than 300 ml. All GME activity in the oxygenator/filter combinations was examined using the *Hatteland CMD20 Microemboli Counter*. Results: At the end of operation all the blood from CPB circuit was recuperated to patient using modified ultrafiltration and diuresis. Minimal level of hematocrite was 23%. Lethality was 4% (6 patients). Major neurologic complications did not occur in study group. Only 11 children were evaluated for agitation during stay in intensive care unit, in our opinion, caused by gaseous microemboli (GME), not by hemodilution. GME are major source of ‘invisible’ problems after CPB. **Conclusions:** The results showed the possibility of cardiosurgery with CPB on children less than 10 kg with minimal usage of blood.

Key words: cardiopulmonary bypass, kids, congenital heart diseases, blood transfusion

Резюме. Стратегия по сокращению использования компонентов крови в кардиохирургии с искусственным кровообращением у детей с массой тела менее 10 кг

Цель: исследовать, каковы условия для успешного проведения искусственного кровообращения (ИК) у детей с низкой массой тела, без или с применением минимально возможного количества переливаемой крови. В период с октября 2012 года до октября 2014 были прооперированы 150 больных с врожденными пороками сердца, вес менее 10 кг, с помощью оксигенаторов со встроенным или прикрепленным артериальным фильтром. Объем заполнения составлял менее 300 мл. Активность газообразные микроэмболов (GME) в сегменте оксигенатора/фильтра исследовали при помощи *CMD20 Hatteland* счетчика микроэмболов. **Результаты:** В конце операции вся кровь из контура ИК была возвращена пациенту с помощью модифицированной ультрафильтрации и диуреза. Минимальное значение гематокрита была 23%. Летальность составила 4% (6 пациентов). Значимые неврологические осложнения в основной группе не наблюдались. Только 11 детей во время пребывания в отделении интенсивной терапии были обследованы по поводу возбуждения, на наш взгляд, вызванного газообразными микроэмболами (GME), но не гемодилюцией. GME являются основным источник «невидимых» проблем после ИК. **Результаты:** Данные показали возможность проведения операции на сердце с применением ИК у детей младше 10 кг с минимальным использованием донорской крови.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, дети, врожденные пороки сердца, переливание крови

Introducere

Transfuzia de sânge poate fi responsabilă de apariția reacțiilor transfuzionale (Fig.1-2), transmiterea infecției, se asociază cu o morbiditate și mortalitate postoperatorie crescută, risc de imunosupresie și costuri crescute pentru spitalizare [1,2]. Utilizarea componentelor sanguine prezintă un factor de risc independent pentru infecția postoperatorie [3]. Aplicarea circulației extracorporale (CEC) poate crește rata hemoragiilor postoperatorii [4], astfel contribuind la necesitatea administrării componentelor sanguine. Intervențiile chirurgicale fără suport de CEC posedă o rată semnificativ redusă de complicații hemoragice și, respectiv, de hemotransfuzii [5].

Fig.1

Numărul complicații posttransfuzionale în Moldova

Tipul reacției	Perioada	
	2012	2013
Total	52	45
Pirogenice	3	2
Antigenice	27	22
Alergice	22	21

Se cunosc mai multe cauze care expun copilul bolnav cu MCC la dezvoltarea hemoragiilor majore în timpul operației la inimă. Printre factorii predictori ai necesității crescute în hemotransfuzii la copii se atribuie: 1. Vicii cardiace cianotice; 2. Vârsta și greutatea corporală mică 3. Indici ai hematocritului și hemoglobinei scăzuți postoperator; 4. Comorbidități 5. Urgențele 6. Intervențiile cu creșterea duratei CEC-ului.

În acest context, CEC a fost subliniat ca un important factor precipitant în apariția unei hemoragii postoperatorii ce rezultă din consumul factorilor de coagulare, hemodiluției, hipotermiei și, în special, ca urmare a răspunsului inflamator [6].

Au fost propuse câteva strategii care vizează reducerea hemoragiilor postoperatorii, în consecință

cu minimizarea necesității în transfuziile de sânge și componente sanguine. Aceste strategii cuprind următoarele verigi: 1. Pregătirea preoperatorie, administrând eritropoietină, sau și preparate de fier câteva săptămâni înainte de intervenția chirurgicală cardiacă [7,8] și colectarea de sânge autolog anterior procedurii chirurgicale (rar se utilizează la copii) [9]; 2. Strategii aplicate în timpul intervenției chirurgicale cardiace, cum ar fi reducerea volumului de priming și utilizarea hemoconcentratoarelor [8], utilizarea Cell Saver-ului [10,11], hipotermie moderată (32-34°C) [8], reinfuzia întregii cantități de sânge rămas în circuitul aparatului de CEC [13] și utilizarea antifibrinoliticelelor cum ar fi acidul tranexamic, acidul aminocapronic [14-24], precum și reinfuzia sângelui colectat din drenajul mediastinal în primele șase ore postoperator [13].

În cele din urmă, se admite ca, în pofida recomandărilor, principalul factor de reducere a utilizării componentelor sanguine să fie anume strategiile și manoperele bine chibzuite ale echipei operatorii (Saint Augusten etc.) [2].

Scopul prezentului studiu constă în evaluarea măsurilor adoptate de către echipa noastră în încercarea de a reduce folosirea transfuziei de sânge și componente sanguine, începând de la scăderea incidenței evenimentelor hemoragice, prin urmare reducând morbiditatea și mortalitatea, costurile ridicate.

Material și metode

În perioada octombrie 2013 – octombrie 2014 au fost operați 150 copii (80 băieți și 70 fete) cu cardiopatii congenitale, care aveau greutatea corpului mai mică de 10 kg ($8,43 \pm 1,54$) și, vârsta medie 14 luni ± 6 luni. Operațiile au fost efectuate în condiții de hipotermie superficială (temperatura medie $33,4 \pm 1,6$ C) și circulație extracorporală, cu oxigenatori atât cu filtru anexat (60 cazuri), cât și cu filtru încorporat (90 cazuri). Toate intervențiile chirurgicale au fost primare, iar datele medicale s-au colectat retrospectiv la o revizuire a fișelor de boală a pacienților.

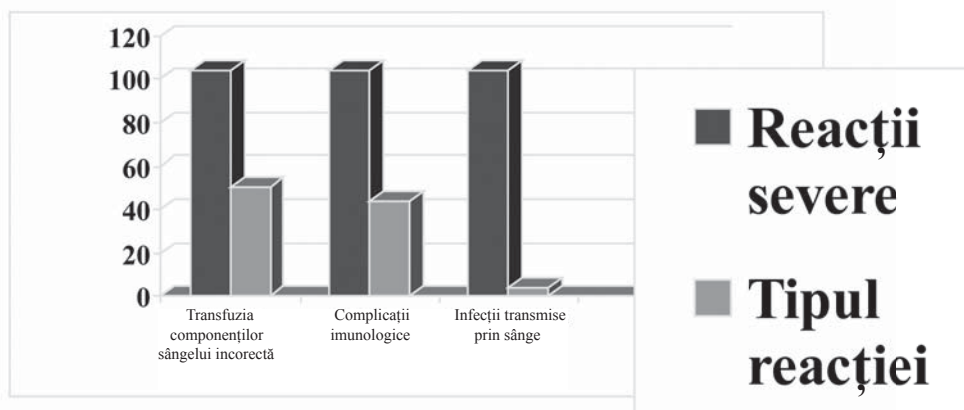


Fig. 2. Datele daniene riscurilor de transfuzie (2010)

Operațiile efectuate sunt prezentate în tabelul 1. Parametrii hematologici preoperatorii evaluați au inclus: hemoglobina (Hb), hematocritul (Ht), timpul de protrombină (PT), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT), trombocitele și fibrinogenul.

Tabelul 1

Tipurile de operații efectuate

Tipul operației	Nr. pacienților
Suturare sau plastie DSA	47
Suturare sau plastie DSV	40
Suturare sau plastie DSV cu comisurotomie deschisă a valvei Ap	6
Suturare sau plastie DSA cu comisurotomie deschisă a valvei Ap	3
Suturare sau plastie DSV cu plastie viciului Ao	6
Suturare sau plastie DSA cu redresarea venelor pulmonare aberante	3
Drenaj venos pulmonar aberant total	6
CAVP	6
CAVC	12
Operația Glenn	6
Operația Fonten	3
Tetralogia Fallot	12

Procedura chirurgicală standard.

Toți copiii operați au fost monitorizați în conformitate cu protocoalele standard (cardioscopie cu 6 canale, presiunea arterială medie (MAP), acces venos central și periferic, sondă nazo-gastrică și vezicală). Antibioticoprofilaxia cu cefalosporine de prima și a 2-a generație, plus terapia cu glucocorticoizi și anestezia generală care se efectua standard cu fentanil, propofol, semifluran, cu detubare într-o unitate de terapie intensivă specializată. În toate intervențiile chirurgicale s-a aplicat calea de acces mediană. S-a folosit cardioplegie cu soluție Custadiol la 48 pacienți și metoda Calafiore la 102 copii, administrată intermitent prin rădăcina aortică. Înainte de începerea CEC-ului, se administrează heparină 3 mg/kg, iar la finele CEC-ului se antagonizează această doză cu sulfat de protamină într-un raport de 1:1.

Strategiile utilizate:

1. Hemodiluția normovolemică

Hemodiluția normovolemică constă în reducerea la minim a volumul de priming, reducerea lungimii tuburilor aparatului de CEC și, administrarea aminelor vasoactive (adrenalină și noradrenalină) pentru a menține presiunea arterială stabilă în timpul CEC-ului. Soluția de perfuzat inițială conține 150 ml de concentrat eritrocitar de la donator, 50 ml de gelofuzin, 25 ml de manitol 20%, 25 ml de albumin 20%, până 0,5 ml de heparină (în ratio 300 UI la kg). În

cazul utilizării metodei de recuperare a primingului cu sânge autolog al pacientului (metoda "Saint-Augusten") priming este asanguin (în loc de 150 ml de concentrat eritrocitar sunt 150 ml de gelofuzin). Sub control riguros a hemodinamicii (TA stabilă nu mai joasă de 60 -70 mm Hg) și administrarea la necesitate în cazul scăderii tensiunii arteriale mai jos de limitele permisibile (50 mm Hg) a noradrenalinei se prelevează sânge autolog atât prin linia venoasă al circuitului de CEC cu înlocuirea primingului asanguin sus-numit, cât și retrograd prin linia arterială. În timpul CEC-ului, tensiunea arterială este menținută în limite normale (MAP: 30-40 mmHg. În timpul CEC-ului se indică masa eritocitară pentru a menține hematocrit nu mai jos 25%.

2. Ultrafiltrația modificată a fost efectuată la 120 copii la finele CEC-ului standard sau 20 minute și sau 40 ml/kg de ultrafiltrat cu scopul eliminării lichidelor exagerate, micșorarea SIRS, cu obținerea hematocritului mediu în grupa cu ultrafiltrație $-42,5 \pm 3,75\%$.

3. Restituirea totală a perfuzatului.

La finalizarea CEC, tot sângele rămas în circuit este returnat printr-o canulă arterială. Antagonizarea heparinei se efectuează numai după restituirea totală a volumului perfuzat (protamină într-un raport de 1:1).

4. Criterii de administrare a componentelor sanguine.

După returnarea totală a sângelui din circuitul CEC, sunt evaluați indicii hematocritului și hemoglobinei. Administrarea de masă eritocitară de la donatori este admisă numai în cazul în care aceste valori sunt mai mici de 25% și 8 g/dl, respectiv. Același principiu se adoptă și în perioada aflării în unitatea ATI sau la spitalizare. Administrarea de plasmă proaspătă se indică în ratio 10 ml pe kg/corp sau mai mult în caz de hemoragie (conform criteriilor pentru reintervenție). Crioprecipitatul și trombocitele sunt administrate în situațiile de reducere excesivă a fibrinogenului și trombocitelor, paralel cu persistența hemoragiei.

Rezultate

În 150 de intervenții chirurgicale efectuate, timpul de CEC a variat de la 15 la 209 minute (medie de 69.3 minute). Din toate intervențiile, la 27 de pacienți (18,7%) timpul CEC-ului a depășit 120 minute.

Valoarea inițială a hematocritului a variat de la 30% la 62% (în medie 40,8%), în timp ce hematocritul final a variat de la 38,4% până la 45% (medie de 41,5%); 116 de pacienți (85,3%) la sfârșitul procedurii chirurgicale aveau Ht peste 40% (Figura 3). S-a utilizat în mediu $1,3 \pm 0,75$ doze de sânge homolog, albumina 25 ± 15 ml, $1,25 \pm 0,75$ unități de plasmă, 0,89 UI - crioprecipitat și 1,43 UI - plachete. La 42 copii a fost priming asanguin, apoi la 41 au fost transfuzat în aparat de CEC concentrat eritrocitar, la un singur

copil (11 kg), concentrat eritrocitar a fost transfuzat în terapia intensivă. 12 (8%) copii au primit peste 4 UI de concentrat eritrocitar. Din cei 28 copii (16,7%) la care durata de CEC a depășit 120 de minute, 17 (63%) din ei au necesitat hemotransfuzie cu 2-3 doze de concentrat eritrocitar. Cu toate acestea, 3 (2%) au dezvoltat coagulopatie și 3 (2%) au fost supuși intervenției pe motiv de hemoragie. Dintre cei 3 copii care au manifestat coagulopatie, doi se atribuiau la viciu cianotic. Pierderile de sânge au constituit în perioada postoperatorie $15,9 \pm 3,8$ ml pe kg în 24 ore. (Figura 3 și Tabelul 2).

Din 150 pacienți, doar 3 (2%) au dezvoltat coagulopatie; din aceștia, doi copii (1,98%) au suportat reexplorare chirurgicală pe motiv de sângerare. Toți pacienții menționați anterior au suportat CEC cu durata peste 120 minute. Din cei 74 de pacienți (48,5%), al căror timp de CEC a fost sub 120 minute, 50 de pacienți (67,6%) nu au necesitat transfuzii și doar trei pacienți (4%) au primit hemotransfuzii cu patru sau cinci UI de concentrat eritrocitar; nici unul dintre copii evaluați nu au avut nevoie de o cantitate mai mare de eritromasă.

Alte complicații au fost următoarele: insuficien-

ța cardiacă – 4 copii (3,9%) – 2 decese; insuficiența respiratorie – 4(3,9%) – 2 decese, insuficiența renală acută (IRA) – 4 pacienți (2,75%) – 1 deces; sepsis – 3 copii (2,0%); 1 copil a decedat, la doi dintre acești pacienți, sepsisul a fost secundar mediastinitei, iar la celălalt copil sepsisul s-a datorat infecției respiratorii; SIRS a fost prezent la doi pacienți (1,5%); la unul dintre ei SIRS s-a manifestat prin coagulopatie; și hipertensiune pulmonară la 15 copii (10%).

Discuții

1. Strategii preoperatorii

Pregătirea preoperator minuțioasă a pacientului este un instrument important în încercarea de a reduce sângerarea postoperatorie și necesitatea în transfuzii. Măsurile de precauție, cum ar fi o investigație atentă a istoricului familial și individual și evaluările de laborator (PT, aPTT, trombocite, TT, TS și fibrinogen) contribuie la prevenirea apariției complicațiilor hemoragice [19].

S-a dovedit că metoda colectării sângelui autolog înainte de procedura chirurgicală reduce necesitatea în hemotransfuzie [9]. Este o procedură simplă care poate fi efectuată, de preferință, cel puțin 10 zile înainte de intervenția chirurgicală, sau chiar și după efec-

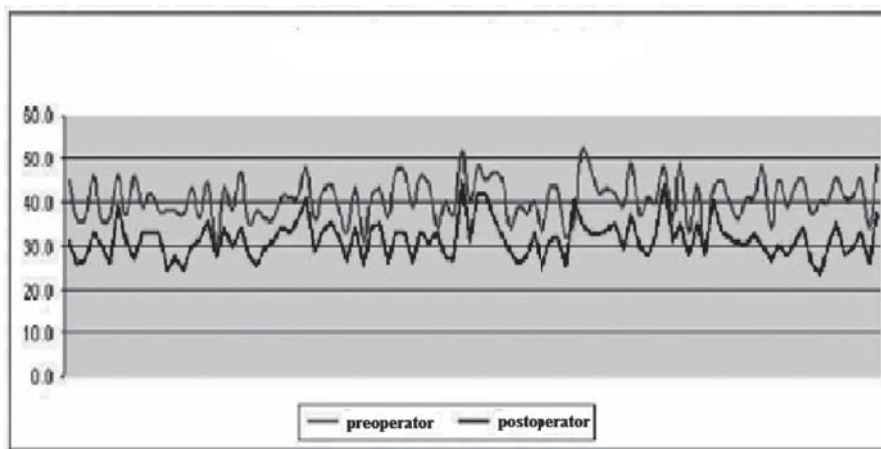


Fig. 3. Hematocritul pre- și postoperator

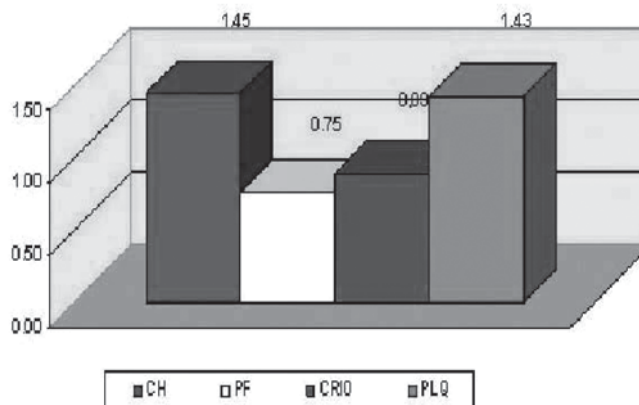


Fig. 4. Utilizarea medie a produselor de sânge

Tabelul 2

Utilizarea produselor sanguine per pacient

	CE	%	PPC	%	Crio	%	Plakete	%
Folosit 0-1 UI	132	83.9	5	5.0	0	0.0	0	0.0
Folosit între 2-3 UI	16	15.8	6	5.9	0	0.0	0	0.0
Folosit între 4-6 UI	7	6.9	6	5.9	2	2.0	0	0.0
Folosit peste 6 UI	5	5.0	3	3.0	6	5.9	9	8.9
	150	150	150	150	150	150	150	100.0

tuarea abordului chirurgical prin prelevarea sângelui din cateter în vena jugulară. În centrul nostru avem experiența de circa 300 autotransfuzii. Administrarea de eritropoietină și preparatelor de fer cu două sau trei săptămâni înainte de intervenția chirurgicală cardiacă se asociază cu o reducere semnificativă a necesității în hemotransfuzii [7]. După datele din reviste eritropoietina s-a folosit pentru creșterea masei de eritrocite ambalate și principalul ei efect secundar reprezintă hipertensiunea arterială sistolică. Utilizarea de rutină a acestui medicament este limitată din motivul costurilor ridicate și, sperăm că va fi introdusă ca standard în centrul nostru [2].

Pacienții cu motivație religioasă care refuză categoric sânge sau produse sanguine străine și prezintă niveluri semnificativ reduse ale parametrilor hematologici, pot beneficia de utilizarea acestui medicament. Dozarea fierului seric și administrarea preparatelor de fier constituie o practică de rutină în unele centre [8].

2. Strategii intraoperatorii

Hemodiluția normovolemica: Reducerea volumului de priming variază în diferite studii. Unele dintre ele au demonstrat că volumul de 25 ml/kg de soluție cristaloidă este eficientă pentru a obține hemodiluția dorită (25-30%) [8]. În protocolul aplicat în serviciul nostru, am optat pentru un volum de priming redus până la 220 ml volumul de împliere, cu obținerea rezultatelor satisfăcătoare. De asemenea, restituirea întregii cantități de sânge din aparatul de CEC, s-au dovedit a fi metode eficiente în reducerea cantității de produse sanguine utilizate și în ameliorarea morbidității și mortalității [8,12]. Această strategie necesită uneori de aplicarea preparatelor vasodilatatoare, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, pentru a putea restitui în-tregul volum rezidual.

În ultimii 10 ani au fost demonstrate sistemele minicircuite (cu reducerea priming volumului, tuburi de circuit și de drenaj scurte), utile în special în operațiile de CABG la adulți, cu o reducere a efectelor negative ale CEC convențional, inclusiv în utilizarea de produse sanguine [25], însă apariția așa sisteme la copii este întrebarea viitorului.

3. Aparate și echipamente: utilizarea hemoconcentratoarelor, de asemenea, se asociază cu o hemoragie postoperatorie diminuată [8]. Eficacitatea

aparaturii Cell-Saver este controversată. Unele studii au accentuat beneficii în reducerea necesității în hemotransfuzii [10], în timp ce altele nu au evidențiat nici un beneficiu semnificativ [22]. Costul ridicat și rezultatele dubioase sugerează că utilizarea Cell-Saver-ului ar fi nerentabil [23]. Unele studii au rezervat utilizarea Cell-Saver-ului doar în operațiile pe aortă sau în reintervenții. [8]. Din experiența noastră, noi am obținut rezultate bune la copiii mai mici de 5 kg, pregătind de odată din sângele de donatori eritrocite deplazmatizate și astfel limitând cheltuielile.

4. Hipotermia: Menținerea temperaturii, pe durata CEC-ului între 32°C și 34°C (hipotermie moderată) corelează cu reducerea hemoragiilor intra- și postoperatorii [8]. În studiul prezentat, am adoptat această practică de rutină cu rezultate satisfăcătoare.

Unii factori care favorizează apariția sângerării în timpul CEC sunt hiperheparinemia, rebound-efectul heparinei și utilizarea de protamină în exces [19]. Astfel, verificarea timpului de coagulare activat (ACT) pe durată și imediat după finisarea CEC-ului, este un instrument important în evaluarea acestor factori.

Chiar dacă se stipulează ca un hematocrit de 25% poate fi bine tolerată după CEC, fără sechele [24], noi considerăm că asemenea indici cresc morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. În aceste condiții, putem asigura că strategiile aplicate reușesc să restrângă utilizarea de sânge și produse sanguine.

Setul de măsuri adoptate și alte recomandări din literatura de specialitate din întreaga lume sunt, până în prezent, suficiente pentru a permite selectarea celor care pot contribui la transfuzii de sânge postoperatorii. În acest sens, susținem ideea că echipele chirurgicale ar trebui antrenate cu țel de limitare a utilizării produselor de sânge doar la cazuri extrem de necesare, să adopte parametri stricți, dar reproductibili, fără a crește costul procedurilor.

Concluzii

În studiul prezentat, măsurile adoptate permit reducerea substanțială a necesității în sânge și produse sanguine la copiii supuși unei intervenții chirurgicale cardiace. Rezultatele obținute confirmă posibilitatea corecției chirurgicale a viciilor congenitale la copii cu greutatea mai mică de 10 kg fără sau cu utilizarea minimal posibilă a sângelui homolog în condițiile

CEC. Rezultatul prezentat în subgrupul copiilor cu perioada CEC peste 120 minute arată o tendință de necesitate crescută în transfuzii comparativ cu cei din subgrupul cu durata CEC mai scurtă.

Bibliografie

- Alghamdi A.A., Davis A., Brister S., Corey P., Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion*. 2006;46(7):1120-9.
- Ferraris V.A., Ferraris S.P. Limiting excessive post-operative blood transfusion after cardiac procedures: a review. *Tex Heart Inst J*. 1995;22(3):216-30.
- Souza, H.J.B. et al. - Strategies to reduce the use of blood components in cardiovascular surgery *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23(1): 53-59.
- Banbury M.K., Brizzio M.E., Rajeswaran J., Lytle B.W., Blackstone E.H. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):131-8.
- Hall T.S., Brevetti G.R., Skoultchi A.J., Sines J.C., Gregory P., Spotnitz A.J. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;7(6):352-7.
- Niranjan G., Asimakopoulos G., Karagounis A., Cockerill G., Thompson M., Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on-versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(2):271-7.
- Inada E. Blood coagulation and autologous blood transfusion in cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 1990;2(6):393-406.
- Alghamdi A.A., Albanna M.J., Guru V., Brister S.J. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2006;21(3):320-6.
- Van der Linden P., De Hert S., Daper A, Trenchant A., Jacobs D., De Boelpaep C. et al. A standardized multidisciplinary approach reduces the use of allogeneic blood products in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anesth*. 2001;48(9):894-901.
- Dietrich W., Busley R., Kriner M. Preoperative autologous blood donation in cardiac surgery. Reduction of allogeneic blood requirements. *Anaesthesist*. 2006;55(7):753-9.
- Parrot D., Lancon J.P., Merle J.P., Rerolle A., Bernard A., Obadia J.F. et al. Blood salvage in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991;5(5):454-6.
- Sellevoid O.F., Berg T.M., Rein K.A., Levang O.W., Iversen O.J., Bergh K. Heparin-coated circuit during cardiopulmonary bypass. A clinical study using closed circuit, centrifugal pump and reduced heparinization. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(4):372-9.
- Paiva P., Ferreira E., Antunes M. Bloodless open heart surgery: simple and safe. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(5):647-54.
- Penta de Peppo A., Pierri M.D., Scafuri A., De Paulis R., Colantuono G., Caprara E. et al. Intraoperative antifibrinolysis and bloodsparing techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex Heart Inst J*. 1995;22(3):231-6.
- Landymore R.W., Murphy J.T., Lummis H., Carter C. The use of low-dose aprotinin, epsilon-aminocaproic acid or tranexamic acid for prevention of mediastinal bleeding in patients receiving aspirin before coronary artery bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11(4):798-800.59.
- Slaughter T.F., Faghih F., Greenberg C.S., Leslie J.B., Sladen R.N. The effects of epsilon-aminocaproic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1997;85(6):1221-6.
- Greilich P.E., Brouse C.F., Whitten C.W., Chi L., Dimaio J.M., Jessen M.E. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilonaminocaproic acid and aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(5):1498-503.
- Kikura M., Levy J.H., Tanaka K.A., Ramsay J.G. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg*. 2006;202(2):216-22.
- Levi M., Cromheecke M.E., de Jonge E., Prins M.H., de Mol B.J., Briët E. et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*. 1999;354(9194):1940-7.
- Bick R.L. Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 1976;3(2):59-82.
- Tuman K.J., McCarthy R.J., O'Connor C.J., McCarthy W.E., Ivankovich A.D. Aspirin does not increase allogeneic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery. *Anesth Analg*. 1996;83(6):1178-84.
- Alderman E.L., Levy J.H., Rich J.B., Nili M., Vidne B., Schaff H. et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(5):716-30.
- Boldt J., Zickmann B., Czeke A., Herold C., Dapper F., Hempelmann G. Blood conservation techniques and platelet function in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1991;75(3):426-32.
- Hall R.I., Schweiger I.M., Finlayson D.C. The benefit of the hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1990;37(6):618-23.
- Mathru M., Kleinman B., Blakeman B., Sullivan H., Kumar P., Dries D.J. Myocardial metabolism and adaptation during extreme hemodilution in humans after coronary revascularization. *Crit Care Med*. 1992;20(10):1420-5.
- Perthel M., El-Ayoubi L., Bendisch A., Laas J., Gerigk M. Clinical advantages of using mini-bypass system in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical perspective. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(6):1070-5.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR CARDIACE

**Gheorghe Manolache, dr. în med., conf. cerc.; Vitalie Moscalu, dr. în medicină;
Sergiu Barnaciuc; Vladislav Morozan, dr. în medicină; Țurcanu Grigorie; Vitalie V. Moscalu;
Olga Cușnir; Iurie Guzman, dr. în medicină; Nelea Ghicavii; Aureliu Batrînac, dr. în
medicină; IMSP SCR, Departamentul Chirurgie Cardiacă**

gheorghe.manolache@mail.ru, 069283003

Rezumat

Au fost tratați chirurgical 86 de pacienți cu tumori cardiace. Diagnoza preoperatorie a fost stabilită analizând evoluția simptomelor clinice, rezultatele investigațiilor instrumentale (ecocardiografia, CT, RMN). Morfologia tumorilor se prezintă în felul următor: mixoame – 71 de cazuri, rabdomioame – 2 cazuri, leiomiome – 2 cazuri, hemangiom – 1 caz, fibrom – 1 caz, mezoepitelioame – 2 cazuri, diferite sarcoame – 7 cazuri. Recidiv al mixomului atrial stâng s-a întâlnit la 2 pacienți (2,8%), care au fost cu succes reoperați. Mortalitatea postoperatorie constituie 8,2% (7 pacienți), fapt care demonstrează eficacitatea tratamentului chirurgical.

Summary. Diagnostics and treatment of cardiac tumors

Here it is presented the surgical treatment 86 patients who suffered of cardiac tumors. The preoperative has been effectuated complexly, analyzing the evolution of the characteristic clinical symptoms, instrumental investigations of Echocardiography, CT, MRI. The morphological site of the looks like: myxomas (71 cases), rhabdomyomas (2 cases), leiomyomas (2 cases), hemangiomas (1 case), fibromas (1 case), mesoepitheliomas (2 cases), various sarcomas (7 cases). Recurrences occurred in 2 cases (2,8%) successfully reoperated. Postoperative mortality consisted 8,2% (7 patients) This confirms the superiority of surgical treatment of all cardiac tumors.

Резюме. Диагностика и хирургическое лечение опухолей сердца

В статье представлены результаты хирургического лечения 86 пациентов с сердечными опухолями. Предоперационная диагностика была основана на анализе эволюции клинических симптомов, результатов инструментальных исследований (эхокардиография, КТ, МРТ). Морфология опухолей представлены следующим образом: миксома - 71 случаев, рабдомиома - 2 случая лейомиома - 2 случая, гемангиома - 1 случай, фиброма - 1 случай мезотелиома - 2 случая, различные саркомы - 7 случаев. Рецидив левого предсердия миксома был обнаружен у 2 пациентов (2,8%), которые были успешно преоперированы. Послеоперационная летальность составляет 8,2% (7 пациентов). Данный факт демонстрирует эффективность хирургического лечения опухолей сердца.

Tumorile cardiace, primare sau secundare, se pot dezvolta la nivelul oricărei structuri ale cordului: miocard, endocard sau pericard.

Incidența tumorilor cardiace este foarte mică și se explică probabil, prin particularitățile metabolismului în miocard, circuitului sanguin coronarian și sistemului de legături limfatice redus [1, 3, 5].

După datele lui A. Hoffmeier, circa 75–80% din tumorile cardiace sunt benigne și aproximativ de 100 ori mai rar întâlnite decât metastazele cardiace ale tumorilor extracardiace.

Progresele tehnice obținute în ultimul timp în domeniul diagnosticului neinvaziv al tumorilor cardiace, în special ecocardiografia (ECOCCG) transesofagiană și rezonanța magnetică nucleară (RMN), au permis o depistare mai largă și la timp a neoplasmului cardiac cu posibilitatea unor decizii mai corecte în tactica de tratament chirurgical [2, 6, 7].

Tumorile benigne cel mai des întâlnite au o structură histologică foarte diversă, sunt, de obicei, unice și localizate, în special, pe peretele liber al atrului stâng, în cavitățile drepte cu extensie spre venele pulmonare și venele cave [4, 5, 7].

Scopul studiului. Determinarea prioritara a metodelor de diagnostic preoperator și aprecierea tacticii tratamentului chirurgical în dependență de forma clinico-morfologică a neoplasmului cardiac.

Material și metode. Au fost analizate protocoalele intervențiilor chirurgicale la 86 de pacienți cu tumori cardiace, care s-au tratat pe parcursul anilor 1983-2014 (primele 6 luni), vârsta bolnavilor a variat între 15–73 ani (media 53,7 ani). La 79(91,8%) pacienți tumorile au fost benigne și la 7(8,2%) maligne.

În clinica noastră ne conducem de clasificarea tumorilor cardiace bazată pe criteriile anatomo-patologice propusă de Г.Цукерман et al., 1999 [8].

Tabelul 1
Caracteristica clinică a pacienţilor, n = 86

Caracteristica	N
Bărbaţi	25 (29%)
Femei	61 (71%)
Tumori cardiace	
Benigne	79 (91,8%)
Maligne	7 (8,2%)
Vârsta medie	15-73 ani (m-53,7)

I. Tumori cardiace primare:

A. Benigne: mixomul, lipomul, tumora papilară a valvelor, rabdomiomul, fibromul, hemangiomul, teratomul, mezoteliomul nodului atrioventricular, neurofibromul, limfangiomul, tumora celulelor granulare.

B. Maligne: sarcomul (angiosarcom, rabdomiosarcom, fibrosarcom, leiomiosarcom, liposarcom, sarcom neurogenic, teratomul malign, mezoteliomul.

Tabelul 2
Formele morfohistologice ale neoplasmului cardiac primar și localizarea lor

Forma morfohistologică	Numărul cazurilor		Localizarea
	n	%	
Mixom	69+2 reoperat	82,5%	AS-65; VS-1; AD-5
Rabdomiom	2	2,3%	AS-1; AD-1
Mezoteliom	2	2,3%	AS-2
Hemangiom	1	1,2%	AS-1
Leiomiom	1+1 reoperat	2,3%	VCI+AD+VD-1
Fibrom	1	1,2%	VS
Sarcom	7	8,1%	VS-2; VS+SIV-1, AS-1; AD+AP-1; VCI+AD-2
Total	86	100%	-

Diagnosticul clinic al tumorilor cardiace, practic, nu este posibil. Acuzele sunt nespecifice și depind de localizarea neoplasmului și mai puțin de tipul histologic.

Cele mai frecvente manifestări clinice întâlnite în tumorile cardiace sunt:

- simptome generale: dispnee, febră, scăderea ponderală a greutateii, astenie;
- embolii arteriale: simptom frecvent de debit cardiac scăzut, în special în mixoame;
- tulburări de ritm sau de conducere, exprimate prin palpitații, sincope;
- tumorile localizate în atrul stâng debutează frecvent cu tabloul de stenoză mitrală, cu tuse, dispnee, uneori chiar cu simptomatologie supraacută (sincope sau moarte subită, declanșate de inclavarea tumorii în valva mitrală);

- tumorile din atrul drept se pot manifesta prin semne de insuficiență cardiacă dreaptă;

- tumorile ventriculare situate intramural, în majoritatea cazurilor sunt maligne, se pot manifesta prin fenomene de insuficiență cardiacă sau pericardită lichidiană, mergând până la tamponada cardiacă.

Examenul obiectiv poate fi în normă, alteleori la auscultația cordului pot fi semne sugestive de stenoză sau insuficiență mitrală ori clinica asemănătoare cu cea din cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

Diagnosticul paraclinic. Radiografia toracică este de obicei nespecifică, eventual poate apărea dilatarea unor cavități cardiace sau calcificări (fibrom, mixom).

Schimbările pe ECG sunt nespecifice pentru neoplasmul cardiac, foarte frecvent se menține ritm sinuzal. În dependență de locul fixării tumorii și gradul de afectare a miocardului, schimbările pe ECG la majoritatea pacienților se caracterizează prin dereglări de ritm (extrasistolie, fibrilație atrială), la prezența pericarditei exudativ hemoragice – diminuarea voltajului QRS, schimbări ale segmentului ST și undei T. Schimbările difuze în miocard pe ECG sunt caracteristice la creșterea intramurală a tumorii.

Ecocardiografia transtoracică este metoda de screening în toate cazurile în care se suspectă o tumoră cardiacă. Ecocardiografia 2D vizualizează tumoră și pune, de obicei, diagnosticul. Pentru diagnosticarea tumorilor ventriculare, sensibilitatea ecocardiografiei 2D transtoracică este extrem de mare. Ecocardiografia transesofagiană se indică în toate cazurile, în special, la tumorile atriale care sunt diagnosticate cu foarte mare sensibilitate. Se apreciază: mărimea tumorii, structura (omogenă sau chistică), forma; în cazul tumorilor dense există pericolul confuziei cu trombi intracavitari (mixomul conține eventual zone ecolibere). Semne ecografice de malignizare sunt: creșterea intramurală, tumorile multiple, revărsatul lichidian pericardiac.

Examenul CT sau RMN sunt absolut necesare preoperator, extinderea intramurală sau infiltrarea pericardului în cazul tumorilor maligne fiind mult mai bine evidențiată decât prin ecocardiografie. Vasele tumorale evidențiable angiografic prin coronarografia selectivă constituie un semn indirect de malignitate. O mare însemnătate în confirmarea diagnosticului tumorilor cardiace are scintigrafia miocardului.

Din totalul tumorilor primare, aproximativ 75% sunt tumori benigne, iar dintre acestea majoritatea sunt mixoame. Mixoamele sunt cele mai frecvente tumori benigne primare cardiace (30-50%). Au o incidență maximă la femeii (70%) și predomină la adulți



Figura 1. Mixom în atriu stâng cu prolabare în ventriculul stâng

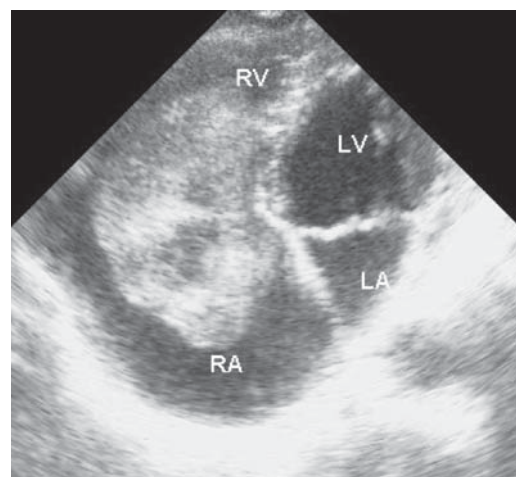


Figura 2. Mixom gigant în atriu drept cu prolabare în ventriculul drept

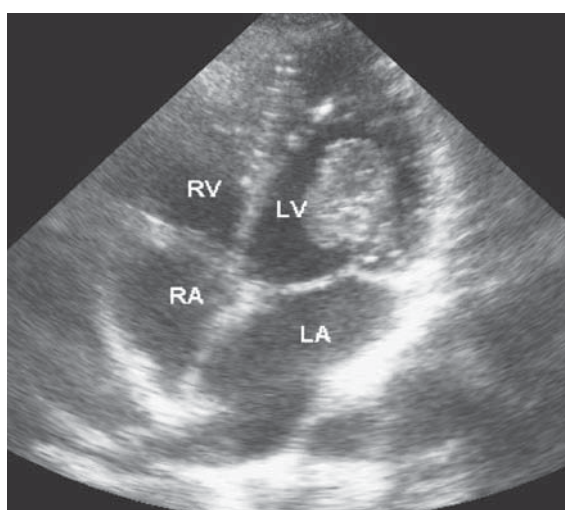


Figura 3. Mixom în ventriculul stâng fixat de cordajele valvei mitrale

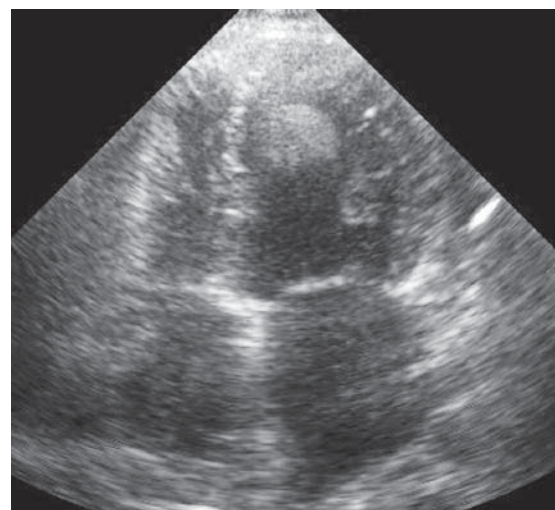


Figura 4. Mixom în regiunea apicală a ventriculul stâng fixat de septul interventricular

după vârsta de 50 de ani. Circa 90% dintre mixoame sunt tumori solitare, având ca localizare preferabilă 86% atriu stâng și, anume septul interatrial în dreptul fosei ovalis (figura 1).

Alte localizări posibile sunt în ordinea descrescătoare a frecvenței: atriu drept (figura 2), ventriculul drept sau stâng, valva mitrală (figura 3,4). Rareori pot fi întâlnite mixoame multiple, având localizare în aceeași cavitate cardiacă sau în diferite cavități.

Morfopatologie. Mixoamele sunt tumori pediculate, piriforme sau în formă de limbă de clopot, regulate sau polilobate, cu aspect translucid și culoare gri-gălbui. Pediculul de implantare este scurt sau lung, atașat, de cele mai multe ori, pe marginea anterioară a septului interatrial în dreptul fosei ovale.

Tumori cardiace primare maligne. Tumori maligne se dezvoltă la nivelul endocardului sau pericardului au o frecvență mult mai mică decât tumorile primare benigne (aproximativ 25% din cazuri).

Tumori maligne endomiocardice sunt, de cele mai multe ori, sarcoame de diferite tipuri histologice (în special rhabdomyosarcom, angiosarcom, fibrosarcom).

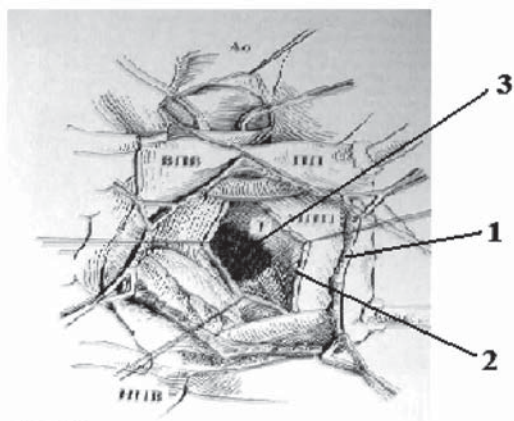
Pot să apară la orice vârstă, dar mai frecvent între 30-50 de ani. Atriiile sunt mai des afectate decât ventriculii iar cavitățile drepte mai frecvent decât cele stângi.

Simptomatologia clinică este determinată de localizarea tumorii și extensia sa. Tabloul clinic cel mai sugestiv este cel de insuficiență cardiacă predominant dreaptă, progresivă, apărut fără cauză.

Tumori maligne pericardice sunt mult mai rare decât cele endomiocardice, fiind, de obicei ori mezotelioame sau teratoame. Se manifestă prin pericardită hemoragică până la tablou clinic de tamponadă cardiacă.

Prognosticul este nefavorabil: chiar după excizia chirurgicală recidivează rapid.

Evaluarea diagnostică se face prin ecocardiogra-



Schema operației:
1 - Atriotomia dreaptă
2 - Septotomia
3 - Tumoare

Figura 5. Schema operației

fie, TC sau RMN, metode care permit analiza corectă a structurii tumorii a localizării și, a extensiei sale. Evoluția acestor tumori este însă gravă, în cele mai multe cazuri supraviețuirea fiind de maximum 2 ani de la debutul simptomatologiei.

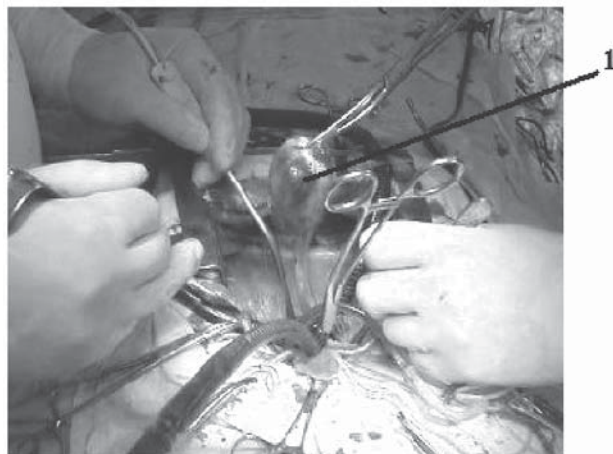
Tabloul clinic. Aproximativ 1/3 din pacienți prezintă microembolii. Mixomul din atrium stâng embolizează în circulația sistemică, în special, în vasele cerebrale, arterele renale, dar și în circulația mezenterică, periferică sau în arterele coronare. Mixomul din atrium drept determină embolii în circulația pulmonară, iar evoluția poate fi spre hipertensiune pulmonară secundară și cord pulmonar.

Caracteristic pentru mixoame este mobilitatea cu posibilă prolapsare în ventricul și friabilitatea cu risc mare de embolizare. Volumul mixomului este variabil și ocupă uneori aproape în toată cavitatea atrială.

Frecvența simptomelor caracteristice în tumori cardiace primare:

- | | |
|--|-------|
| • dispnee | - 72% |
| • subfebrilitate tranzitorie | - 62% |
| • tulburări de ritm | - 50% |
| • anemie | - 50% |
| • accese de edem pulmonar | - 47% |
| • episoade sincopale | - 30% |
| • accident cerebral vascular, embolii arteriale periferice | - 18% |
| • artralгии, cardialгии | - 10% |

Tratament. Înlăturarea chirurgicală a tumorii cu circulație extracorporală este tratamentul de elecție pentru mixoame. Intervenția este relativ ușoară, existând totuși două riscuri: embolii periferice perioperatorii în timpul mobilizării sau recidiva tumorii, dacă nu se excizează complet baza de implantare a tumorii.



Imagine intraoperatorie de înlăturare a mixomului din atrium stâng
1 - Mixom

Figura 6. Înlăturarea mixomului

La majoritatea bolnavilor tratamentul chirurgical este curativ și fără recidivă.

Complicațiile postoperatorii:

- dereglări de ritm – 7 (8,2%),
- insuficiența cardiacă – 5 (5,8%),
- hemoragie – 3 (3,5%),
- tromboembolie mezenterială cu șoc toxicoinfectios – 1 (1,2%).

Letalitatea:

- 7 cazuri (8,2%) – 3 cu tumori benigne și 4 cu tumori maligne.

Concluzii:

- tumorile cardiace primare, odată identificate, trebuie înlăturate chirurgical,
- vârsta pacienților și severitatea insuficienței cardiace nu poate servi ca contraindicație către operație,
- tumorile cardiace maligne au un prognostic nefavorabil. În speranța prelungirii vieții pacientului tratamentul chirurgical este combinat cu tratamentul medicamentos specific.

Bibliografie

1. Amano J., Nakayama J., Yoshimura Y. et al; *Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences.* Gen Thorac Cardiovasc Surg. 61(8):435-47. Epub 2013 Mar 5.
2. Khan M.S., Sanki P.K., Hossain M.Z. et al; *Cardiac myxoma: A surgical experience of 38 patients over 9 years, at SSKM hospital Kolkata, India.* South Asian J Cancer. 2013 Apr;2(2):83.
3. Yadava O.P. *Cardiac tumours in infancy.* Heart J. 2012 Sep-Oct;64(5):492-6. 10.1016/2012.05.004. Epub 2012 Jun 23.
4. Burnside N., MacGowan S.W. *Malignant primary cardiac tumours.* Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012

Dec;15(6):1004-6. 10.1093/icvts/ivs350. Epub 2012 Aug 24.

5. Hoffmeier A., Schmid C., Deiters S. et al., *Neoplastic heart disease - the Muenster experience with 108 patients*. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2005, Feb.; 53(1):1-8.

6. Huang Z., Sun L., Du M., Ruan Y., Wang H., *Primary cardiac valve tumors: early and late results of surgical treatment in 10 patients*. Ann Thorac Surg., 2003, Nov., 76(5):1609-13.

7. Keeling I.M., Oberwalder P., Anelli-Monti M. et al., *Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients*. Eur J Cardiothorac Surg., 2002, 22(6), 971-7.

8. Nechaenko M.A., Kuznetsova L.M., Ovchinnikov V.I., Cherepenin L.P., Sheremet'eva G.F., *Primary tumors of heart*. Kirurgia (Moskova). 1999, (8):23-7.

9. Piazza N., Chughtai T., Toledano K. et al., *Primary cardiac tumours: eighteen years of surgical experience on 21 patients*. Can J Cardiol., 2004, Dec., 20(14):1443-8.

10. Selkane C., Amahzoune B., Chavanis N., Raisky O., Robin J., Ninet J., Obadia J.F., *Changing management of cardiac myxoma based on a series of 40 cases with long-term follow-up*. Ann Thorac Surg., 2003, Dec., 76(6):1935-8.

11. Stiller B., Hetzer R., Meyer R., Dittrich S., Pees C., Alexi-Meskishvili V., *Lange PE. Primary cardiac tumors: when is surgery necessary?.*, 2001 Nov; 20(5):1002-6.

12. Цукерман Г. И., Малащенко А. И., Ковсадзе В. Э., *Опухоли сердца (клиника, диагностика и результаты хирургического лечения)*. Издательство НЦССХ им. Бакулева РАМН, 1999, 269.

SINDROM DE DISFUNCȚIE MULTIPLĂ DE ORGAN (MODS) DECLANȘAT DE SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ARDS) DE ORIGINE PRIMARĂ

Doriana Cojocaru, dr. în șt. med., conf. univ.,
Departamentul Anesteziologie și Terapie Intensivă a SCR
069091989, cojocaru.doriana@yahoo.com

Rezumat

Formele nozologice severe și sindroamele reanimatologice prezente la bolnavii tratați în unitățile de terapie intensivă, frecvent sunt însoțite de disfuncții respiratorii cu stări hipoxemice și hipoxice de origine primară sau declanșate de multiplele dezechilibre grave ale homeostaziei, prezente la bolnavii gravi. Agresiunea chirurgicală și anestezică asupra bolnavilor supuși intervențiilor chirurgicale laborioase pe fondalul unui teren somatic agravat, pot precipita stări critice cu declanșarea detresei respiratorii, urmată de sindrom de disfuncție multiplă de organ (MODS). A fost efectuat un studiu prospectiv, pe un lot de 77 pacienți cu ARDS de origine primară, în Clinica anesteziologie și reanimatologie a IMPS Spitalul Clinic Republican, pentru a estima incidența și cauzele declanșării MODS. **Concluzie:** ARDS de origine primară prezintă un factor predictiv de dezvoltare a disfuncțiilor altor organe și sisteme, deaceia, pacienții cu ARDS necesită un monitoring continuu a tuturor funcțiilor vitale în scopul stabilirii prompte a dereglărilor patologice secundare agresiunii primare și inițierii oportune a terapiei complexe a MODS.

Cuvinte-cheie: sindrom de disfuncție multiplă de organ (MODS), sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), leziune pulmonară acută (ALI)

Summary. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) triggered by acute respiratory distress syndrome (ARDS) primary origin

Severe nosologic forms and reanimatological syndromes found in patients which are treated in the intensive care units, frequently are accompanied by respiratory dysfunction with hypoxemia and hypoxic conditions of primary origin or are triggered by multiple severe homeostasis disturbances which can be present in critical patients. Surgical and anesthetic aggression on patients, undergoing laborious surgical interventions, on the background of an aggravated somatic land, can precipitate critical conditions triggering respiratory distress followed by MODS. A prospective study was performed, on a group of 77 patients with primary ARDS, in Anesthesiology and Intensive Care department of Republican Clinical Hospital, to estimate the incidence and trigger factors of MODS. **Conclusion:** Primary ARDS presents a predictive factor for development of other organ and system failure; therefore, patients with ARDS require a continuous monitoring of all vital functions in order to establish secondary pathological disturbances as a result of primary aggression and a quick establishment of proper therapy of MODS.

Key words: acute respiratory distress syndrome (ARDS), Multiple organ dysfunction syndrome (MODS), acute lung injury (ALI)

Rezюме. Синдром полиорганной дисфункции (СПОД) спровоцированный острым респираторным дистресс синдромом первичного происхождения

Тяжелые нозологические формы и реаниматологические синдромы у больных в отделениях интенсивной терапии, часто сопровождаются дыхательной дисфункцией с гипоксемическими состояниями и гипоксией первичного происхождения или вызванные множественными тяжелыми нарушениями гомеостаза. Хирургическая и анестезиологическая агрессия у больных подвергшихся длительному хирургическому вмешательству, на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний, могут привести к критическим состояниям с развитием респираторного дистресса и к последующей полиорганной недостаточности (СПОД). Было проведено проспективное исследование на 77 больных с ОРДС первичного происхождения в клинике анестезиологии и реаниматологии республиканской клинической больницы, для определения частоты и причин развития полиорганной недостаточности. **Заключения:** Острый респираторный дистресс синдром первичного происхождения является провоцирующим фактором для развития дисфункции других органов и систем, поэтому больные с ОРДС нуждаются в постоянном мониторинге всех жизненно-важных функций, в плане определения вторичных патологических нарушений, обусловленных первичной агрессией и своевременного начала комплексного лечения СПОД.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), синдром полиорганной дисфункции (СПОД), острое повреждение легких (ОПЛ)

Actualitatea problemei

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) este o insuficiență respiratorie severă cauzată de un edem pulmonar de origine inflamatorie prin creșterea permeabilității membranei alveolo/capilare [1,2,3,5]. Se caracterizează printr-un mecanism fiziopatologic foarte complex, care implică nu numai sistemul respirator, dar, de asemenea organele distale nonpulmonare, manifestat clinic prin sindrom de disfuncție multiplă de organ. Evoluția MODS reflectă o interacțiune între injuria acută, răspunsul gazdei la această injurie precum și măsurile terapeutice instituite pentru a restabili homeostazia și este strâns legată de severitatea ARDS. Sindromul de detresă respiratorie acută asociat cu MODS poartă cele mai ridicate rate de mortalitate (<80%) în unitățile de terapie intensivă [4,7,11]. Ambele tulburări pot apărea simultan, sau fiecare din ele poate precede pe cealaltă, iar căile proinflamatorii sunt intens activate în ambele entități. Majoritatea pacienților cu ARDS de origine primară, dezvoltă și disfuncția altor organe și sisteme, prin urmare, sindromul de detresă respiratorie acută și sindromul de disfuncție multiplă de organ ar trebui, să fie văzute ca o patologie sistemică comună [8,9,10].

Scopul lucrării

Estimarea riscului de declanșare și caracteristicilor clinice ale MODS la pacienți cu ARDS de origine primară.

Material și metode

Studiu prospectiv a fost efectuat în Clinica de Anesteziologie și Terapie Intensivă a IMPS Spitalul Clinic Republican pe un lot de 77 pacienți care au îndeplinit criteriile de diagnostic a ARDS de origine primară pentru a evalua cauzele de declanșare a disfuncțiilor și insuficiențelor de organe și sisteme.

Monitoring: cardiovascular neinvaziv și invaziv: TaS, TaD, TaM, PVC, pulsul; parametrii echilibrului

acido-bazic: pH-ul actual; SB, bicarbonatul plasmatic (Standard Bicarbonate); BB, bazele tampon (Buffer Bases); BE, excesul de baze (Base Exces); AB, bicarbonatul actual (Actual Bicarbonate) mmoli/l; CO₂ total, bioxidul de carbon total; PaO₂, presiunea parțială a oxigenului în arteră; PvO₂, presiunea parțială a oxigenului în venă; pCO₂, presiunea parțială a bioxidului de carbon; SaO₂, saturația cu oxigen a sângelui arterial; gaura anionică (GA). Modificările sângelui roșu au fost studiate prin determinarea indicilor: hemoglobina, hematocritul, eritrocite, leucocite, nesegmentate, segmentate, eozinofile, limfocite, monocite, VSE.

Rezultate și discuții

Studiul ne-a demonstrat că din cei 626 bolnavi cu leziuni pulmonare acute plasați în unitățile de terapie intensivă, la 549 (87,7%) bolnavi ARDS a fost cauzat de factori secundari (extrapulmonari) și la 77 (12,3%) pacienți – de factori primari (pulmonari).

Analizând frecvența leziunilor pulmonare acute, cauzate de anumiți factori, am constatat că cei mai majori factori de risc în dezvoltarea detresei respiratorii de origine primară sunt: aspirația sucului gastric (16,7±8,8%), tromboembolismul pulmonar (15,8±3,7%), pneumoniile severe (12,3±4,0%). Este necesar de menționat importanța caracteristicilor ARDS provocate de sindromul compresiv apărut în rezultatul plastiei peretelui abdominal pentru lichidarea eventrațiilor gigante (6,2±1,6%) și ARDS indus de intervențiile chirurgicale majore toracice (3,8±0,7%), deoarece în literatura de specialitate datele despre aceste patologii sunt modeste.

ARDS s-a dezvoltat la 15 (15,8±3,7%) pacienți din cei 95 bolnavi spitalizați în unitatea de terapie intensivă pentru **tromboembolismul pulmonar**, care a survenit la a 6-12-a zi în perioada postoperatorie și s-a manifestat prin semne clinice certe pentru acest

sindrom: pierderea conștiinței, polipnee, dispnee, cianoza pronunțată a părții superioare a corpului, durere toracică, tuse cu hemoptizie, raluri pulmonare, transpirații, cianoză, tahicardie (120-140 b/min.), hipotensiune arterială marcată (Tas <70 mm Hg), SaO₂ – 70-80%.

Ulterior diagnosticul de tromboembolism pulmonar a fost documentat radiologic (simptomele Westermarck, Fleischer, infiltrații pulmonare în asociere 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 – ecocardiografic (dilatarea și hipochinezia ventriculului drept, insuficiența valvei tricuspideale, presiunea în artera pulmonară 70-80 mmHg, mișcare paradoxală de sept), scintigrafic pulmonar (defecte de perfuzie).

Resuscitarea la acești bolnavi s-a efectuat în 2 etape: Etapa I: sedare, analgezie, mioplegie, intubație oro-traheală și ventilație mecanică a plămânilor, tratamentul infuzional cu cristaloiizi, catecolamine, corticosteroizi, monitoring cardio-respirator. Etapa II: transfuzie de crioplasma și heparină nefracționată introdusă în containerul de plasmă, spasmolitice, heparine cu moleculă mică (din momentul stabilizării TA).

Crioplasma, administrată la pacienți cu tromboembolism pulmonar, a realizat un efect stabilizator hemodinamic prin majorarea volumului sanguin circulant și a presiunii oncotice totale, totodată a asigurat condițiile optime de funcționare a mecanismelor anticoagulante și fibrinolitice, donând cofactorul heparinei –AT-III, activatori ai plasminogenului și alți mediatori circulanți.

Ulterior, la 15 bolnavi s-a dezvoltat semne clinice caracteristice MODS (insuficiența a două sau mai multor organe, inițial neimplicate în proces, care sau dezvoltat într-o perioadă scurtă de timp. În afara insuficienței respiratorii acute la 6 bolnavi au fost determinate semne clinice de insuficiență renală, disfuncție hepatică acută, sindrom de CID, la 9 bolnavi au fost stabilite sindroame de insuficiență cardiacă acută, de insuficiență renală, disfuncție hepatică acută, sindrom de CID.

Caz clinic: Bolnava C. în vârstă de 67 de ani, internată în secția gastrochirurgie la 23 mai 2014 cu diagnosticul: *Colecistită cronică calculoasă, pancreatită cronică. Concomitențe patologice: hipertensiune arterială esențială gr. II, boala ischemică a cordului, angor pectoral II, insuficiență cardiacă II NYHA, obezitate morbidă. Din datele paraclinice este de menționat trombocitoza 420×10⁹/l. În premedicație s-au administrat benzodiazepine și heparină*

*cu moleculă mică (Clexan). La 24 mai este supusă colecistectomiei sub anestezie intravenoasă totală cu protezarea respirației. După inducție, la pacientă, s-a constatat un puseu de hipertensiune 220/110 mmHg, respirație aspră, raluri șuierătoare pe toată aria pulmonară. Acest puseu s-a cupat timp de 3-5 min. cu administrarea blocantului de calciu (verapamil), corticosteroide (dexametazon), euphyllin. În continuare, actul chirurgical-anestetic fără particularități. În postoperator datele clinice și paraclinice fără particularități. La 26.05.14 starea pacientei lent s-a agravat. A apărut dispnee în repaus, tuse cu expectorație mucopurulentă abundentă. Pacienta reinternată în clinica terapie intensivă cu următorii indici: analiza generală a sângelui în limitele normale, doar VSH 45 mm/h; protrombina 83%, fibrinogenul 5,3 g/l, timpul de coagulare Lee-Wait 3 min., activitatea fibrinolitică 240 min.; metabolismul acido-bazic fără devieri cu excepția PaO₂ 66 mmHg la FiO₂ 0,6. La radiografia pulmonară diminuarea desenului pulmonar cu opacități difuze bilateral. Pe dreapta, bazal, opacifiere neomogenă triunghiulară. În concluzie: atelectazie discooidală, în asociere cu pneumonie bilaterală, pe fondal de tromboembolia vaselor mici a plămânului drept, lobul inferior. După 2 ore de la transfer bolnava a făcut un stop respirator cu depresie hemodinamică: TA 60/0 mmHg, SaO₂ 68%, acrocianoză pronunțată. S-a inițiat tratamentul intensiv care a inclus: intubația traheală cu ventilație mecanică, plasmă proaspăt congelată, catecolamine, corticosteroizi, heparină nefracționată în doză de 5000U în bolus, ulterior, infuzia a continuat cu heparină nefracționată în doză de 1000-1500U/oră. A doua zi, după accident, s-a efectuat sevrajul de ventilator. Scintigrafia pulmonară: diminuarea microcirculației sanguine în sectorul apical al plămânului stâng. Scăderea perfuziei în sectoarele arterei bazal și posterior bazal al plămânului drept. Tratamentul a continuat cu cristaloiide, coloide, lipofundin LCT/MCT Vit.C., B1, B6, spasmolitice, antihistaminice. S-a stabilit diagnosticul de detresă respiratorie acută faza II (PaO₂/FiO₂ 100, opacități pulmonare) indusă de tromboembolism pulmonar. La pacientă ulterior (a doua zi) s-a dezvoltat **insuficiență renală acută** manifestată prin anurie (3 zile), hiperuremie, creatininemie, **disfuncție hepatică** (sindrom hepatopriv, hepatocitolitic și colestatic), sindrom de CID. S-a instalat monitoring invaziv: TaS, TaD, TaM, PVC. Tratamentul intensiv a inclus: terapie respiratorie pentru asigurarea unei SaO₂ cvasinormale, terapie infuzională și farmacodinamică pentru menținerea DC și recrutarea microcirculației, contracararea sindromului anemic, terapie imunonutritivă pentru corecția carenței nutritive, corecția dereglărilor EAB, profilaxia translocă-*

rii bacteriene. La a 20-a zi transferată în secția de profil și externată la domiciliu.

ARDS indus de **sindromul de compartiment exclus**, dezvoltat în rezultatul plastiilor peretelui abdominal pentru eventrații gigante, s-a dezvoltat la 15 bolnavi (6,2±1,6%) din pacienții operați pentru eventrații gigante postoperatorii. Din cei 15 bolnavi la care s-a dezvoltat ARDS, 8 din ei, în perioada preoperatorie, au prezentat semne de patologie pulmonară cronică: bronșită cronică, BPCO, tabagism cu stagiul peste 10 ani. În momentul finisării plastiei peretelui abdominal, presiunea în conturul respirator la sfârșitul inspirului creștea cu 10-15 mm H₂O, atingând valori peste 30 mmH₂O. La toți acești pacienți sevrajul de ventilator a fost dificil, cu prelungirea ventilației mecanice de la 2 până la 8h de la sfârșitul actului chirurgical anestetic. La radiografie, în prima zi după operație, se constata ridicarea bilaterală a cupolelor diafragmei, semne de atelectazie în zonele inferioare pulmonare, bilateral. Manifestările clinice se caracterizau prin debut lent, febră remitentă, dereglări de somn, grețuri cu vomă, tegumente pale-surii, transpirații abundente, pusee de hipertensiune, tahicardie >110b/min, tahipnee, dispnee în repaus, auscultativ raluri crepitante, hipoxemie refractară la O₂, meteorism. În analiza biochimică a sângelui hiperuremie și hipercreatinemie, argumentate prin prezența hipermetabolismului proteic, hipertransaminazemie și hiperbilirubinemie, hipoproteinemie. În echilibrul acido-bazic devierile erau prezente la toți bolnavii, prevalând schimbări simple de origine gazoasă: alcaloză și acidoză respiratorie. Semnele sindromului de CID (hipoprotrombinemie, hipoantitrombinemie, manifestări trombo-hemoragice) au fost prezente la toți pacienții cu ARDS indus de sindromul de compartiment exclus.

Caz clinic. Bolnava D., 57 ani, plasată în terapia intensivă după plastia peretelui abdominal, procedeu Sapejco, la 2.05.2013 pentru hernie gigantă postoperatorie. În preoperator datele clinice și paraclinice în limite normale. Comorbidități: Cardiopatie ischemică, angor pectoral CF II, hipertensiune arterială esențială gr.III, risc foarte înalt, insuficiență cardiacă II NYHA.

La 3.05.2013 starea generală a pacientei s-a agravat. Bolnava confuză, a apărut tahipnee 28 resp./min, dispnee în repaus. Indicii analizei generale a sângelui în limitele normale, doar VSH 43 mm/h; protrombina 63%, fibrinogenul 1,8 g/l, timpul de coagulare Lee-White 12 min., activitatea fibrinolitica 380 min.; metabolismul acido-bazic fără devieri, cu excepția PaO₂ 70 mmHg la FiO₂ 0,5. La radiografia pulmonară diminuarea desenului pulmonar bilateral. Pe dreapta, opacifieri neomogene. În concluzie: pneumonie bila-

terală, pe fondal de tromboembolia vaselor mici a plămânului drept. S-a inițiat tratamentul intensiv care a inclus: oxigenoterapie, plasmă proaspăt congelată, heparină nefracționată în doză de 5000U în bolus, ulterior, infuzia a continuat cu heparină nefracționată în doză de 1000-1500U/oră, lipofundin LCT/MCT, cristaloide, Vit.C., B1, B6, spasmolitice, antihistaminice, ketoconazol. Scintigrafia pulmonară: Ambele poziții (anterior și posterior) prezintă micșorarea teritoriului pulmonar stâng în dimensiuni cu reducerea severă a raportului patului microcirculator la nivelul precapilar și capilar. Teritoriul posterior a plămânului drept prevalează teritoriul anterior, formează o impresie de deviere spre stânga. În teritoriul plămânului drept anterior se notifică reducerea evidentă a microcirculației în laturile – apical, anterior, lateral; posterior în laturile – apical, posterior. În lobul bazal posterior pe dreapta – defect de microcirculație. La ECG: tahicardie sinusală – 110 b/min, extrasistole ventriculare frecvente, dereglări a procesului de repolarizare difuze.

S-a stabilit diagnosticul de detresă respiratorie acută faza II (PaO₂/ FiO₂ 140, opacități pulmonare) indusă de sindromul de compartiment abdominal exclus, **sindrom de CID, insuficiență intestinală acută, disfuncție hepatică, disfuncție renală.** Tratamentul intensiv a fost administrat timp de 10 zile, ulterior transferată în secția de profil și externată la domiciliu.

Pneumonia acută cu evoluție septică este una din cele mai frecvente cauze infecțioase de deces [4, 6, 7]. Din totalul de 65 pneumonii acute cu evoluție severă, plasați în clinica de terapie intensivă a SCR, 8 (12,3%) au prezentat ARDS, dintre care 2 în faza II și 6 în faza III. Tabloul clinic a inclus un spectru larg de manifestări: debut acut, stare de rău general, adinamie, anorexie, insomnie, temperatura corpului 40° C cu curbe ale febrei cu caracter hectic sau persistent, frisoane, transpirații abundente, tahipnee, raluri crepitante, acrocianoză, tahicardie, hipotensiune, leucocitoză marcată cu deviere pronunțată spre stânga. La toți acești bolnavi s-a stabilit stare de hipoxemie manifestată prin diminuarea SaO₂, la 6 dintre pacienți hipoxemia a fost rezistentă la oxigenoterapie. Ultima afirmare documentează prezența unui șunt pulmonar cu valori peste 30%.

ARDS cauzat de **aspirația conținutului gastric** s-a dezvoltat la 3 (16,7±8,8%) pacienți din 18 bolnavi, la care în timpul inducției în anestezie s-a produs regurgitarea conținutului gastric în căile respiratorii. La toți pacienții au apărut imediat semne de bronhospasm manifestate prin respirație aspră, raluri șuierătoare pe tot terenul pulmonar, căderea SaO₂ până la 80%, creșterea presiunii la sfârșitul inspirului peste

30 mm H₂O, tahicardie, tensiune arterială instabilă. În ciuda severității semnelor clinice și lipsa unor măsuri de tratament specific, evoluția procesului patologic la acești pacienți a fost variabilă: la toți în perioada postoperatorie sau determinat infiltrate pulmonare care, la majoritatea pacienților, au dispărut la a 4-5-a zi, la 3 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 1 bolnav datele clinice și paraclinice au argumentat diagnosticul de LPA ușoară și la 2 – LPA moderată.

În Clinica ATI a SCR au fost tratați doar bolnavii cu **traumatisme ale cutiei toracice** transferați din alte instituții medicale din motivul dezvoltării la ei a diverselor complicații. Din cei 52 bolnavi poli-traumatizați spitalizați în Clinica terapie intensivă, inclusiv cu traumă a cutiei toracice, la 2 s-a dezvoltat leziuni pulmonare ușoare și la 2 leziuni pulmonare moderate.

În clinica terapie intensivă au beneficiat de tratament intensiv 340 de bolnavi supuși **intervențiilor chirurgicale laborioase pe cutia toracică**: lobectomii, pulmonectomii, chistectomii, timomectomii, drenarea abceselor pulmonare, plastii a cutiei toracice, operații pe esofag etc. La 32 din ei s-a dezvoltat în perioada postoperatorie ARDS cu divers grad de severitate; la 21 (65,6%) LPA ușoare, la 10 (31,3%) leziuni pulmonare moderate și la 1 (3,1%) bolnav LPA severă. Structura intervențiilor chirurgicale precipitante de MODS: pulmonectomii pe dreapta – 4, pulmonectomii pe stânga – 1, abcese pulmonare – 2, timomectomii – 1, plastii ale traheei – 3, intervenții pe esofag – 6. Manifestările clinice s-au caracterizat prin debut lent, febră remitentă, tahipnee, dispnee de repaus, grețuri, tegumente pale-surii, transpirații abundente, pusee de hipotensiune, tahicardie, hipoxemie refractară la O₂. Parametrii biochimici ai sângelui au avut devieri relevante specifice MODS.

Caz clinic: Bolnavul M., în vârstă de 60 de ani, spitalizat în secția chirurgie toracică la 28.03.13 cu diagnosticul: Timom mediastinal. La 3.04.13 este supus timomectomiei. Intervenția chirurgicală și anestezia fără particularități. În perioada postoperatorie pacientul a fost plasat în Clinica terapie intensivă. Tratamentul intensiv: antibiotice (cefotaxim, ciprofloxacin), heparine cu moleculă mică (fragmin), digoxin, antioxidante (Vit. C), Vit. B1, B6, analgetice (tramadol), cristaloide. La a doua zi după operație, pe fondalul stării generale relativ satisfăcătoare, TA 130/90 mmHg, pulsul 90/min, ritmic, SaO₂ 98%, la radiografia de control s-a depistat: plămânul stâng colabat complet. Echilibrul acido-bazic în limitele normale. S-a instalat drenaj pleural pe stânga. La a

3-a zi starea pacientului cu agravare: stare de rău general, tahipnee 26-28 respirații/minut, dispnee în repaus. Tensiunea arterială 140/90mmHg, pulsul 100-110/min, SaO₂ 94-96% la FiO₂ 0,4-0,6. La radiografia toracică pulmonii transparenți, desen pulmonar accentuat. Analiza generală a sângelui: leucocitoză marcată, limfopenie relativă. Metabolismul acido-bazic în limitele normale. Indicii hemostazei: protrombina 53%, fibrinogenul 6,9g/l.

La a patra zi starea pacientului în continuă agravare: leucocitoza în creștere cu deviere pronunțată spre stânga, dezvoltarea acidozei respiratorii severe compensată parțial metabolic, coraportul PaO₂/FiO₂ 100, la radiografia toracică opacități difuze pe toată aria pulmonară (plămân de șoc). S-a stabilit diagnosticul de detresă respiratorie acută faza II, insuficiență cardiocirculatorie acută, insuficiență renală acută scorul APACHE II – 16 puncte, indicele mortalității presupuse 23,5%. La tratament s-au mai adăugat: catecolamine, diuretice de ansă, corticosteroizi, plasmă proaspăt congelată, aminoplasmal, plasmafereză curativă izovolemică (5 ședințe), sol. ionice KCl, CaCl.

La a 6-a zi evoluție pozitivă: FR 16-18 resp./minut, TA 130/80 mmHg, pulsul 80-90/min, SaO₂ 94-96% la FiO₂ 0,21-0,4. La radiografia toracică plămânii transparenți, desen pulmonar accentuat. Echilibrul acido-bazic: alcaloză metabolică moderată, argumentată de administrarea fluidelor alcaline, coraportul PaO₂/FiO₂ – 300. Se menține leucocitoză marcată cu devierea formulei leucocitare spre stânga. Indicii hemostazei: protrombina 85%, fibrinogenul 3,8 g/l. La a 8-a zi transferat în secția de profil.

Concluzii

1. ARDS de origine primară (aspirația sucului gastric, tromboembolismul pulmonar, pneumoniile severe, plastia peretelui abdominal pentru lichidarea eventrațiilor gigante, intervențiile chirurgicale majore toracice), prin amploarea și polimorfismul agresiunii, prezintă un factor predictiv de dezvoltare a disfuncțiilor altor organe și sisteme.

2. Pacienții cu ARDS necesită un monitoring continuu a tuturor funcțiilor vitale (respiratorii, cardiovasculare, hepatice, renale, hemostaza etc.) în scopul stabilirii prompte a dereglărilor patologice secundare agresiunii primare și inițierii oportune a terapiei complexe a MODS.

Bibliografie

1. Borș M., Cojocaru V. Criterii de diagnostic și factori de risc în dezvoltarea disfuncției multiple de organe în sepsis-ul chirurgical sever. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2010, ed. IX, vol.4, p. 200-2004.

2. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 292-327.
3. Cabre L., Mancebo J., Blanch L. et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. In: *Intensive Care Medicine*. 08/2005; 31(7):927-33. DOI: 10.1007/s00134-005-2640-2.
4. Fry D.E., Pearlstein L., Fulton R.L., Polk H.C. Jr. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg*. 1980 Feb;115(2):136-40.
5. Glover P., Worthley L.I.G. Fat embolism. *Critical care and Resuscitation* 1999;1:275-84.
6. Headley A.S.¹, Tolley E., Meduri G.U. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 1997, 111(5):1306-21.
7. Jorge L. Rodriguez. Hospital-acquired gram-negative pneumonia in critically ill, injured patients. *The American Journal of Surgery*, Volume 165, Issue 2, 1993, pag. 34S-42S.
8. King M.B., Harmon K.R. Unusual forms of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1994;15:561-80.
9. Livingston David H. Management of the surgical patient with multiple system organ failure. *The American Journal of Surgery*, vol. 165, Issue 2, 1993, pag. 8S-13S.
10. Navarrete-Navarro P., Ruiz-Bailén M., Rivera-Fernández R. et al. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. In: *Intensive Care Medicine*, Volume 26, Issue 11 / November, 2000, pag. 1624 – 1629.
11. Stapleton R.D., Wang B.M., Hudson L.D., Rubenfeld G.D., Caldwell E.S., Steinberg K.P. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 2005; 128:525-532.

SINDROMUL DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN CONTEXTUL DISTROFIILOR HEPATICE ACUTE A GRAVIDELOR

Victor Cojocaru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”, Șef Departament ATI IMSP Spitalul Clinic Republican,

Viorica Coșpormac, doctor în științe medicale, asistent universitar Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu” al R. Moldova, șef-sectie ATI IMSP IMȘiC, Doriana Cojocaru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar Catedra Anesteziologie și Reanimatologie „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu” al R. Moldova, IMSP IMȘiC

cospormacviorica@yahoo.com, tel. 069872155

Rezumat

În cadrul studiului au fost cercetate 72 paciente cu patologii hepatice acute în sarcină, cu vârsta medie de 28±9,63 ani, (55 – diagnosticate cu sindromul HELLP, 5 – cu steatoză hepatică acută de sarcină și 12 – cu coleastăz intrahepatică de sarcină). Termenul de sarcină din momentul dezvoltării patologiei hepatice acute a variat între 25 și 39 de săptămâni. MODS a fost determinat în sindromul HELLP și DAAHS, și a implicat: sistemul pulmonar, cardiovascular, hepatic, neurologic, renal, imuno-nutritiv și feto-placentar. MODS cu afectarea a 7 sisteme (neurologic, cardiovascular, digestiv, pulmonar, renal, imun și feto-placentar) s-a determinat la 16 (22,22±6,55%) paciente (toate cu sindromul HELLP1 și 2). MODS cu afectarea a 6 a fost la 15 (20,83±5,93%) lăuze (dintre ele 10 paciente cu sindromul HELLP 1 și 2 și, la toate bolnavele cu DAAHS). În cazul DAAHS a fost prezent sindromul hepato-renal. Disfuncția a 4 sisteme – neurologic, renal, tulburări hepatice și depresie imuno-nutritivă – a fost la 7 (9,72±3,88%) paciente. Celelalte 22(30,56±6,23%) de bolnave, toate cu sindromul HELLP 3, au avut MODS cu implicarea a 3 sisteme (cardiovascular – dereglări severe de ritm, criză hipertensivă, tulburări hepatice sau – la 14 (63±6,41%) dintre aceste gravide – retard de dezvoltare intrauterină al fătului). Pacientele cu diagnosticul de coleastăz intrahepatică de sarcină nu au manifestat decât dereglări ale funcției ficatului.

Summary. Multiple organ dysfunction syndrome in the context of acute liver dystrophy of pregnant women

In this study 72 patients with acute liver diseases in pregnancy, with the average age of 28 ± 9.63 years (55 – diagnosed with HELLP syndrome, 5 – acute fatty liver of pregnancy and 12 – with intrahepatic cholestasis pregnancy) have been investigated. At the moment of the development of acute liver pathology, the term pregnancy varied between 25 and 39 weeks. MODS has been detected in HELLP syndrome and DAAHS, involving the following dysfunctions: pulmonary, cardiovascular, hepatic, neurologic, renal, immune and fetoplacental. 16 (22.22 ± 6.55%) patients (all with HELLP 1 and 2 syndrome) have been diagnosed with MODS, with 7 affected systems (nervous, cardiovascular, digestive, pulmonary,

renal, immune and placental). 15 ($20.83 \pm 5.93\%$) patients, who had recently given birth (of which 10 patients with HELLP syndrome 1 and 2, and all the patients with DAAHS) have been diagnosed with MODS, with 6 affected systems. In the case of DAAHS, the hepato-renal syndrome was present. 7 ($9.72 \pm 3.88\%$) patients have been diagnosed with four dysfunctional systems - neurological, renal, liver disorders and immuno – nutritional depression. The remaining 22 ($30.56 \pm 6.23\%$) patients, all with HELLP 3 syndrome, had MODS with three dysfunctional systems (cardiovascular - severe rhythm disturbances, hypertensive crisis, liver disorders or intrauterine growth restriction of the fetus). Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy have been diagnosed only with liver function disorders.

Резюме. Синдром полиорганной недостаточности в контексте острой дистрофии печени беременных женщин

В этом исследовании были исследованы 72 пациентки с острыми заболеваниями печени беременности. Средний возраст $28 \pm 9,63$ лет (55 – с диагнозом HELLP синдром, 5 – острая жировая печень беременных и 12 – с холестазом беременных). Срок беременности в момент развития острой патологии печени колебалась от 25 до 39 недель. MODS определили у пациенток с синдромом HELLP и DAAHS и включало дисфункции: легочной, сердечно-сосудистой, печеночной, нервной, почечной, иммунной и фето-плацентарной систем. MODS, включающие дисфункции 7 систем (нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, легочной, почечной, иммунной и фето-плацентарной) определялась у 16 ($22,22 \pm 6,55\%$) больных (все синдром HELLP1 и 2). MODS, включающие дисфункции 6 систем – 15 ($20,83 \pm 5,93\%$) родильниц (из которых 10 пациенток с синдромом HELLP 1 и 2, и у всех пациенток с DAAHS). MODS, включающие дисфункции 4 систем В случае DAAHS присутствовал гепато-ренальный синдром. Дисфункция четырех систем - нервной, почечной, печеночной, иммунной и фето-плацентарной систем было у 7 ($9,72 \pm 3,88\%$) пациенток. Оставшиеся 22 ($30,56 \pm 6,23\%$) больные, все с синдромом HELLP 3 имели MODS с нарушением функции трех систем (сердечно-сосудистой – тяжелые нарушения ритма, гипертонический криз, печеночной или – у 14 ($63 \pm 6 41\%$) из них – внутриутробная задержка роста плода). Пациентки с диагнозом острый холестаз беременности показали только нарушения функции печени.

Actualitatea temei. Conform ultimelor estimări ale OMS, anual în lume circa 200 milioane de femei devin gravide, dintre care la 128,3 milioane sarcina se termină cu naștere. Mortalitatea maternă în lume în anul 2008 a însumat 342.900 de decese, totodată, în legătură cu sarcina și nașterea anual decedează circa 585.000 de femei. La nivel mondial, cauzele directe ale mortalității materne sunt aceleași: hemoragiile, sepsisul, eclampsia și complicațiile avortului, constituind circa 80% și fiind repartizate în felul următor: hemoragiile – 25%, sepsisul – 15%, complicații ale travaliului (travaliul obstrucționat) – 7%, eclampsia – 8%, complicațiile avortului – 13%. Alte cauze directe, incluzând sarcina ectopică, embolismul și accidente anesteziei constituie circa 8% din decesele materne (World Health Statistics, Geneve, 1996). În al doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului Republica Moldova (2010) se menționează, că în structura mortalității materne, pe parcursul anului 2008, 13% o constituie gestozele tardive, sepsisul, tromboemboliile, patologii distrofice ale ficatului.

În antichitate ficatul a fost considerat posesorul puterilor vieții și sălașul sufletului. Complexitatea fenomenelor biochimice care au loc în ficat au etichetat acest organ drept „laboratorul central al organismului”. Ficatul are peste 500 de funcții, unele atât de complexe, încât fără ficat nu se poate trăi și nu există un aparat sau sistem care poate înlocui toate funcțiile lui (cum există dializa în bolile de rinichi sau inima artificială în bolile de inimă). Sarcina

na provoacă multiple modificări fiziologice, care la declanșarea disfuncției/insuficienței hepatice acute pot precipita implicații dramatice cu multiple complicații inclusiv sindromul de disfuncție poliorganică – MODS [2]. Cel mai des întâlnite distrofii hepatice induse de sarcină sunt: sindromul HELLP, colestaza intrahepatică de sarcină și steatoza hepatică acută de sarcină (sindromul Sheehan, distrofia adipoasă (lipidică) acută hepatică de sarcină (DLAHS), ficatul gras de sarcină). Axarea atenției asupra acestor patologii obstetricale s-a datorat evoluției dramatice, deseori tragice, pentru gravidă și fătul ei, cu o frecvență înaltă a disfuncției/insuficienței multiple de organe. Terapia intensivă necesită costuri fabuloase de tratament, dar cu rezultate modeste [Weinstein L., 1982; Sibai B.M., 1990; Martin J.N. et al., 1990; Cojocaru V., 2009; Cernețchi O. și al., 2011].

Definiția **sindromului HELLP** provine de la literele inițiale a simptomelor de bază: H (*engl. hemolysis*) – hemoliză, EL (*engl. elevated liver enzymes*) – creșterea activității enzimelor hepatice, LP (*engl. low platelets*) – scăderea numărului de trombocite în sângele circulant. Survine în a doua jumătate a trimestrului 2, în trimestrul 3 de sarcină sau, în 30% din cazuri, în perioada postpartum [16,17,18,20,23]. Este un sindrom de laborator și o patologie severă a sarcinii, manifestat prin MODS cu prevalența disfuncției sau insuficienței hepatice și disfuncție sau insuficiență a sistemului hemostatic. La baza sindromului HELLP stau mecanismele de dereglare a tonusului și

permeabilității vasculare (vasospasmul și pierderile capilare), activarea neutrofililor, dereglarea bilanțului citokinelor (creșterea IL-10, IL-6-receptor și scăderea esențială a TGF-β3, CCL18, CXCL5 și IL-16) [15], depunerea de fibrină și formarea microtrombilor în vasele capilare ale microcirculației, creșterea inhibitorilor-activatori ai plasminogenului (PAI-1) [5,15,26], dereglarea metabolismului acizilor grași.

Mortalitatea maternă la pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP variază între 2% și 24%, (Iran – 18%, Italia – 1-4%, Israel – 3,4%) și ajunge la 75% [Pritchard J.A. et al., 1954; А.П.Зильбер, Е.М.Шифман, В.Я.Варганов, 1992], iar cifrele mortalității perinatale ating valori de 7,4%-39% [Шифман Е.М., 2002; Haram K., Svendsen E., 2009; Mihiu D. et al., 2007; Cojocaru V., 2009; Kirkpatrick C.A., 2010].

După Sibai B. (definiția corelează cu clasificarea Tennessee), sindromul HELLP este prezent la pacientele cu numărul de plachete mai jos de 100.000/mm³, AsAt >70UI/l, LDH >600UI/l și în frotiul sangvin sunt prezente schizocite [28]. La rândul său Martin I. atestă prezența sindromului HELLP la o trombocitopenie mai joasă de 150.000/mm³, nivelul AlAt, AsAt >41U/l [23] și clasifică această patologie în trei clase în funcție de numărul de trombocite: HELLP1 <50.000/mm³, HELLP2 – 50.000>100.000/mm³, HELLP3 – 100.000>150.000/mm³. Aceeași repartizare a trombocitopeniei stă la baza Triplei Sistem de Clasificare Mississippi (engl. *Mississippi Triple Classification Sistem*). Sindromul HELLP este extrem de periculos datorită complicațiilor grave care se instalează și ratei înalte a mortalității materne.

Colestaza intrahepatică de sarcină este o formă reversibilă de colestază care apare la paciente cu predispoziție genetică în ultimele luni de sarcină și se remite la 48 de ore de la naștere. Ea se caracterizează prin prurit cu leziuni tegumentare, exclusiv secundare, mai des la nivelul palmelor sau plantelor, valori ridicate ale acizilor biliari și dereglări moderate ale funcției hepatice. Pruritul se agravează la avansarea sarcinii cu extinderea pe suprafața membrelor și a abdomenului, frecvent devenind generalizat. De obicei, colestaza intrahepatică de sarcină se dezvoltă fără icter, dar ocazional poate să apară icterul, însoțit de anorexie, greață, discomfort abdominal.

Criterii de diagnostic diferențial: prurit (mai ales la nivelul palmelor și plantelor); hipertransaminazemie, dar valorile LDH nu ajung la 600UI/l; creșterea valorilor fosfatazei alcaline; creșterea nivelului colesterolului și trigliceridelor; hiperbilirubinemie pe contul fracției conjugate; prelungirea timpului de protrombină (determinat de deficitul de vitamină K, indus de malabsorbția grăsimilor); lipsa marke-

rilor hepatitei A și B; palpator se determină dimensiuni normale ale ficatului. Anomaliile de laborator se mențin pe perioada de 2-4 săptămâni postpartum. Acidul ursodeoxicolic este cel mai eficient tratament. Se acceptă ca în cazul colestazei intrahepatice de sarcină pacientele nu trebuie să nască mai devreme de 37-38 de săptămâni, sub monitorizarea strictă a stării intrauterine a fătului.

Steatoza hepatică acută de sarcină reprezintă o patologie de sarcină, cauzată de o citopatie mitocondrială, în care distrofia lipidică acută hepatică (prin acumulare adipoasă microvasculară în hepatocite) este una din manifestările patologiei sistemice a mitocondriilor, în care se afectează, de asemenea, alte organe (rinichi, pancreas, mușchi, cord, sistem nervos). Factori de risc: primiparitatea, preeclampsia și sexul masculin al fătului.

DAAHS a fost descrisă ca formă nozologică de H. L. Sheehan în 1940 cu o letalitate până la 90-100%. Această patologie gravă, depistată la gravide cu sarcină unipară predominant primipare (67%), are o incidență rară (1 caz la 7000 - 15000 sarcini sau 1 la 1 000 nașteri) și prezintă letalitate maternă (33%) și perinatală (76,9%) [3].

Etiologia nu este cunoscută cu exactitate, dar se presupune o citopatie mitocondrială sistemică cauzată de un deficit funcțional, genetic determinat, privind beta-oxidarea mitocondrială a acizilor grași. La examenul morfologic al ficatului se determină steatoză microveziculară a hepatocitelor centrolobulare, sinusozii – comprimați, activarea celulelor Kupffer. La microscopia electronică se constată steatoză microveziculară și prezența megamitocondriilor cu incluziuni paracristaline. În studiul morfopatologic, se consemnează că steatoza microvacuolară a hepatocitelor centrolobulare nu modifică poziția centrală a nucleului; nu se constată necroza hepatocitară, nici reacție inflamatorie.

Incidența DAAHS este crescută la femei, în a cărei gestație fătul are defectul oxidării acizilor grași, determinat de mutația genetică, ce compromite, parțial, procesul de oxidare intramitocondrială a acizilor grași. Studiile efectuate la familiile cu defectul recisiv moștenit al proteinei trifuncționale mitocondriale au demonstrat corelația dintre această stare patologică și deficiența fetală a 3-hidroxi-acil-CoA-dehidrogenazei (long-chain 3-hydroxy-acyl-coenzimaA-dehidrogenaze), care catalizează etapa a treia a b-oxidării acizilor grași cu moleculă lungă [3]. Alelele maternale au prevalența mutațiilor acidului glutamic 474 la glutamina – E 474Q. Alelele paternale au produs mesajul mutației E 474Q la 3 familii și un stop de mutație-cod la două familii. Corelația între DAAHS și mutația E474Q fetală este semnificativă. Screeningul,

care abordează această mutație în sarcină cu DAAHS, poate permite stabilirea unui diagnostic precoce cu implicarea tratamentului pentru nou-născut și un diagnostic prenatal în sarcină subsecventă la familia afectată. Acest sindrom apare în a 3-a perioadă a sarcinii. Simptomatologia apare în a 36-a săptămână a sarcinii, dar există cazuri de debut în a 28-a săptămână a sarcinii [6,7]. Semnele clinice sunt nespecifice și pot mima o intoxicație alimentară: grețuri, vărsături (70%), dureri abdominale epigastrice și în hipocondrul drept (50-80%) [7,13]. Asocierea semnelor clinice cu anorexie și indispoziție generală poate sugera o infecție virală [9]. Apoi urmează o perioadă de aproximativ 2 săptămâni, clinic asimptomatică, însoțită de creșterea valorilor transaminazelor plasmaticice și uricemiei.

În alte cazuri, debutul clinic este precedat de iminență de naștere prematură, cel mai des după a 28-a săptămână. În acest caz grețurile și vomelile adesea sunt precedate de polidipsie, uneori pirozis. Icterul apare, de regulă, peste 1-2 săptămâni de la primele semne clinice. Pruritul se consemnează rar [4,9]. Dacă nu este diagnosticată și tratată, DAAHS progresa rapid și apare: insuficiența hepatică fulminantă cu encefalopatie, insuficiența renală, pancreatita, hemoragie gastrointestinală și genitală-uterină necontrolabilă, CID, convulsii, comă și deces [4,9]. Semnele clinice progresa foarte repede. Pirozismul devine persistent, icterul – mai pronunțat. Poate să apară ascită tranzitorie (40% cazuri). Poate fi prezentă și febra. Progresa semnele clinice de insuficiență renală acută, insuficiență pancreatică. Pancreatita acută, instalată în cadrul DAAHS, documentată prin creșterea nivelului lipazei și amilazei plasmaticice este o complicație deosebit de gravă, apărută ca obicei la câteva zile de la declanșarea disfuncției hepatice. În așa condiții pot apărea: pseudo-chist pancreatic cu infecție secundară sau pancreatită hemoragică, care pot provoca hemoragie retroperitoneală. Odată cu declanșarea sindromului CID apare disfagia, vomă cu „zaț de cafea” (hematină), hemoragie gastrointestinală și uterină necontrolabilă. Se instalează insuficiența hepatică fulminantă cu encefalopatie, edem cerebral, convulsii și deces.

Semne sugestive pentru DAAHS (Mjahed K., et al., 2006; Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J., 2007):
Faza precoce: – hiperuricemie (apare până la manifestarea semnelor clinice); hipercreatininemia; hipoglicemie; hipertransaminazemie (3 norme); hiperbilirubinemie (valori ușor crescute, pe contul fracției conjugate); leucocitele – pot fi inițial normale; fătul poate prezenta hipotrofie. **Faza avansată:** – hiperleucocitoză; trombocitopenie moderată sau inițial absentă; hipertransaminazemie, care ajunge la 10 norme;

hiperbilirubinemie (pe contul fracției conjugate); fosfataza alcalină crescută; hiperuricemie; hiperamonemie; hipoglicemie; hipoNa-emie; hipercreatininemie; hipoproteinemie; scăderea fibrinogenului, prelungirea timpului de protrombină și a timpului trombotoplastinei parțial activate; este evidentă suferința fetală acută până la moartea fetală in utero; examenul USG arată creșterea difuză a ecogenității hepatice.

Criterii de diagnostic al DAAHS (Chng C.L. et al. 2002), diagnosticul este pozitiv în prezența a 6 sau mai multe din semnele numite, în absența altor cauze de explicare: dureri abdominale; polidipsie/poliurie; encefalopatie; hiperbilirubinemie $> 14 \mu\text{mol/l}$; hipoglicemie $< 4 \text{ mmol/l}$; creșterea valorilor acidului uric $> 340 \mu\text{mol/l}$; leucocitoză $> 11 \cdot 10^9/\text{l}$; ascită sau schimbări ecografice sugestive în ficat; hipertransaminazemie (AlAt, AsAt $> 42 \text{ UI/l}$); creșterea nivelului de amoniac $> 47 \mu\text{mol/l}$; insuficiență renală (creatinina $> 150 \mu\text{mol/l}$); coagulopatie (timpul protrombinic, sau timpul parțial activat de trombotoplastină – APTT $> 34 \text{ sec.}$); steatoza microveziculară în biopsatul hepatic.

În distrofiile hepatice acute de sarcină apar complicații, care se manifestă la nivelul diferitor organe și sisteme: pulmonare, cardiovasculare, neurologice, renale, trombohemoragice, infecțioase și feto-placentare.

Disfuncțiile pulmonare sunt induse de dereglări obstructive și restrictive ale aparatului respirator. Pe fundalul afectării endoteliului vascular foarte rapid apar semnele detresei respiratorii, care, conform datelor de literatură [14,32], includ: tahipnee precedată de anxietate și agitație, creșterea travaliului respirator, infiltrate difuze, inițial interstițiale, ulterior alveolare, determinate radiologic, hiperventilație, hipercapnie, creșterea gradientului arterio-venos de oxigen, crepitații apoi și raluri pe întregul câmp pulmonar, cianoză, obnubilarea conștienței.

Complicații neurologice. Complicațiile neurologice în sindromul HELLP au o incidență înaltă fiind cea mai frecventă cauză de deces la gravidele suferinde de gestoză severă [24,28]. Manifestările clinice neurologice la pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP au fost multiple și cu o diversă incidență și intensitate.

Disfuncțiile cardiovasculare au loc pe fundalul afectării sistemice a celulei endoteliale. Suferința celulei endoteliale conduce la distrugerea endotelială, urmată de extravazarea lichidelor în peretele vascular al sectorului microcirculației și de dereglarea echilibrului tonusului vascular. Drept consecință are loc, pe de o parte, creșterea tonusului peretelui vascular cu creșterea cifrelor de tensiune arterială și, pe de altă parte, afectarea gravă a funcționării celulelor miocar-

dice [179]. Este foarte gravă lezarea endotelială în teritoriul circulației coronariene și apariția semnelor de suferință a celulei proprii acestui țesut – fibrei miocardice [37]. Astfel se instalează și se dezvoltă tabloul grav al cardiomiopatiei disgravidice CMD. După naștere lucrurile revin rapid la normal. Aceasta arată că celula miocardică este sănătoasă, ea doar funcționează prost datorită modificărilor mediului extracelular (lichidul interstițial).

Depresia statutului imun, documentat prin scăderea numărului absolut al limfocitelor, hipoproteinemie și hipoalbuminemie contribuie la declanșarea complicațiilor infecțioase.

La nivelul sistemului feto-placentar mecanismul patologic este următor: ineficiența invaziei trofoblastice induce vasospasmul, care produce ischemie utero-placentară cu apariția insuficienței feto-placentare și a suferinței fetale cronice. Ultima induce hipoxia, hipotrofia fetală și întârzierea de creștere intrauterină a fătului. Poate surveni moartea intrauterină a fătului și este favorizată asfizia intranatală sau moartea neonatală precoce.

Scopul lucrării: Evaluarea polimorfismului și caracteristicilor sindromului disfuncției multiple de organe declanșat în cadrul distrofiilor hepatice acute în sarcină.

Material și metode. În cadrul studiului au fost cercetate 72 de paciente cu patologii hepatice acute în sarcină, dintre ele: 55 – diagnosticate cu sindromul HELLP, 5 – cu steatoză hepatică acută de sarcină și 12 – cu diagnosticul stabilit de coleastăz intrahepatică de sarcină, care au beneficiat de tratament obstetrical și tratament intensiv polimodal în Clinicile Universitare Anesteziologie-Reanimatologie și Obstetrică-Ginecologie (IMSP SCM nr.1, IMSP SCR și IMSP IMȘIC) pe parcursul perioadei anilor 2009-2014. În studiu au fost incluse pacientele care s-au încadrat în criteriile diagnosticului sindromului HELLP [10;12], de steatoză hepatică acută de sarcină [29], coleastăz intrahepatică de sarcină. Pacientele cu sindromul HELLP au fost repartizate în 3 grupuri: HELLP1, HELLP2, HELLP3 în conformitate cu numărul de trombocite. Vârsta femeilor incluse în studiu a fost cuprinsă între 27 și 42 de ani, vârsta medie constituie $28 \pm 9,63$ ani. Termenul de sarcină din momentul dezvoltării sindromului HELLP a variat între 25 și 39 de săptămâni. A fost îndeplinit un studiu de cohortă de tip descriptiv, după secvența temporală prospectiv și retrospectivă. Au fost studiate datele anamnestice, clinice și paraclinice din carnetele perinatale, fișele medicale ale bolnavelor. Monitoringul a inclus: pulsul, TAs, TAd, TAm, FCC, FR, diureza orară. A fost studiată starea statutului fluido-coagulant, care a inclus modificările în sângele roșu, formula leucocitară, hematocri-

tu, viteza de sedimentare a hematiilor, hemostaza primară prin cercetarea numărului trombocitelor și timpului de sângerare Duke și hemostaza plasmatică prin explorarea timpului de coagulare Lee-White, indicelui protrombinic, fibrinogenului, timpului de recalcificare a plasmei, timpului de trombină, timpului trombolastinei parțial activate. Gradul de severitate a sindromului HELLP a fost stabilit după Martin sau conform Triplei Sisteme de Clasificare din Mississippi (Mississippi Triple Classification Sistem: clasa HELLP3 constituie pacientele cu numărul de trombocite cuprins între $150.000/\text{mm}^3$ și $100.000/\text{mm}^3$; HELLP2 – $100.000/\text{mm}^3$ și $50.000/\text{mm}^3$; HELLP1- trombocitopenia mai joasă de $50.000/\text{mm}^3$. Pentru determinarea echilibrului acido-bazic s-au recoltat probe de sânge în fiecare zi pe tot parcursul plăsării bolnavei în Clinica ATI. Sursele de recoltare au fost: artera radială, vena cubitală sau vena subclaviculară. S-a efectuat analiza biochimică a sângelui cu determinarea AlAt, AsAt, bilirubinei, ureei și creatininei. Pierderile de proteine în 24 de ore au fost determinate prin metoda cantitativă și calitativă. Hemoliza a fost identificată în baza hiperbilirubinemiei, prezenței frânturilor de eritrocite (schizocite, celule triangulare) la examenul frotiului sangvin, nivelul crescut al LDH, prezența hemoglobinei libere. Pentru determinarea stării intrauterine a fătului a fost efectuat Eco-Doppler. Statutul oftalmologic a fost studiat prin examenul oftalmoscopic. La necesitate a fost efectuat examenul radiologic al cutiei toracice, scintigrafia vaselor pulmonare, TC și IRM cerebrală.

Prelucrarea statistică a materialului. Pentru prelucrarea rezultatelor obținute am folosit statistica variațională (χ^2). Statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea $p < 0,05$. În scopul aprecierii diferenței autentice între rezultatele comparativ alese a fost folosit criteriul (t) Student. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu aplicarea Microsoft Excel XP, pachetului SAS – PC USA. A fost efectuat studiul analitic asupra corelării datelor inițiale ale parametrilor clinici și de laborator. Toate datele inițiale (datele biochimice ale sângelui, manifestările clinice etc.) au fost analizate prin metode statistice ale componentelor de bază (PCA) cu ajutorul programului statistic XL.

Rezultate. În rezultatul studiului, a fost determinat că pacientele cu diagnosticul de coleastăz intrahepatică de sarcină nu au manifestat decât dereglări ale funcției ficatului. Sindromul de disfuncție poliorganică a fost determinat în loturile de studii cu sindromul HELLP și steatoză hepatică acută de sarcină, manifestat la nivelul diferitor organe și sisteme: pulmonar, cardiovascular, hepatic, neurologic, renal, imuno-nutritiv și feto-placentar.

La 16 (22,22±6,55%) paciente din studiu (toate cu sindromul HELLP1 și 2) s-a determinat MODS cu afectarea a 7 sisteme (neurologic, cardiovascular, digestiv, pulmonar, renal, imun și feto-placentar). Afectarea a 6 sisteme în cadrul MODS a fost estimat la 15 (20,83±5,93%) lăuze (dintre ele 10 paciente cu sindromul HELLP 1 și 2 și, la toate bolnavele cu steatoză hepatică acută de sarcină). În cazul distrofiei adipoase acute a ficatului era prezent sindromul hepatorenal. Disfuncția a 4 sisteme – neurologic, renal, tulburări hepatice și depresie imuno-nutritivă – a fost la 7 (9,72±3,88%) paciente. Celelalte 22(30,56±6,23%) de bolnave, toate cu sindromul HELLP 3, au avut disfuncție poliorganică cu implicarea a 3 sisteme (cardiovascular – dereglări severe de ritm, criză hipertensivă, tulburări hepatice sau –la 14 (63±6,41%) dintre aceste gravide – retard de dezvoltare intrauterină al fătului).

La pacientele cu sindromul HELLP au fost constatate numeroase semne clinice de perturbări ale funcțiilor aparatului respirator: respirația nazală dificilă, cauzată de edemul mucoasei, tahipnee, dispnee la toate gravidele, hipoxemie – la 28 (50,91±6,74%), cianoză – la 12 (21,82±5,57%), respirație forțată – la 6 (10,91±4,20%), hemoptizie și raluri crepitante – la 3 (5,45±3,06%) paciente. Este de menționat, că la 12 (21,82±5,57%) paciente a fost dispnee în repaus. La 18 (32,73±6,35%) femei hipoxemia s-a supus corecției prin aportul de O₂, iar la celelalte 10 (18,18±5,20%) nu răspundea la terapia cu O₂. Semnele clinice pulmonare prezente la pacientele din studiu s-au încadrat în stabilirea diagnosticului de complicații grave pulmonare, dintre care: LPA/SDRA la 26 (47,27±6,73%), tromboză pulmonară la 11 (20,0±5,93%), pneumonie bilaterală la 9 (16,36±4,99%), atelectazii la 2 (3,63±2,52%) și pleurezie la 3 (5,45±3,06%) femei. Incidența pleureziei la pacientele din studiul nostru se încadrează în datele de 4-11% stipulate de alți autori. La pacientele cu ALI/ARDS au fost constatate semne clinice clasice caracteristice acestui sindrom: prezența scorului Murrey >2,5, multiplelor infiltrate pulmonare, raportul PaO₂/FiO₂ sub limitele 300. Gradul de severitate a ALI/ARDS a fost diferit. La 5 (19,23±7,73%) paciente cu raportul PaO₂/FiO₂ între 300 și 200 a fost constatat ARDS. Datele literaturii de specialitate menționează apariția complicațiilor pulmonare cu o incidență de 3-10%, manifestate prin declanșarea edemului pulmonar acut non-cardiogen. Studiul nostru a constatat o incidență de 5 ori mai înaltă a acestei complicații grave la pacientele cu sindromul HELLP, fapt datorat, posibil, evaluării în studiul nostru a cazurilor de leziune pulmonară acută (ALI) concomitent cu ARDS în diferite faze evolutive ale acestuia. Conform datelor studiului nostru, car-

diomiopatia dilatativă disgravidică a fost înregistrată la 11 (20,0±5,93%) dintre pacientele cu sindromul HELLP. La 9 (16,36±4,99%) paciente dintre acestea s-a dezvoltat edem pulmonar cardiogen. Afectarea gravă a celulei endoteliale și extravazarea lichidului în cavități a adus la apariția pericarditei exudative la 2 (3,63±2,52%) bolnave. Edemul cerebral, documentat prin prezența cefaleei, grețurilor, vomiei, la examenul fundului de ochi – stază papilară, a fost determinat la 47 (76,36±5,73%) de paciente dintre cele cu sindromul HELLP și steatoză hepatică acută de sarcină. La altele 5 (9,09±3,88%) dintre eceste femei s-a declanșat sindromul convulsiv (eclampsie). La bolnavele cu coleastăza intraheptică de sarcină aceste tulburări grave nu au fost determinate.

Concluzii: 1. Microangiopatia diseminată existentă în distrofiile hepatice acute de sarcină (sindromul HELLP și distrofia adipoasă (lipidică) acută hepatică de sacină (DLAHS)) este responsabilă de detresa celulară la nivel sistemic cu afectare poliorganică.

2. Sindromul disfuncției multiple de organe și sisteme declanșat în cadrul sindromului HELLP și steatoza hepatică acută de sacină poartă un caracter polimorf și se caracterizează printr-o evoluție severă.

3. Colestaza intraheptică de sarcină are o evoluție benignă, fara implicarea sindromului de disfuncție multiplă de organe și sisteme.

4. Stabilirea precoce a diagnosticului, cunoașterea criteriilor de diagnostic diferențial, determinarea criteriilor clinice de bază ale sindromului HELLP, steatozei hepatice acute de sarcină și a colestazei intrahepatice de sarcină, cunoașterea termenilor de rezolvare a sarcinii în aceste patologii sunt factorii cheie în succesul terapiei intensive și în prevenirea apariției complicațiilor grave.

Bibliografie

1. Al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova. Obiectivul 5: Îmbunătățirea sănătății materne. Chișinău, 2010. 120 p., p. 65-75.
2. Araujo A. et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2006, p. 195-129.
3. Audibert F. et al. Clinical utility of strict diagnostic criteria for HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets). In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, vol. 175, p. 460-464.
4. Barton J.R. et al. Endomyocardial ultrastructural finding in preeclampsia. In: Amer. J. Obstet. Gynecol., 1991, vol. 165, p. 389-391.
5. Bartynski W. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. In: AJNR Am. Neuroradiol. J., 2008; nr 29 (6), p. 1043-1049.

6. Buşilă V., Dragomirescu M. Tulburări metabolice în patologia infecţioasă. Timişoara: Facla, 1973. 200 p.
7. Busse R., Luckhoff A., Bassenge E. Endothelium-derived relaxant factor inhibits platelet activation. In: Arch. Pharm., 1987, nr. 336(5), p. 566-571.
8. Batagol R. Dangers of tetracyclines in pregnancy. In: Med. J. Aust. 1980, vol. 2(10), p. 578.
9. Catanzarite V.A. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk of maternal death. In: Am. J. Perinatol., 1995, nr. 12, p. 310.
10. Cernetchi O., Cojocaru V., Coşpormac V. Stările de urgenţă în cadrul sindromului HELLP. În: Materialele Conferinţei a IV-a de medicină perinatală cu participare internaţională, Buletin de Perinatologie. Chişinău, 2011, nr. 3 (51) – 4 (52), p. 88-94.
11. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G.C. In: Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut, 2002, vol. 51(6), p. 876-880.
12. Cojocaru V. Sindromul HELLP. În: SARRM, CEEA. Anestezia în obstetrică şi pediatrie, reacţii adverse, cursul IV, Chişinău: 2009, p. 70-72.
13. Coşpormac V. Complicaţiile pulmonare ale sindromului HELLP. În: Anale Ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”. Ediţia a XII-a, vol. 4, Chişinău, 2011, p. 113-117.
14. Copotoiu S.-M., Azamfirei L. (eds.). In: Actualităţi în anestezie şi terapie intensivă. Targu Mureş: University Press, 2006, p. 167-193.
15. Cunningham F. et al. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, nr. 153(4), p. 358-363.
16. Dreyfus M., Tissier I., Baldauf J.-J. HELLP syndrome Revue et mise à jour. In: J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1997, nr. 26 (1), p. 9.
17. Dürig P., Ferrier C., Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy Ther Umsch. 1999 vol. 56(10), p. 561-71.
18. Edelson R.N., Chernik N.L., Posner A.B. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. Occurrence in thrombocytopenic patients. In: Arch. Neurol., 1974, vol. 31, p. 134-137.
19. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. In: BMC Pregnancy Childbirth, 2009, vol. 26, nr. 9, p. 8.
20. Hupuczi P. et al. Changes in laboratory characteristics of HELLP syndrome complicated tasks. În: Hypertension in pregnancy, 2007, nr. 26, p. 389.
21. Kilpatrick D.C. et al. Anti-phospholipid antibody syndrome and pre-eclampsia. In: Lancet, 1989, p. 987.
22. Kirkpatrick C.A. The HELLP Syndrome. In: Acta Clin. Belg., 2010, nr. 65(2), p. 91-97.
23. Marin J.A. Preeclampsia-predicţie şi mecanisme. În: Gineco.ro, 2006, nr. 5, p.7.
24. Miguil M., Chekairy A. Eclampsia study of 342 cases. In: Hypertension in pregnancy, 2008, vol. 27, p. 103-111.
25. Mişu D. et al. HELLP Syndrome – a Multisystemic Disorder. In: Bahrain Medical Bulletin, 2002, vol. 24, p. 4.
26. Pritchard J.A., Linningham F. G., Mason R.A. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, vol. 124, p. 855.
27. Pritchard J.A., Weisman R., Ratnoff O.D. Intra-vascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. In: N. Engl. J. Med., 1954, vol. 250, p. 89.
28. Sibai B.M. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, vol. 162, p. 311-316.
29. Tofan-Scutaru L. Distrofia Acută Lipidică Hepatică de Sarcină şi Sindromul HELLP. În: Materialele Congresului al VI-lea de obstetrică şi ginecologie. Chişinău, 2010, p. 262-267.
30. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. In: Obstet. Gynecol., 1985, vol. 66, p. 657-660.
31. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, vol. 142, p. 159-167.
32. Zdrenhuş C. Terapia intensivă în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), plămânul de şoc. În: Actualităţi în anestezie şi terapie intensivă. Târgu Mureş: 2006. p. 295-309.
33. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Этюды критической медицины. Акушерство глазами анестезиолога. Петрозаводск: ИнтельТек, 1993, том 3, 248 стр.
34. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Книга I. Петрозаводск, издательство ПТУ, 1995. 360с., стр. 155-185.
35. Зильбер А.П., Шифман Е.Н., Павлов А.Г. Преэклампсия и эклампсия: клинико-физиологические основы и алгоритмы диагностики. Петрозаводск: издательство ПТУ, 1997, 52 с.
36. Зильбер А.П., Шифман Е.М. HELLP-синдром при тяжелой форме гестоза. Вестник интенсивной терапии, 1993, №2, с. 28-31.
37. <http://www.scribde.com/medicina/CARDIOMIOPATIA-DISGRAVIDIC172205122.php>, 24.01.2012.
38. Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J. Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) – an overview. In: J. Obstet. Gynaecol., 2007, vol. 27(3), p. 237-240.
39. Mjahed K., Charra B., Hamoudi D., Noun M., Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. In: Arch. Gynecol. Obstet. 2006, vol. 274(6), p. 349-353.

REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL PRIN APLICAREA FUZIUNII INTERVERTEBRALĂ TRANSFORAMINALE ÎN CADRUL SINDROMULUI DE EȘEC AL CHIRURGIEI LOMBARE

A. Bodiu^{1,2}, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, director clinică neurochirurgie,
Inga Cușnir¹ – neurolog, secția neurochirurgie,

E. Eftodiev^{1,2}, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, secția neurochirurgie,

¹Spitalul Clinic Republican,

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurochirurgie

e-mail: bodiu.aurel@gmail.com, tel.: 079668800

Rezumat

Rata succesului în tratamentul chirurgical repetat al sindromului de eșec al chirurgiei lombare este cunoscută ca fiind joasă. Totodată, nu au fost elaborate și publicate criteriile clare și factorii de predicție care vor determina un succes sau un insucces postoperator. În studiul dat sunt prezentate rezultatele tratamentului a 25 de pacienți cu sindrom de eșec al chirurgiei lombare tratați prin fuziune intervertebrală transforaminală cu sau fără explorarea/decompresiunea rădăcinilor nervoase sau persistența durerii după chirurgia indice. Vârsta medie a pacienților a fost de 47 de ani (cu diapazonul cuprins între 39 – 56 ani). Au fost înregistrate 4 complicații intraoperatorii în formă de durtomii accidentale. Reușita postoperatorie a fost de 80%, iar rata fuziunii – de 93%.

Cuvinte-cheie: sindrom de eșec al chirurgiei lombare, intervenție chirurgicală repetată, lombalgie, fuziune intervertebrală transforaminală, calitatea vieții.

Summary. Results of repeated surgical treatment in failed back surgery using transforaminal lumbar interbody fusion

The success rate following revision surgery for failed back surgery is inherently low. However, a general consensus for a satisfactory surgical intervention after failed disc surgery has not yet been reached. We present a cohort study of 25 adult cases treated by instrumented posterolateral fusion with or without nerve root exploration/decompression for recurrence or persistence of symptoms after previous disc surgery. The average age at surgery was 47 years (range 39–56 years). Complications were seen in four patients in the form of intraoperative dural tears. A satisfactory clinical outcome in 80% of the patients and the overall fusion rate was 93% was seen.

Key words: failed back surgery syndrome, repeated surgery, lumbar pain, transforaminal lumbar interbody fusion, quality of life.

Резюме. Результаты хирургического лечения больных с постдискэктомическим синдромом с использованием трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза (TLIF)

В настоящее время существует мнение что при повторных операциях по поводу постдискэктомического синдрома хорошие результаты имеют тенденцию к снижению. В то же время не существует общепринятых критериев для определения успешности таких операций. В данной работе представлены результаты хирургического лечения 25-ти больных с синдромом прооперированного позвоночника которым было проведен трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез. Показанием для операции являлось наличие или появление боли в пояснице и симптомов сдавления нервных корешков с применением или без применения радикулолиза. Средний возраст пациентов составил 47 лет (36 – 59 лет). Внутриоперационное повреждение дурального мешка было зарегистрировано в 4 случаях, 1 из которых был ушит одномоментно. Процент успешного спондилодеза составил 93%, а процент хороших и удовлетворительных результатов – 80%.

Ключевые слова: постдискэктомический синдром, повторные операции, поясничная боль, трансфораминальный межтеловой спондилодез, качество жизни.

Introducere

Termenul chirurgiei lombare eșuată este un termen nespecific care definește o situație în care așteptările preoperatorii atât ale pacientului, cât și a chirurgului nu au fost atinse [15]. Acesta este un puzzle, cu care s-au confruntat atât medicii, cât și pacienții pe tot parcursul realizării intervențiilor în istoria chirurgiei spinale [3]. Cele mai frecvente cauze structurale ale

sindromului de chirurgie lombară eșuată sunt reprezentate de stenoza foraminală, pseudartroza, durerea neuropatică, hernia de disc recurentă, sindromul de fațetă articulară, dureri articulare sacroiliace și instabilitatea iatrogenă [4, 16].

Realizarea unei investigații aprofundate a cauzei durerilor persistente este esențială, iar imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) este pilonul acestor in-

vestigații. Adăusul de gadolinu va pune în evidență cazurile de fibroză epidurală și, va ajuta la diferențierea de cazurile de hernie de disc recurentă care sunt nevascularizate [2, 18]. Rolul discografiei este controversat, deoarece se crede a fi o metodă foarte subiectivă și rezultatele ar trebui să fie interpretate cu precauție în grupul pacienților după intervenții chirurgicale spinale eșuate [15].

Rata de succes în chirurgia coloanei vertebrale de revizuire este în mod inerent scăzută, iar tratamentul depinde de factorul cauzal [6]. Cu excepția situațiilor în care are loc o recurență pură a herniei de disc cu implicarea izolată a rădăcinii nervoase, în majoritatea cazurilor de revizuire, suplimentarea intervențiilor chirurgicale cu diferite metode de fuziune pare a fi indicată, deoarece apariția microinstabilității care însoțește intervenția chirurgicală la disc este practic inevitabilă [3, 9-11, 14].

Există mai multe moduri de a realiza o fuziune spinală, însă metodele mai simple sunt însoțite de mai puține complicații [10]. Anterior a fost demonstrat că instrumentarea simultană cu șuruburi poartă o șansă mai mare de realizare a fuziunii, iar fixarea transpediculară este cea mai frecventă tehnică aplicată [5].

Abordarea noastră chirurgicală a implicat fuziunea intervertebrală transforaminală cu fixarea transpediculară bilaterală cu șuruburi și tije de titan. Fuziunea a fost realizată cu ajutorul cuștilor de PEEK sau titan. În calitate de remediu osteoconductor pentru cușcă a fost utilizat osul fărâmițat care a fost prelevat de la pacient sau remediu osteoinductiv EquivaBone (Etex, USA). Abordarea posterioară a coloanei vertebrale a permis realizarea unei discectomii simultane și / sau decompresiunea rădăcinii nervoase la necesitate.

Scopul acestui studiu a fost de a revizui rezultatele de adoptare și aplicare a raționamentului menționat mai sus în tratamentul pacienților cu dureri persistente în spate și/sau picior după intervenția chirurgicală de discectomie realizată anterior.

Material și metode

În perioada anilor 2009-2012 a fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 25 de pacienți cu sindrom de eșec al chirurgiei lombare. Criteriile de includere a pacienților au fost persistența durerilor în spate și/sau picior după o intervenție chirurgicală de discectomie realizată anterior. Din lotul de 25 de pacienți, 17 pacienți s-au plâns pe durere în spate și durere picior, iar 8 pacienți s-au plâns pe dureri predominante de spate. Trei dintre cei 25 de pacienți au menționat prezența paresteziei unilaterale în dermatomul L5 după tratamentul chirurgical primar. Pacienții au fost selectați pentru intervenții chirurgicale

dacă au avut o ameliorare nesatisfăcătoare, cu dureri persistente sau recurente în spate și/sau dureri de picioare în urma operațiilor anterioare spinale în ciuda tratamentului conservator pentru o perioadă de cel puțin 6 luni. Toți pacienții au înregistrat o reducere semnificativă a calității vieții. Din studiu au fost excluși pacienții care au fost implicați în conflicte medico-legale și în cazul dacă patologia diagnosticată a fost hernia discală recurentă pură (la același nivel sau nivele diferite), stenoza laterală fără instabilitate sau discită.

Grupul a fost format din 15 femei și 10 bărbați. Vârsta medie la momentul realizării intervenției chirurgicale a fost de 47 de ani (interval 39 – 56 ani). Durata medie a simptomelor înainte de intervenția chirurgicală a fost de 18 luni (interval 17 – 38 luni).

Preoperator toți pacienții au fost evaluați cu raze X, radiografii dinamice laterale pentru a detecta prezența sau absența semnelor de instabilitate, inclusiv pîteni de tracțiune, reducerea înălțimii spațiilor intervertebrale, precum și mobilitatea patologică. Toți pacienții au realizat investigația prin IRM cu contrast pentru a diferenția fibroza epidurală de herniile discale recurente.

Operațiile anterioare au inclus 12 intervenții chirurgicale la nivelul L5-S1 (8 cu laminotomie și 4 cu hemilaminectomie precedentă), 9 la nivelul L4-5 (3 cu laminotomie și 6 cu hemilaminectomie precedentă), 3 pacienți operați la două nivele L4-5 și L5-S1 (2 cu laminotomie la cele două nivele și un pacient cu hemilaminectomie realizate la cele două niveluri), iar un pacient a avut o laminectomie la trei niveluri odată - L3-4/L4-5/L5-S1 (tabelul 1).

Tabelul 1

Procedeele chirurgicale realizate anterior de intervenția actuală de fuziune

	Laminotomie	Hemilaminectomie
L3-4	1	0
L4-5	6	7
L5-S1	11	5
Total	18	12

În total au fost realizate 30 de fuziuni (n = 30) intervertebrale transforaminale: un singur nivel de fuziune la 21 pacienți (n = 21), două niveluri la trei pacienți (n = 6) și, trei niveluri la un pacient (n = 3). Pacienții cu dureri de spate și picior au fost supuși la o decompresiune repetată suplimentară a rădăcinilor nervoase, dar nu și în cazul fibrozei epidurale exprimate.

Toți pacienții au fost urmăriți clinic cel puțin 1 an și au fost evaluați pe baza criteriilor raportate în 1995 de către Ricciardi et al. [13]. Aceste criterii implică evaluarea prezenței sau absenței simptomelor,

utilizarea de analgezice, nivelul de funcționalitate al pacientului și evidența fuziunii radiologice. În baza acestor criterii rezultatele postoperatorii au fost clasificate ca fiind nesatisfăcătoare, satisfăcătoare, bune sau excelente. Evaluarea radiologică postoperatorie a inclus realizarea radiografiilor lombo-sacrale antero-posterioare și laterale, iar fuziunea a fost apreciată ca solidă în cazul în care a existat o continuitate neîntreruptă de os trabecular între vertebre. În cazurile de fuziune îndoielnică, pentru evaluare precizată a fost utilizată tomografia computerizată (CT). Toate investigațiile radiologice au fost analizate de către specialiști independenți, radiologi certificați în domeniul evaluării coloanei vertebrale.

Pacienții au fost evaluați la 3, 6, 9, și 12 luni și apoi anual după intervențiile chirurgicale. Perioada de observație postoperatorie minimă a fost de 1 an. Media intervalului de evidență a fost de 1,4 ani (interval 1-3 ani).

Rezultate

Timpul de operare în mediu a fost de 4,6 ore (interval 2-6 h), iar și pierderea de sânge în mediu a fost de 950 ml (interval 500 – 2300 ml). Durata de spitalizare a fost de 8 zile (interval 5-16 zile).

Utilizându-se criteriile Ricciardi, 15 cazuri au fost clasificate ca excelente, 5 cazuri – bune, 3 cazuri – satisfăcătoare și două cazuri – ca fiind nesatisfăcătoare. Atunci când s-au luat în calcul rezultatele excelente și bune, 20 de cazuri din 25 (80%) au fost adjudecate cu un rezultat satisfăcător clinic și radiologic. Din cele 30 de niveluri operate prin metoda fuziunii intervertebrale transforaminale, 28 (93%) au fost

adjudecate ca fiind temeinic fuzionate. Pentru a confirma fuziunea la 6 niveluri operate a fost folosită computer-tomografia. Au fost adjudecate 2 cazuri (7%) la care nu s-a obținut fuziunea (pseudartroză), ambele reprezentând operații la un singur nivel.

În timpul operațiilor au fost înregistrate 4 (13%) cazuri de durotomii accidentale minore până la moderate, care au fost reparate intraoperator prin suturare. Nu a fost înregistrat nici un caz de infecție a spațiului intervertebral.

Discuții

Instabilitatea segmentară este unul din factorii cheie în procesul de luare a deciziilor la tratarea pacienților cu sindrom de eșec al chirurgiei lombare. Structurile care oferă mobilitatea coloanei vertebrale sunt în același timp responsabile și de prevenirea deplasării lor, iar gradul de contribuție, este repartizat în felul următor: capsulă intactă a fațetelor articulare – 39%; discul intervertebral și inelul fibros intacte – 29%; ligamentele supraspinos și interspinos – 19%, ligamentul galben – 13% [1]. Chiar și intervențiile la hemilaminectomie cu rezecția limitată a ligamentului galben pot induce modificări în caracteristicile cinemate ale coloanei vertebrale, ceea ce duce la hipermobilitate, degenerare osoasă accelerată, iritarea receptorilor fațetelor articulare și dureri de spate cauzate de instabilitate mecanică [9, 12]. Modificările în capacitatea coloanei vertebrale de a suporta sarcinile verticale și în caracteristicile cinemate ale sale pot duce, de asemenea, la compresiunea mecanică a țesuturilor nervoase intraspinale, producând dureri radiculare și deficit neurologic [9, 10].

Diagnosticarea precisă a instabilității poate

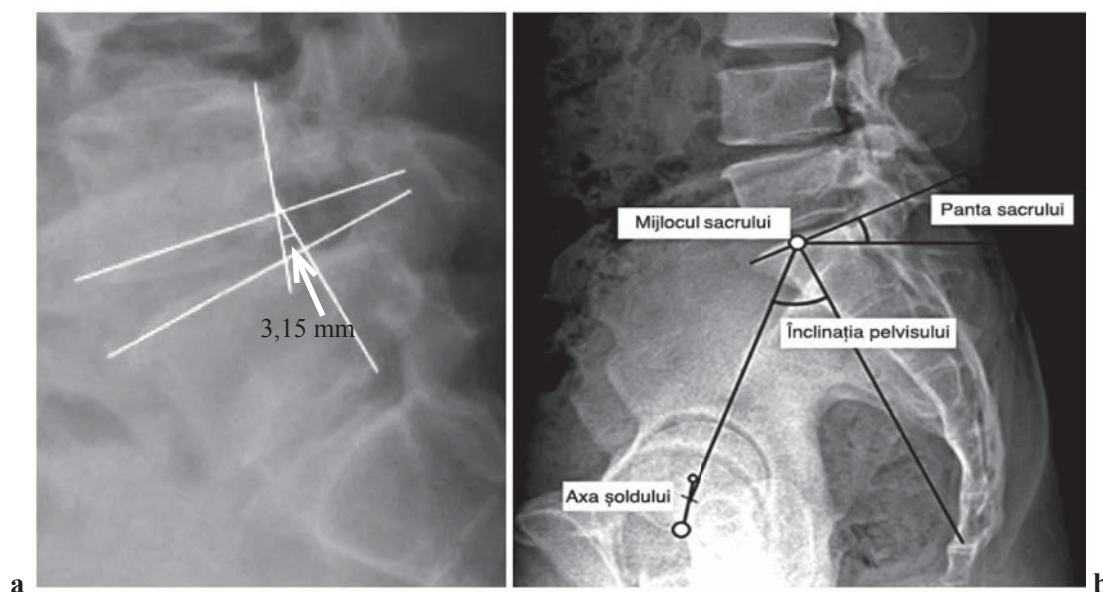


Fig. 1. a. Instabilitate sementară la un pacient cu sindrom de eșec al chirurgiei spinale. Săgeata indică dislocarea translatională de peste 3 mm; de asemenea a fost prezentă deschiderea angulară intervertebrală de 13° . b. Schema de evaluare a balanței sagitale.

prezenta o provocare clinică și radiologică, care depinde de mai mulți indici clinici și radiologici, inclusiv de instabilitate și de capturarea dureroasă, semne radiologice de translare cu 3 mm sau mai mult pe radiografia laterală în flexie și extensie, pinteni de tracțiune, și reducerea înălțimii discului cu peste 30% (figura 1). În studiul dat, 23 din 25 de pacienți au avut cel puțin un criteriu clinic și unul radiologic de instabilitate segmentară [8, 11].

Analizând rata complicațiilor în cadrul operațiilor repetate, unii autori au raportat o incidență de 8% a durotomiilor accidentale intraoperatorii. Explorarea rădăcinii nervoase în studiul nostru a fost realizată în toate cazurile pacienților la care predominau durerile în picior, în special, în cazurile în care investigația prin IRM nu a fost concludentă. Aceasta explică incidența relativ mare a durotomiilor accidentale (13%) și ridică problema elaborării unor criterii clare referitoare la necesitatea acestei explorări în cadrul operațiilor repetate.

Pe lângă stabilizarea mecanică a segmentului de mișcare, fuziunea spinală poate reduce, de asemenea, radiculopatia cauzată de tensionarea și tracțiunea rădăcinii în foramenul neural, fenomen care are loc în cadrul unei hipermobilității segmentare și a unei stenoze laterale exprimate. Aceste mecanisme ale fuziunii intervertebrale au menirea de a reduce expresia sindromului dureros și a dizabilității funcționale.

Rezultatul global obținut în acest studiu a fost unul satisfăcător (excelent sau bun) la 20 de pacienți (80%). Toți acești pacienți au demonstrat o fuziune radiologică solidă (Fig. 2). În cinci cazuri (8%) rezultatele obținute au fost sub așteptările pacienților și personalului medical (admisibil sau nesatisfăcător); la 2 dintre acești cinci pacienți a fost diagnosticată pseudartroza, care a fost confirmată prin scanarea computer-tomografică. Din punct de vedere clinic, acești 2 pacienți prezintă acele cazuri

cu rezultate nesatisfăcătoare postoperatorii și cu persistența durerii în spate. Acest fapt a justificat o revizuire repetată pentru rezolvarea pseudartrozei. La finalul observațiilor, fuziunea solidă anterioară a fost obținută, iar rezultatul clinic a fost unul bun.

Doar 3 pacienți au manifestat un rezultat clinic slab, în pofida fuziunii radiologice solide. La sfârșitul perioadei de observație toți acești pacienți au raportat prezența unei parestezii persistente în aria de distribuție a dermatomului L5. Persistența paresteziei a fost considerată a fi cauza rezultatului nesatisfăcător, deoarece nu au existat semne de pseudartroză radiologică, precum și îmbunătățirea durerilor de spate a fost una satisfăcătoare. Pacienții au fost supuși procedurilor de neurostimulare, precum și la modalități de tratament pasive fără o îmbunătățire substanțială. În aceste trei cazuri am considerat că tabloul clinic este cauzat de fibroza epidurală, iar o reexplorare a elementelor neuronale nu ar aduce nici un beneficiu deoarece ar putea provoca și mai multe adeziuni epidurale și cu agravarea paresteziei.

Rezultatele clinice și radiologice obținute în acest studiu pot fi comparate favorabil cu alte rezultate raportate în literatura de specialitate [7, 19].

Concluzii

În urma realizării studiului am ajuns la concluzia că rezultatele relativ bune obținute în acest grup de pacienți pot fi atribuite într-o mare parte selecției corecte a pacienților pentru intervenția chirurgicală repetată. Totodată, pacienții incluși în acest studiu au suportat în trecut o singură intervenție chirurgicală nereușită de disectomie, fără o durată lungă de dureri cronice neuropatice. Convingerea noastră este că instabilitatea segmentală mecanică este o consecință postoperatorie aproape inevitabilă după o disectomie și, prin urmare, acesta poate juca un rol important în patogeniza sindromului de chirurgie lombară eșuată. În concluzie, cu excepția cazurilor când reparația

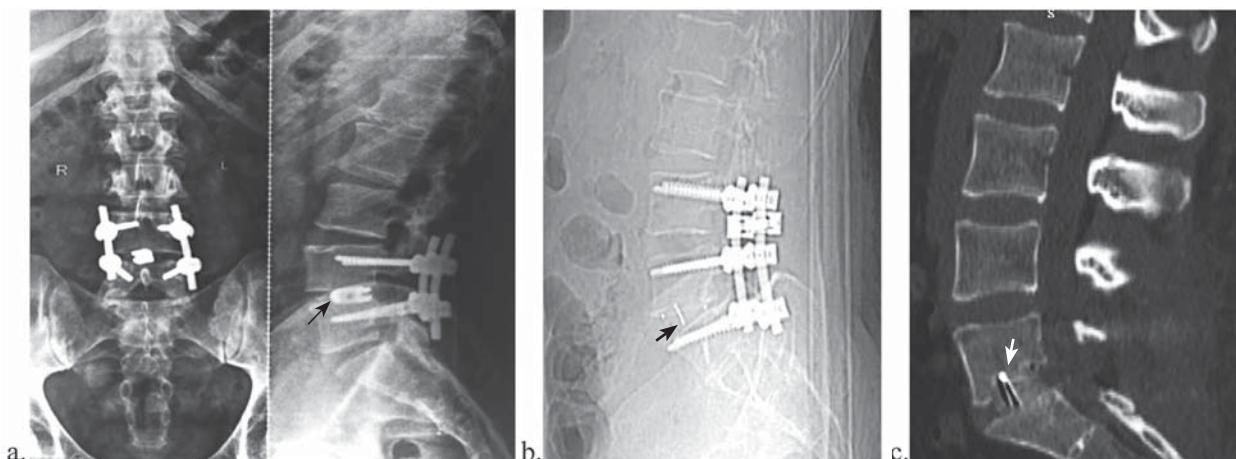


Fig. 2. a. Fuziune intervertebrală transforaminală L4-5 bilateral realizată cu cușcă din titan; b. Fuziune TLIF L3-4-5 cu cușcă din PEEK la L5-S1; c. Demonstrarea fuziunii intervertebrale la CT.

simptomelor se datorează herniei discale recurente pure, fuziunea spinală este un procedeu chirurgical de bază în tratamentul sindromului de chirurgie lombară eşuată. În majoritatea cazurilor explorarea de rutină a rădăcinii nervoase nu este obligatorie, în special, în cazurile în care compresiunea radiculară poate fi exclusă cu ajutorul investigații de IRM cu contrast.

Bibliografie

1. Adams M.A., Hutton W.C. (1993) The mechanical function of the lumbar apophyseal joints. *Spine* 8:327–330.
2. Babar S., Saifuddin A. (2002) MRI of the post discectomy lumbar spine. *Clin Radiol* 57:969–981.
3. Biondi J., Greenberg B.J. (1990) Re decompression and fusion in failed back syndrome patients. *J Spinal Disord* 3:362–369.
4. Burton C.V., Kirkaldy-Willis W.H., Yong-Hing K., Heithoff KB (1981) Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop* 157:191–199.
5. Colemont J., Heinrich E. et al. (1991) Stabilization of the lumbosacral spine in post laminectomy syndromes, technique and 2 years results. *Acta Orthopaedica Belgica* 57(Suppl 1): 247–254.
6. Farrar J.T., Young J.P., LaMoreaux L., Werth J.L., Poole R.M. (2001) Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11 point numerical pain rating scale. *Pain* 94:149–158.
7. Fritsch E.W., Heisel J., Rupp S. (1996) The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long term results: a report of 182 operative treatments. *Spine* 21:626–633.
8. Ito M., Tando S., Kaneda K. (1993) A biomechanical definition of spinal segmental instability taking personal and disc level differences into account. *Spine* 18:2295–2304.
9. Kaigle A.M., Holm S.H., Hansson T.H. (1995) Experimental instability in the lumbar spine. *Spine* 20:421–430.
10. Kirkaldy-Willis W.H., Farfan H.F. (1982) Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop* 165:110–123.
11. Kotilainen E., Valtonen S. (1993) Clinical instability of the lumbar spine after microdiscectomy. *Acta Neurochir* 125: 120–126.
12. Nachemson A. (1985) Lumbar spine instability: a critical update and symposium summary. *Spine* 10:290–291.
13. Ricciardi J.E., Pflueger P.C., Isaza J.E., Whitecloud TS III (1995) Transpedicular fixation for the treatment of isthmic spondylo- listhesis in adults. *Spine* 20:1917–1922.
14. Schaller B (2004) Failed back surgery syndrome: the role of symptomatic segmental single-level instability after lumbar microdiscectomy. *Eur Spine J* 13(3):193–198.
15. Schofferman J., Reynolds J., Herzog R. et al. (2003) Failed back surgery etiology and diagnostic evaluation. *Spine J* 3:400–403 16.
16. Slipman C.W., Shin C.H., Patel R.K. et al. (2002) Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med* 3:200–214.
17. Sunny S.K., Christopher B.M. (1992) Revision surgery for failed back surgery syndrome. *Spine* 17(8):957–960.
18. Thomas N.B. (1994) Using computed tomography/ discography and enhanced magnetic resonance imaging to distinguish between scar tissue and recurrent lumbar disc herniation. *Spine* 19(24):2826–2832.
19. Zdeblick T.A. (1993) A prospective randomized study of lumbar fusion. *Spine* 18:983–991.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL OPERATOR AL PACIENȚILOR CU SINDROM DE EȘEC AL CHIRURGIEI LOMBARE CAUZAT DE RECIDIVA DE HERNIE DISCALĂ IPSILATERALĂ

**A. Bodiu^{1,2} – doctor în științe medicale, conferențiar universitar,
director clinica neurochirurgie,**

Inga Cușnir¹ – neurolog, secția neurochirurgie,

E. Eftodiev^{1,2} – doctor în științe medicale, conferențiar universitar, secția neurochirurgie,

¹Spitalul Clinic Republican,

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurochirurgie

e-mail: bodiu.aurel@gmail.com, tel.: 079668800

Rezumat. Scopul studiului: Analiza rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu hernii discale recurente prin aplicarea fuziunii intervertebrale transforaminale și a laminotomiei repetate cu scop de ameliorare a durerii și dizabilității. **Material și metode.** Au fost examinate datele diagnosticului și tratamentului complex al 56 de pacienți cu hernii discale lombare recurente, care au suportat anterior 1-3 intervenții chirurgicale. Pentru diagnostic și diferențiere de fibroza peridurală a fost utilizată investigația de IRM cu contrast paramagnetic (gadolinu), iar pentru identificarea instabilității segmentare a fost realizată radiografia laterală dinamică. Perioada de catameză după operația precedentă a constituit

între 1 și 3 ani după intervenția chirurgicală indice. Dinamica și gradul de expresie a durerii a fost apreciat după scala analog vizuală a durerii (AVD) în perioada postoperatorie precoce și tardivă. Reușita postoperatorie a fost apreciată folosind scala MacNab modificată. Perioada de evidență după ultima operație a fost de cel puțin un an, cu intervalul de 1-4 ani. **Rezultate.** Tratamentul chirurgical a fost eficient în majoritatea cazurilor, înregistrându-se o reducere a gradului de expresie a durerii de la 7,2 – 7,7 puncte a scalei AVD la 1,7 – 2,1 în perioada precoce și 2,2 – 2,6 în perioada tardivă (peste 1 an). Intervenția chirurgicală repetată a fost eficientă în 21 din 30 (70%) de cazuri în cadrul operațiilor de decomprimare fără fuziune și în 20 din 26 (76,9%) cazuri – în cadrul operațiilor repetate cu fuziune intervertebrală transforaminală (TLIF). **Concluzie.** Intervenția chirurgicală repetată este o opțiune viabilă pentru pacienții care au manifestări clinice de recurență discală. Investigația prin IRM cu contrast permite de a diferenția recurențele discale de fibroza epidurală. Suplimentarea discectomiei repetate și decomprimării cu fuziune intervertebrală transforaminală asigură rezultate clinice superioare, în special la pacienții cu semne clinice și radiologice de instabilitate segmentară.

Cuvinte-cheie: sindrom de eșec al chirurgiei lombare, discectomie repetată, fuziune intervertebrală transforaminală, recurență discală, laminotomie.

Summary. Diagnostic and operative treatment of recurrent lumbar disc herniation in failed back surgery syndrome

The object of study: Analysis of surgical treatment results in patients with recurrent lumbar disc herniation by transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) and repeated laminotomy and discectomy for improving of pain and disability. Material and methods: Data analysis on complex diagnosis and treatment of 56 patients with recurrent lumbar disc herniation who previously underwent 1-3 lumbar disc surgeries was performed. For diagnosis and differentiation of epidural fibrosis an MRI investigation with paramagnetic contrast substance (gadolinium) was used, and for identification of segmental instability a dynamic lateral x-ray investigation was carried out. Evolution period after the previous surgery was between 1 and 3 years after the index surgery. Pain expression degree and dynamics were assessed with the pain visual analog scale (VAS) in early and late postoperative periods. Overall postoperative success was assessed using modified MacNab scale. Follow-up recording period after the last operation was at least 1 year, ranging from 1 to 4 years. **Results:** Surgical treatment was effective in most cases, recording a reduction in pain expression level from 7.2 - 7.7 points on the VAS scale to 1.7 - 2.1 in the early period and 2.2 – 2.6 in the late period (1 year). Repeated surgery was effective in 21 of 30 (70%) cases that underwent decompression surgery without fusion and in 20 of 26 (76.9%) cases that underwent repeated surgery with transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF). **Conclusion:** Repeated surgery is a viable option for patients who have clinical manifestations of recurrent disc herniation. Investigation by MRI with contrast allows differentiating disk herniation recurrences from epidural fibrosis. Supplementing repeated discectomies and decompression with intervertebral transforaminal fusion provide superior clinical outcomes, especially in patients with clinical and radiological signs of lumbar segment instability.

Key words: failed back surgery syndrome, repeated discectomy, transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF), recurrent lumbar disc herniation, repeated laminotomy.

Резюме. Тактика хирургического лечения рецидивов грыж межпозвонковых дисков на поясничном уровне

Цель исследования. Ретроспективный анализ результатов диагностики и хирургического лечения пациентов, ранее оперированных по поводу грыж межпозвонковых дисков, изучение возможностей модифицированной ламинэктомии для устранения компрессии нервных и сосудистых структур. **Материал и методы.** Проанализированы результаты комплексной диагностики и хирургического лечения 56-ти пациентов, перенесших от 1 до 3-х повторных вмешательств по поводу дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. При проведении дифференциального диагноза с эпидуральным фиброзом использовали магнитно-резонансное исследование с применением контрастного парамагнитного вещества содержащего гадолиний, а для обнаружения сегментарной нестабильности были проведены боковые радиограммы. Повторные операции предприняты в сроки от 1 до 3 лет после исходного хирургического вмешательства. Выраженность болевого синдрома и динамику болевого синдрома изучали по ВАШ в ближайшем и отдаленном периодах. Эффективность хирургического вмешательства оценивали с использованием модифицированной шкалы МакНаба. Период послеоперационного наблюдения составил минимум 1 год (интервал 1-4 года). **Результаты.** Болевой синдром уменьшился с 7,2–7,7 балла перед операцией до 1,7–2,1 после нее; в отдаленном периоде (через 6–12 мес. после операции) в среднем составил 2,2–2,6 балла. Повторные хирургические вмешательства показали свою эффективность в 21 из 30-ти (70%) случаев при использовании декомпрессионных операций без применения спондилодеза и в 20-ти из 26-ти (76%) случаев тогда когда был применен трансфораминальный межтеловой спондилодез. **Заключение.** Повторное хирургическое вмешательство является эффективным методом для улучшения состояния пациентов с рецидивами грыж межпозвонковых дисков поясничной области. Применение межтелового трансфораминального спондилодеза в данной группе пациентов оправдано при наличии клинических и радиологических признаков сопутствующей нестабильности прооперированного сегмента. Модифицированная ламинэктомия – патогенетически обоснованное и технически адекватное вмешательство при лечении пациентов

с синдромом неудачно оперированного позвоночника в случаях рецидива и прогрессирования дегенеративно-дистрофического процесса в случае отсутствия признаков сегментарной нестабильности.

Ключевые слова: синдром неудачно оперированного позвоночника, магнитно-резонансная миелография, стеноз позвоночного канала, модифицированная ламинэктомия, трансфораминальный межтеловой спондилодез

Rata insucceselor postoperatorii în tratamentul chirurgical al herniei de disc se situează între 10-33% [3-5, 7, 11-13]. Odată cu creșterea numărului de operații a sporit și numărul de pacienți care au nevoie de intervenții chirurgicale repetate. Aceasta a dus la apariția noțiunii de "Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) – Sindrom de Eșec al Chirurgiei Lombare (SECL)", care în prezent este considerată mai mult boală aparte decât complicație postoperatorie [3-6, 12].

Cel mai numeros grup de pacienți cu SECL este reprezentat de pacienții operați pe motiv de hernie discală lombară prin intermediul abordului posterior. Cauzele apariției compresiunii neurovasculare repetate sunt multiple, iar printre ele se numără fibroza epidurală, instabilitatea segmentară, stenoza segmentară și recurențele discale. Adesea se constată o combinație acestor cauze [1, 2, 4-6, 14, 15]. Cele mai frecvente motive pentru o intervenție chirurgicală repetată sunt eroarea de nivel, recurența discală ipsilaterală sau controlaterală, decompresiuinea insuficientă, stenoza secundară prin fibroză epidurală și instabilitatea segmentului operat [2, 3, 5, 7, 11].

Cea mai frecventă manifestare a unei recurențe discale este durerea, care poate fi similară celei care a servit motiv pentru prima operație și atunci putem suspecta o recurență discală ipsilaterală la același nivel sau poate avea altă distribuție dermatomică și atunci poate fi vorba despre o hernie discală la alt nivel. Diagnosticul diferențial al unei hernii discale recurente este adesea dificil de stabilit deoarece recurența discală poate fi asociată cu manifestări neurologice caracteristice altor stări patologice: stenoza lombară, instabilitate segmentară, fibroză peridurală. Un indiciu clinic relativ al existenței unei instabilități segmentare este ameliorarea durerilor lombare atunci când pacientul poartă brâu lombar. Cele mai informative metode de diagnostic al recurențelor discale, însoțite sau nu de instabilitate segmentară, sunt reprezentate de IRM, IRM cu contrast, IRM-mielografia, CT-radiculosaculografia, radiografia dinamică laterală [1, 8].

Tactica tratamentului chirurgical este dictată de complexul de date care includ anamnezic, tabloul clinic și corelația clinico-imagistică. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care manifestă dureri lombare exprimate. În acest caz este nevoie de evaluat pacientul în vederea unei instabilități segmentare,

iar tratamentul chirurgical va include fuziunea segmentului operat.

Scopul studiului dat a fost analiza rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu hernii discale recurente prin aplicarea fuziunii intervertebrale transforaminale și a laminotomiei repetate cu scop de ameliorare a durerii și dizabilității.

Material și metode

A fost realizat examenul clinico-imagistic și au fost apreciate rezultatele tratamentului chirurgical a unui lot de 56 de pacienți diagnosticați cu hernii discale recurente ipsilaterale. Intervențiile chirurgicale primare au fost realizate în mai multe instituții medicale din țară.

În cadrul intervenției primare, la 31 de pacienți (55,4%) a fost aplicat abordul interlaminar, la 16 (28,6%) – hemilaminectomie, iar la 9 (16,1%) – laminectomie.

Pacienții au fost supuși unui examen neurologic minuțios în vederea aprecierii dinamicii semnelor neurologice comparativ cu operația primară. Modalitatea de examinare neuroimagistică de bază a fost IRM cu contrast, care a permis de a diferenția cicatricea sau fibroza peridurală de o recurență discală adevărată. La 50 de pacienți (89,3%) a fost realizată IRM – mielografia.

Utilizarea substanței de contrast a modificat substanțial algoritmul și tactica de tratament a pacienților cu insuccese postoperatorii. Datorită acestei investigații a devenit posibil de a identifica și a exclude necesitatea operației repetate pacienților cu fibroză peridurală, care tradițional manifestă cele mai slabe rezultate. În același timp, unele studii arată că reușita postoperatorie în cadrul unor recurențe ipsilaterale la același nivel, care au fost confirmate prin IRM cu contrast tinde să se apropie de reușita postoperatorie în cadrul operațiilor primare.

Procesul de formare a cicatricei peridurale durează 3-4 luni, iar organizarea definitivă are loc peste 6 luni după operație. Tot în această perioadă are loc reorganizarea internă a discului intervertebral și vindecarea inelului fibros. Țesutul cicatriceal matur este bine vascularizat de o rețea fină de capilare. Administrarea substanței de contrast duce la o sporire a concentrației ei în cicatrice și prezența unui semnal sporit în T1w. Scanarea IRM a fost realizată peste 15 minute după administrarea substanței de contrast „Magnevist” în concentrație de 0,3 mmoli/kg prin ad-

ministrarea a 7,5 ml de contrast intravenos. Intervalul de 15 minute după administrarea contrastului a fost ales din motivul că în această perioadă concentrația contrastului în cicatrice este maximală, iar în nucleul pulpos – practic absentă. În acest caz hernia de disc recurentă se manifestă ca un o zonă de hipointensitate înconjurată de o "capsulă" care captează contrastul. La rândul său nucleul pulpos începe să se contrasteze spre minutul 30 după administrarea „Magnevist”. Prezența unor sectoare înconjurate de zone cu hipersemnal este caracteristică pentru fragmente discale recurente sau restante înconjurate de țesut cicatricial.

Operația repetată a fost realizată la un interval de cel puțin 1 an după operația precedentă, cu un interval cuprins între 1 și 3 ani. Pacienții care au avut semne clinice și radiologice de instabilitate segmentară asociată cu durere în picior au fost obligatoriu evaluați în vederea unei instabilități radiologice. De asemenea, toți pacienții cu dureri lombare exprimate, însoțite de dureri în picior au fost supuși radiografiei dinamice laterale. În așa mod, au fost identificați 30 de pacienți cu hernii discale recurente fără simptome de instabilitate segmentară și 26 – cu simptome clinico-radiologice caracteristice instabilității segmentare.

Tehnica chirurgicală a fost modificată în corespundere cu schimbările care au loc în canalul spinal după o operație de disectomie. Atunci când a fost planificată decompresiunea fără fuziune, intervenția chirurgicală a fost realizată prin incizie cutanată pe linia cicatricii vechi cu detașare musculară boantă până la lamină. În cazul lipsei laminei, inciza și detașarea musculară au fost extinse ușor, spre baza laminei superioare. Abordurile repetate aproape întotdeauna sunt însoțite de rezecții osoase mai extinse, care sunt condiționate de necesitatea identificării unui segment fără cicatrice și rapoarte anatomice păstrate. Identifi-

care restanțelor de lamină se făcea la baza apofizei spinoase, mai aproape de linia medie. Cu ajutorul disectorului și ciupitorului de os Kerrison nr. 1 se realiza o delimitare inițială a marginii laminei și a sacului dural subiacent. Etapele de disecție și disectomie au fost realizate în totalitate cu ajutorul microscopului operator. După identificarea marginii laminei a fost realizată o rezecție superioară-laterală a laminei orientată oblic, prin acesta obținându-se o expoziție mai bună a spațiului discal și a unui spațiu de mobilitate mai mare pentru manevră. Acest moment este deosebit de important, mai ales, în cazul operațiilor repetate din motivul mobilității reduse din cauza fibrozei peridurale existente. Extinderea superioară-laterală a laminotomiei asociată cu foraminotomie suplimentară a permis de a obține o expoziție adecvată a herniei recurente, a rădăcinii nervoase și, a spațiului discal fără a compromite stabilitatea articulației zigapofizare. O atenție deosebită s-a atras extinderii laterale a rezecției pentru a nu depăși 50% din lățimea apofizei articulare inferioare.

Fuziunea intervertebrală transforaminală (TLIF) a fost aplicată unui lot de 26 de pacienți. Abordul transforaminal a fost realizat atât pe linia cicatricii vechi, cât și prin incizii paramediane și abord prin spațiul Wiltse. Abordul transforaminal are un șir de avantaje, care sunt deosebit de importante, mai ales, în cadrul intervențiilor chirurgicale repetate. Accesul transmuscular oferă o rută operatorie fără cicatrice și risc de leziune a durei, iar unghiul de acces către pediculul vertebral reprezintă aprx. 15 grade ceea ce este comod pentru plasarea șuruburilor transpediculare la nivelul L3-S1. În cazul în care este înregistrată prezența unei cicatrice masive peridurale, abordul transforaminal poate fi realizat începând cu partea externă a articulației zigapofizare. Acesta permite identificare

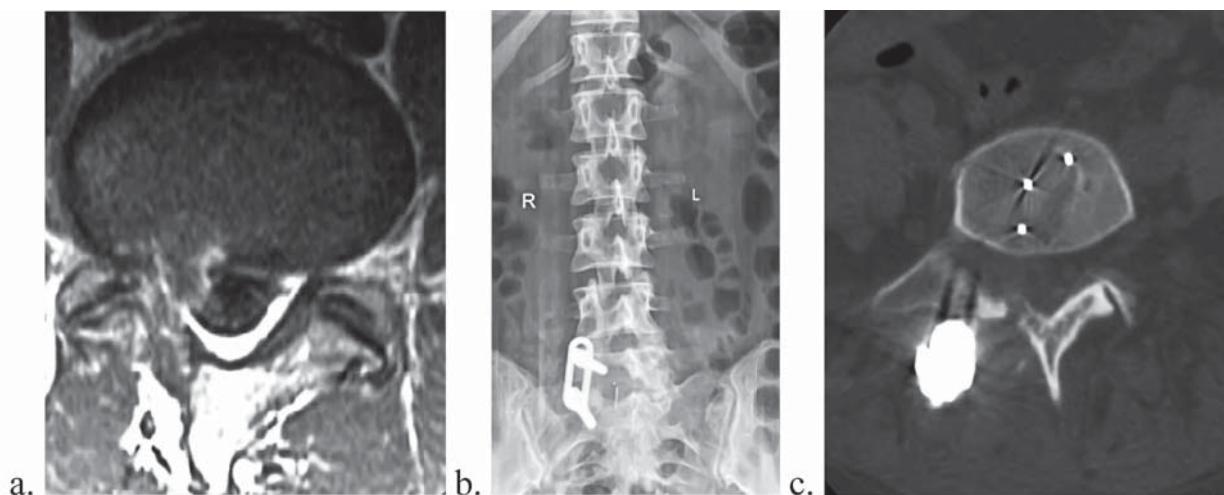


Fig. 1. Hernie de disc recurentă L5-S1 pe dreapta; a. aspect imagistic (IRM cu contrast); b. radiografie postoperatorie – TLIF unilateral cu cușcă din PEEK; c. CT postoperator, aspect axial



Fig. 2. Scala Analog – Vizuală de apreciere a Durerii

precoce a rădăcinii nervoase și protecția ei pe parcursul rezecției osoase cu scop de decomprimare. Pentru a obține o expoziție bună a spațiului discal și pentru a evita tracția, rezecția osoasă a fost realizată complet de la un pedicul la altul cu eliberarea completă a foramenului neural. La nivelul L5-S1 a fost nevoie de o rezecție inferioară a sacrului pentru a avea unghi de acces confortabil către discul L5-S1.

Discectomia era realizată numai după o decomprimare deplină și mobilizarea suficientă a rădăcinii cu scopul evitării unei avulsii a rădăcinii prinse în cicatrice. Fuziunea intervertebrală a fost realizată cu cage „banana-shape” din PEEK plasat în 1/3 anterioară a spațiului intervertebral. Cușca din PEEK, dar și spațiul intervertebral erau umplute cu material osteoinductiv EquivaBone pentru stimularea fuziunii.

Pentru fuziune a fost utilizat sistemul de stabilizare transpediculară „Legacy 5.5” (Medtronic, USA) cu șuruburi și tije. Rezultatele imagistice ale TLIF ipsilateral la un pacient cu recurență discală însoțită de instabilitate segmentară sunt prezentate în figura 1.

Pacienții au fost examinați repetat la 3, 6 și 12 luni postoperator, apoi o dată pe an. Dinamica sindromului dureros a fost apreciată utilizând scala analog vizuală a durerii (Figura 2). Reușita postoperatorie finală a fost apreciată de un examinator independent la 1-3 ani după intervenție conform scalei MacNab (tabel 1) [18]. Dizabilitatea funcțională a fost apreciată conform scalei Oswestry Disability Index (ODI) ver. 2.1. (tabel 2) [16, 17].

Rezultate și discuții

Acuzele și manifestările clinice care au dus la

Tabelul 1

Scala MacNab modificată de aprecierea rezultatelor postoperatorii

Excelent	Fără dureri importante. Fără restricții în activități. Reîntors la lucrul precedent sau nivelul precedent de activitate
Bun	Dureri ocazionale cu caracter non-radicular, dar care pot fi controlate cu remedii antiinflamatoare. Apt de muncă, dar cu anumite modificări în regimul de lucru
Moderat	Îmbunătățire funcțională modestă; în continuare inapt de muncă, prezența handicapului sau imposibilitate de a se bucura de activitățile de agrement din cauza durerilor severe intermitente
Nesatisfăcător	Semne obiective de implicare radiculară. Fără ameliorare sau o ameliorare insuficientă pentru a spori activitățile de lucru sau legate de viața socială. Necesitate de evaluare și tratament chirurgical repetat

Tabelul 2

Interpretarea scorului obținut în cadrul evaluării după scala de dizabilitate socială și profesională Oswestry

Scor obținut	Interpretare
0% - 20% Dizabilitate minimă	Pacienții pot face față tuturor activităților cotidiene obișnuite. Nu au nevoie de tratament special, doar limitări impuse la ridicarea greutăților și exerciții
21% - 40% Dizabilitate moderată	Pacienții au dificultăți sporite la mers, șezut sau poziție verticală mai îndelungată. Capacitatea de a călători sau viața socială sunt posibile, dar cu dificultăți importante. Unii pacienți nu sunt capabili să lucreze (în funcție de specificul activităților de serviciu). Îngrijirile personale, viața sexuală și somnul nu sunt afectate sever, ceea ce permite de a menține starea satisfăcătoare cu tratamente non-operatorii
41% - 60% Dizabilitate severă	Persistența durerii reprezintă problema principală în acest grup de pacienți, iar această durere afectează chiar și activitățile cotidiene elementare. Este necesară o evaluare minuțioasă pentru decizia tacticii de tratament ulterior
61% - 80% Infirm	Durerea lombară sau în picior afectează toate aspectele vieții pacientului într-un volum mare. Este nevoie de măsuri active invazive.
81% - 100%	Pacienții sunt țintiți la pat sau simulează

adresarea repetată pentru îngrijiri medicale sunt expuse în tabelul 3. Toți pacienții au avut dureri în picior de diferit grad de expresie. La o parte de pacienți durerea în picior a fost însoțită de dureri exprimate în spate. Majoritatea pacienților au avut dereglări neurologice exprimate diferit, iar 14 (25%) din pacienți au manifestat semne de sindrom de cauda equina incomplet.

Tabelul 3

Manifestările clinice ale pacienților, n (%)

Manifestări clinice	Pacienți
Dureri cronice în picior (însoțite sau nu de dureri lombare)	56 (100%)
Sindrom cauda equina	14 (25%)
Dereglări de sensibilitate	48 (85,7%)
Deficit motor	17 (30,4%)
Claudicație neurogenă	39 (69,6%)

IRM cu contrast este investigația principală care a permis de a identifica cauza deficitului neurologic în majoritatea cazurilor, mai ales, la pacienții care au fost operați anterior. Pacienților care au avut dureri lombare importante, le-a fost recomandată efectuarea radiografiilor lombare laterale dinamice.

Pe lângă hernia de disc recurentă, care a fost identificată în toate cazurile, la 10 pacienți (17,9%) recurența discală a fost însoțită de un grad înalt de fibroză peridurală, iar la alți 15 pacienți (26,8%) extruzia fragmentelor discale a avut loc pe fondalul prezenței unei stenoze de canal lombar nerezolvate operator sau recurente la nivelul operat. În așa fel, în toate cazurile a fost depistată o compresiune neuronală și un conflict discoradicular care a fost ținta manipulațiilor microchirurgicale.

Semne clinice și radiologice de instabilitate segmentară au fost depistate la 26 de pacienți. Toți acești pacienți au fost supuși tratamentului de decomprimare urmat de fuziune intervertebrală transforaminală. Din 26 de pacienți, la 20 procedura de TLIF a fost însoțită de stabilizare transpediculară bilaterală, iar la 6 – stabilizare unilaterală din partea predominării simptomelor.

Gradul de expresie a durerii a fost apreciat utilizând scala analog-vizuală a durerii. S-a constatat că eficiența ameliorării durerilor în picior și spate scade ușor în funcție de perioada postoperatorie examinată. Așa, la intervalul de 6 luni postoperator a fost înregistrată o expresie media durerii de 1,7 – 1,9 puncte după scala AVD, pe când la intervalul de 1 an și mai mult această cifră a crescut la 2,2 – 2,4 puncte.

Unul din criteriile analizate a fost perioada de suferință după operația primară. S-a constatat că pacienții care au fost operați în intervalul de 6 – 12 luni după operația primară au arătat rezultate superioare grupu-

lui de pacienți acer au avut o perioadă de suferință de 2 ani și mai mult (80,4% vs 37,5% după scala Mac-Nab) $p < 0,05$. Aceste date au primit confirmare și în cazul evaluării pacienților cu utilizarea chestionarului de apreciere a dizabilității funcționale Oswestry (ODI) (73,2% vs 21,4%) de pacienți cu dizabilitate minimă la 6-12 luni vs >24 luni după prima operație.

Datele sumare obținute arată că în linii generale, tratamentul chirurgical repetat arată un grad de reușită înaltă în cadrul recurențelor discale ipsilaterale. Această eficiență a fost ceva mai mare în cazul tratamentului prin fuziune intervertebrală transforaminală (70% vs 76,9%), fapt care se explică printr-un abord transforaminal mai larg, posibilitate de decomprimare mai bună, manipulare redusă asupra structurilor neuronale, risc de deschidere a durei redus.

Condiția principală care asigură succesul postoperator este înlăturarea tuturor factorilor de compresiune neuronală cu păstrarea maximală a integrității elementelor de suport posterioare ale coloanei vertebrale în cazul decomprimării solitare și realizarea tehnică corectă a fuziunii transforaminale în cazul operațiilor cu stabilizare. Aceste obiective au fost posibile în cazul unei examinări clinico-neurologice riguroase preoperatorii și a efectuării unor examene neuroimagistice contemporane. Tehnica chirurgicală perfectă, hemostaza minuțioasă și decomprimarea adecvată a structurilor neuronale pot asigura un rezultat clinic satisfăcător în rândul pacienților care se confruntă cu un insucces după o discectomie lombară.

Concluzii

Intervenția chirurgicală repetată pe motivul unui insucces postoperator inițial necesită o evaluare clinico-imagistică riguroasă, care să includă investigația IRM cu contrast care permite de a diferenția o recurență de hernie de disc și fibroza peridurală. Discectomia prin laminotomie superio-laterală este o măsură chirurgicală suficientă pentru cazurile de recurență de hernie de disc fără semne de instabilitate. Suplimentarea decomprimării radiculare cu fuziune intervertebrală transforaminală este argumentată fiziopatologic în cazul existenței semnelor clinice sau radioimagistice de instabilitate segmentară. Rezultatele cele mai bune, conform scărilor de evaluare Oswestry și Mac-Nab pot fi obținute în cazul intervenției chirurgicale în intervalul de până la 12 luni după operația indice.

Bibliografie

1. Akhadov T.A., Panov V.O., Eichhoff U. [Magnetic Resonance Imaging of the Spinal Cord and Spine]. Moscow, 2000. In Russian.
2. Baklanov A.N. [Diagnosis and treatment of the failed back surgery syndrome]. Summary of the Candidate of Medicine Thesis. Ufa, 2004. In Russian.

3. Gioev P.M. [Applied Anatomy and Operative Surgery of the Lumbar Spine]. St. Petersburg, 2006. In Russian.
4. Gioev P.M., Kondakov E.N. [Posterior surgical approaches for congenital and degenerative diseases of the lumbar spine]. Hir Pozvonoc. 2008;(1):40–45. In Russian.
5. Dotsenko V.V. [Revision surgeries for degenerative spine diseases]. Hir Pozvonoc. 2004; (4): 63–67. In Russian.
6. Zagorodny N.V., Abakirov M.D., Dotsenko V.V. [The role of highly informative methods of examination after surgery in the lumbar spine using titanium implants]. Proceedings of the Scientific and Practical Conference Modern Methods of Treatment in Traumatology and Orthopaedics, Ust-Elets, 2008:34–35. In Russian.
7. Zagorodny N.V., Abakirov M.D., Dotsenko V.V. [Repeated operations for lumbar spine in degenerative diseases]. Politravma. 2008;(3):29–32. In Russian.
8. Ternovay S.K. ed. [Fundamentals of Radiological Diagnosis and Treatment: National Guidance]. Moscow, 2012. In Russian.
9. Gioev P.M. [Method of surgical treatment for the spine and spinal cord disorders]. RU Patent 2154430, filed 13.08.1997, publ. 20.08.2000. In Russian.
10. Gioev P.M., Shaboldo O.P. [Method of treatment for spondylolisthesis of the lumbar spine]. RU Patent 2154432, filed 01.10.1998, publ. 20.08.2000. In Russian.
11. Popelyansky Ya Yu. [Orthopedic Neurology (Vertebroneurology)]. Moscow, 2008. In Russian.
12. Simonovich A.E., Baikalov A.A. [Surgical treatment of pain syndrome recurrence after removal of lumbar intervertebral disc hernia]. Hir Pozvonoc. 2005; (3): 87–92. In Russian.
13. Shuvaeva O.B. [Clinical polymorphism of recurrent pain syndromes after surgical intervention in compressive radiculopathy of lumbosacral level]. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2005; 105(11): 11–15. In Russian.
14. Diedrich O., Perlick L., Schmitt O. et al. Radiographic characteristics on conventional radiographs after posterior lumbar interbody fusion: comparative study between radiotranslucent and radiopaque cages. J Spinal Disord. 2001;14:522–532.
15. Elias W.J., Simmons N.E., Kaptain G.J. et al. Complications of posterior lumbar interbody fusion when using a titanium threaded cage device. J Neurosur. 2000; 93(1 Suppl):45–52.
16. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B. et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy. 1980;66:271–273.
17. Fairbank J.C., Pynsent P.B. The Oswestry Disability Index. Spine. 2000;25:2940–2952.
18. MacNab J. Backache. Baltimor, 1976.

DIVERTICULII ESOFAGIENI. MANAGEMENT CONTEMPORAN SECȚIA CHIRURGIE TORACICĂ IMSP SCR

**Alexandru Toma, Nicolae Gladun, dr. hab. în med., prof. univ., Ion Balica, dr. hab. în med.,
conf. univ., Igor Maxim, dr. în med., conf. univ., Sergiu Ungureanu, dr. în med., conf. univ.,
Teofil Iusco, Sergiu Rusu, Vladimir Sîli, Grigore Țara,
Tatiana Toma, Ion Florea,
IMSP SCR, Chirurgia Toracică
alexto2@rambler.ru, tel.069316059**

Rezumat

Autorii analizează experiența Secției Chirurgie Toracică IMSP SCR în tratamentul a 94 pacienți cu diverticuli esofagieni de diversă localizare. Sunt prezentate aspectele principale ale tehnicii chirurgicale, complicațiile (17,88%) și mortalitatea (3,19%). Experiența diverticuliectomiei videotoracoscopice cuprinde trei cazuri cu evoluție postoperatorie necomplicată.

Summary. Esophageal diverticula. The contemporary management

The authors analyze the Thoracic Surgery Department (Republican Clinical Hospital) experience in the treatment of 94 patients with esophageal diverticula with diverse location. There are presented the main aspects of surgical technique, complications (17,88%) and mortality (3,19%). Videotoracoscopic diverticulectomy experience includes three cases with uncomplicated postoperative evolution.

Резюме. Дивертикулы пищевода. Современный менеджмент

Авторы анализируют опыт Отделения Торакальной Хирургии РКБ в лечении 94 пациентов с дивертикулами пищевода различной локализации. Представлены основные аспекты хирургической техники, осложнений (17,88%) и смертности (3,19%). Опыт видеоторакопической дивертикулэктомии включает три случая с неосложненным послеоперационным течением.

Introducere

Diverticulul esofagian (DE) reprezintă o dilatare segmentară, excentrică, permanentă, sacciformă, ce interesează numai o porţiune a circumferinţei peretelui esofagian şi care comunică cu lumenul acestui organ.

În literatură se remarcă incidenţa relativ rară a diverticuliilor esofagiene, atât în cadrul patologiei tubului digestiv, în general, dar şi a patologiei esofagului, în particular. Examenul radiologic al pacienţilor cu disfagie a depistat prezenţa diverticulului Zenker în 2,3% cazuri. Prevalenţa diverticulului Zenker la 100000 populaţie este între 0,01% şi 0,11% [1], vârsta pacienţilor fiind cuprinsă între 40-60 ani. Împărtaşim experienţa clinicii în domeniul tehnicii şi tacticii chirurgicale a DE de diferită localizare, precum şi elementele managementului postoperator al acestor pacienţi.

Material şi metode

În clinica Chirurgie Toracică a SCR din totalul de 94 pacienţi (trataţi în perioada anilor 1970-2014) prezentau diverticul la nivelul esofagului cervical – 42(44.68%), mediotoracici – 27(28.72%) şi epifrenici – 25(26.60%). Vârsta pacienţilor era între 40-60 ani, categorie supusă indicaţiilor operatorii în cazul unei simptomatologii evidente (Tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienţilor după vârstă şi sex

	I grup (1970 - 1999) N= 4, b/f – 19/22	II grup (2000 - 2014) N= 53, b/f – 36/17	Total N= 94, b/f - 54/40
20-40 ani	7 (17,08%)	2 (3,72%)	9 (9,58%)
41-60 ani	25 (60,97%)	27 (51%)	52 (55,32%)
61-80 ani	9 (21,95%)	24 (45,28%)	33 (35,1%)

Indicaţia operatorie la pacienţi cu diverticul esofagian a fost stabilită pe baza analizei riguroase a datelor clinice, endoscopice, radiofuncţionale şi manometrice. Tabloul clinic evident evocat prin tiada Leger (disfagie, regurgitaţie, sialoree) a fost prezent la majoritatea pacienţilor trataţi chirurgical în clinică. Pacienţii au fost repartizaţi în 2 grupuri ce corespund cu debutul studiului 2000-2014.

I grup – 41 pacienţi trataţi în perioada anilor 1970-1999.

II grup – 53 pacienţi trataţi în perioada anilor 2000-2014.

Separarea pacienţilor în două grupuri a fost necesară pentru a evalua şi analiza comparativ ambele loturi de pacienţi, rezultatele intervenţiilor chirurgicale bazate pe îmbunătăţirea metodelor de diagnostic

actuale, a tehnicilor chirurgicale şi a performanţelor dispozitivelor folosite.

Tabelul 2

Perioadele de studiu şi localizarea diverticuliilor

Localizare \ Repartizare după grup	I grup (1970 -1999) N=41	II grup (2000-2014) N=53	Total N=94
Faringoesofagian Zenker	13 (31,7%)	29 (54,71%)	42 (44,68%)
Mediotoracic	18 (44%)	9 (16,99%)	27 (28,72%)
Epifrenic	10 (24,3%)	15 (28,3%)	25 (25,6%)

Examenul radiologic baritat de faţă şi profil este o metodă de bază a diagnosticului evidenţiind mărimea diverticulului, localizarea, prezenţa retenţiei, care de altfel pune indicaţia operatorie.

Examenul endoscopic – dificil în unele cazuri, evidenţiază obiectiv comunicarea pungii diverticulare cu lumenul esofagului, depistează leziunile inflamatorii a mucoasei.

Manometria esofagiană poate evidenţia hipertonia sfincterului esofagian superior, tulburări de motilitate esofagiană, hipertonia sfincterului esofagian inferior iar PH – metria pe 24 ore este utilă în asocierea cu boala de reflux gastroesofagian.

Discuţii

Diverticuli faringoesofagiene şi diverticuli epifrenici sunt diverticuli de pulsione provocaţi de o hiperpresiune intralumenală legată şi de tulburări motorii faringiene sau esofagiene. Diverticuli mediotoracici sunt diverticuli de tracţiune, secundari unei cicatrice retractile de adenită granulomatoasă de vecinătate. Dată fiind raritatea cauzelor ce pot determina apariţia diverticuliilor mediotoracici (tuberculoza, antracoza, histoplasmoza) actualmente se consideră că diverticuli esofagiene se datorează unei anomalii de motricitate esofagiană care trebuie bine identificată.

Histopatologia şi patogeneză variată de formare a diverticuliilor esofagiene condiţionează multitudinea de clasificări existente în literatura de specialitate. Catedra Chirurgie FEC MF USMF Nicolae Testemiţanu se conduce de clasificarea Петровский şi Ванцян (1968) [2]:

1. După momentul apariţiei:
 - a. Diverticuli congenitali
 - b. Diverticuli dobândiţi
2. După sediu:
 - a. Diverticuli cervicali
 - b. Diverticuli intratoracici
 1. Diverticuli mediotoracici
 2. Diverticuli epifrenici

3. După mecanismul de apariție:
 - a. Diverticuli de pulsione
 - b. Diverticuli de tracțiune.

Diverticulul cervical apare la nivelul de trecere a faringelui în esofag, pe peretele posterior, unde două seturi de mușchi oblici ai faringelui se unesc cu mușchiul circular al esofagului. Anatomic, fibrele oblice ale mușchiului cricofaringian formează un spațiu triunghiular delimitat superior de fibrele constrictorului faringian inferior și bilateral de fibrele oblice ale cricofaringianului. Fiind cunoscut sub numele de „scobitura faringiană”, acest loc reprezintă un spațiu slab funcțional al peretelui posterior al esofagului – punctul slab al lui Killian [3]. Această arie în repetate rânduri primește întreaga forță a bolusului alimentar care este împins în actul de deglutiție de către mușchii puternici ai faringelui către lumenul mult mai îngust al esofagului. Odată cu creșterea în dimensiuni, acest sac se extinde într-o parte sau alta, mai des spre stânga (favorizat de poziția esofagului ușor pe stânga). Din cauza spațiului mic de extindere între fasciile gâtului, acești diverticuli sunt frecvent simptomatici. Anatomia diverticulilor cervicali este studiată destul de detaliat. Kole 1956 [4] deosebește diverticuli adevărați și pseudodiverticuli. Diverticuli adevărați au pereții formați din toate straturile peretelui esofagului, iar în cazul pseudodiverticulilor mucoasa și submucoasa esofagului herniază printre straturile musculare. Mucoasa diverticulului este tapetată cu epiteliu pavimentos, frecvent sunt depistate, la examen histologic, infiltrate de celule cilindrice, mai ales, în cazul dezvoltării diverticulitei din cauza stazei alimentare. Gura de intrare a diverticulilor în acest segment cel mai des se situează pe peretele posterior al hipofaringelui, la nivelul cartilajului cricoid și are o formă ovală. Odată cu creșterea în dimensiuni corpul diverticulului se situează între peretele posterior al esofagului și fascia prevertebrală, ceea ce provoacă compresia esofagului. Creșterea ulterioară în dimensiuni a diverticulului duce la deplasarea sacului cervical pe stânga sau spre mediastinul anterior, având posibilitatea de compresie asupra organelor mediastinale.

Diverticuli mediotoracici pot apărea oriunde de-a lungul esofagului, dar mai frecvent sunt depistați de-a lungul peretelui anterior la nivelul bifurcației traheei. Pot fi unici sau multipli și frecvent sunt depistați ocazional. Ca regulă implică toate straturile peretelui esofagian datorită unei forțe de tracțiune din exterior. Majoritatea acestor diverticuli este rezultatul proceselor granulomatoase inflamatorii cronice care înconjoară structurile mediastinului, ca trahea, bronhiile și în mod special nodulii limfatici. Limfadenita tuberculoasă este considerată agentul etiologic pri-

mar. Diverticuli formați sunt conici, cu apexul orientat în afară și superior față de esofag. Colul lor lat și prezența stratului muscular în perete previne acumularea alimentelor și secrețiilor în interiorul lor. Ca dimensiuni aceștia ajung până la 3-4 cm în diametru, în schimb forma lor poate fi foarte variată.

Diverticuli epifrenici, în trecut mai rar depistați, au o incidență actuală mai înaltă, odată cu introducerea în practică a examinării cu contrast a pacienților cu acuze legate de tractul gastrointestinal superior. Etiologia este încă puțin elucidată fapt ce a favorizat expunerea mai multor teorii, precum particularitățile de dispunere a fibrelor musculare la nivelul esofagului supradiaphragmal (Mackler) [5], diverse defecte congenitale ale esofagului toracic inferior (Lahey [6], Warren [7]), teoria obstacolului organic (Effler et al. [8]) cu „explozia” esofagului mai sus de obstacol și, mai recent, teoria obstrucției funcționale (Goodman și Parnes [9], Habien [10]) ș.a. Diverticuli epifrenici se situează la distanța de 6-10 cm deasupra cardiei, mai frecvent pe peretele anterior și drept al esofagului. Forma lor de obicei este sferică, iar dimensiunile depind de „vârsta” diverticulului, variind de la 1-2 cm până la 10-15 cm în diametru.

Tabloul clinic este evocat de triada Leger – disfagie, regurgitație și sialoree. Aspectele semiologice definesc trei categorii de manifestări:

- simptome datorate perturbării progresiei bolusului alimentar;
- simptome de tranzit esofagian contracurent;
- simptome ce sugerează spasmul esofagian muscular sau esofagita.

Evoluția clinică a diverticulului este manifestată prin:

- stadiul I (punctul herniar): este mic, fără retenție alimentară;
- stadiul II: diverticulul devine sacular, situat retroesofagian împinge anterior esofagul și traheea; cu retenție alimentară;
- stadiul III-IV-V: punca diverticulară cervicală coboară până la stern sau în mediastin, are o dezvoltare asimetrică, frecvent pe dreapta. Orificiul sacului este extrem de larg, orientat pe direcția de coborâre a alimentelor, deplasând lateral gura esofagului.

O importanță deosebită au semnele indirecte, datorate complicațiilor. Astfel, disfagia cu scădere ponderală sugerează o compresie a esofagului, dispneea – a traheei, iar congestia cerebrală și facială, cefaleea – o compresie a vaselor mari mediastinale. Complicații pulmonare (bronhopneumonii, abcese pulmonare) sunt manifestarea aspirației conținutului diverticular.

Diverticuli intratoracici – mai săraci în simptomatologie, sunt frecvent asociați cu hernie hiatală sau tulburări de motilitate esofagiană, iar atunci când simp-

tomele sunt prezente, cel mai des sunt depistate și alte patologii ale tractului gastrointestinal [11]. Diverticuli mici sunt asimptomatici, cei mari se pot manifesta prin disfație, diverse semne de comprimare mediastinală, pneumopatii de aspirație sau rareori perforație.

Tratamentul de elecție în diverticulul esofagian este cel chirurgical. Momentele principale ale intervenției sunt abordul (cervicotomia, toracotomia laterală, laparotomia xifo-ombilicală) în dependență de localizare, izolarea și rezecția sacului diverticular, sutura defectului în două planuri (mucoasa/submucoasa și stratul muscular). În unele cazuri linia de sutură este acoperită cu țesuturi adiacente. Rata complicațiilor a fost de 17,88%, cu o mortalitate de 3,19% (3 cazuri).

Actualmente chirurgia diverticulului esofagian a pășit pe cale endoscopică miniinvazivă – tehnicile NOTES sau videotoracoscopică (VTS). Experiența clinicii dispune de trei cazuri de diverticulectomie prin abord VTS dreapta cu rezultat bun, la fel respectând postulatele tehnicii tradiționale – mobilizarea minuțioasă a sacului și colului vezicular cu sutura defectului în două planuri.

Concluzii

1. Experiența Secției Chirurgie Toracică IMSP SCR cuprinde 94 cazuri de diverticuli esofagieni, tratați în perioada 1970 – 2014, cu 4 – 7 cazuri operate anual.

2. Majoritatea pacienților (94%) sunt simptomatici, simptomele fiind cauzate de complicațiile diverticulilor.

3. Tratamentul chirurgical este metoda optimală, intervențiile fiind efectuate prin tehnica chirurgicală și prin VTS, frecvența complicațiilor fiind de 17,88% iar mortalității de 3,19%.

Bibliografie

1. Петровский Б., Ванцян Э. Дивертикулы пищевода, М., 1968, стр. 37-51.
2. Петровский Б., Ванцян Э. Дивертикулы пищевода, М., 1968, стр. 57-66.
3. Killian G. Ober den Mund der Speiseruhre. Z Ohrenheilk K Luftw, 1908; 55:1±41.
4. Köhle W. Die chirurgie des Speiseröhrendivertikel. Stuttgart, 1956.
5. Mackler, S. A. Spontaneous rupture of the esophagus: An experimental and clinical study. Surg. Gynec. Obstet. 95:345, 1952.
6. Lahey, F. H., and Warren, K. W. Esophageal diverticula. Surg. Gynec. Obstet. 98:1, 1954.
7. Warren, K. W. Pharyngo-esophageal diverticulum. Amer. J. Surg. 93: 205, 1957.
8. Effler, D. B., Barr, D., and Groves, L. K. Epiphrenic diverticulum of the esophagus: Surgical treatment. Arch. Surg. (Chicago) 79: 115, 1959.
9. Goodman, H. I., and Parnes, I. H. Epiphrenic diverticula of the esophagus. J. Thorac. Cardio. Surg. 23:145, 1952.
10. Habein, H. C., Moersch, H. J., and Kirklin, J. W. Diverticula of the lower part of the esophagus. Arch. Intern. Med. 97:768, 1956.
11. Constantinoiu S. Tratamentul chirurgical al diverticulului Zenker, Chirurgia (2011) 106: 631-638, Nr. 5, Septembrie – Octombrie, 631-638.

ESOFAGUL BARRETT – MANAGEMENTUL CONTEMPORAN

Sergiu Ungureanu, dr. în med., conferențiar universitar, IMSP SCR, Catedra FEC MF

Rezumat

În țările occidentale unde prevalența adenocarcinomului esofagian și de joncțiune esogastrică a crescut dramatic, Esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagian reprezintă o problemă de sănătate publică de mare actualitate. Aproximativ 2% din pacienții supuși examenului endoscopic cu biopsia mucoasei esofagiane și, cca 10% din cei biopsiați în cadrul protocolului de investigație pentru boala de reflux gastroesofagian (BRGE) sunt diagnosticați cu metaplazie de tip Barrett. Se estimează că riscul de apariție a cancerului esofagian la pacienții cu metaplazie de tip Barrett este de 30–40 de ori mai crescut decât în populația generală. **Material și metode:** Studiul a fost axat pe analiza materialelor de observație clinică, a examenelor paraclinice efectuate, a rezultatelor tratamentului într-un lot de 58 de bolnavi cu diferite forme de Esofag Barrett tratați în clinică pe parcursul anilor 1995-2014. **Concluzii:** Rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului multimodal al pacienților cu EB sunt controlabile și comparabile și este evidentă necesitatea includerii precoce a metodelor de tratament endoscopic și laparoscopic al BRGE. Intervențiile chirurgicale antireflux efectuate precoce au demonstrat că riscul de neoplazie se reduce sau chiar dispare și se observă regresia modificărilor histologice asociate EB.

Cuvinte-cheie: esofagul Barrett, metaplazia, brge, displazia

Summary. Contemporary management of Barrett's esophagus

Introduction. Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus represent an actual problem for popula-

tion health in Oriental Countries. The rate of adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction has been increased in recent years. Approximately 2% of patients undergoing esophageal 's endoscopy with biopsy, and about 10% of those biopsied according to investigation protocol for gastroesophageal reflux disease (GERD) are diagnosed with metaplasia Barrett type. It is estimated that the risk of esophageal cancer in patients with Barrett's metaplasia type is 30-40 times higher than in the general population. Material and methods: The study was focused on the analysis of case reports, laboratory examinations performed, the results of treatment in a group of 58 patients with different forms of Barrett's esophagus treated in the clinic during the years 1995-2014. Conclusions: Immediate and late results of multimodal treatment of patients with EB are comparable and controllable. The early including of endoscopic and laparoscopic methods of GERD treatment is necessary. Early performed antireflux surgery has shown that the risk of neoplasia is reduced or even disappears and observed regression of associated EB histological changes.

Key words: Barrett's esophagus, metaplasia, gerd, displasia

Резюме. Современный подход в лечении пищевода Барретта

Введение. Пищевод Барретта и аденокарцинома является проблемой здравоохранения и представляет большой интерес в западных странах, где частота заболеваемости аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочно соединения резко увеличилась. Примерно у 2% пациентов, перенесших фиброэзофагоскопию с биопсией, и около 10% из больных подвергшихся биопсии согласно протоколу исследования для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обнаружена метаплазия типа Barrett. Считается, что риск развития рака пищевода у пациентов с пищеводом Барретта в 30-40 раз выше. **Материал и методы:** Исследование было сосредоточено на анализе материалов клинического наблюдения, на лабораторных исследованиях и результатах лечения в группе из 58 пациентов с различными типами пищевода Барретта находившихся в клинике с 1995 по 2014. **Выводы:** Ранние и отдаленные результаты комплексного лечения больных с EB сопоставимы и контролируемы. Очевидна необходимость включения своевременных эндоскопического и лапароскопического методов лечения ГЭРБ. Ранние антирефлюксные операции показали, что риск развития рака пищевода уменьшается или даже исчезает, и наблюдается регрессия гистологических изменений характерных для EB.

Ключевые слова: пищевод Барретта, метаплазия, гэрб, дисплазия

Introducere

Esofagul Barrett (EB) definește situația patologică, de regulă o condiție dobândită, în care epiteliul pavimentos normal al esofagului este înlocuit cu epiteliu columnar unistratificat, ca răspuns la injuria determinată de refluxul conținutului gastric în esofag în cadrul Bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Creșterea incidenței adenocarcinomului esofagogastric a atras interesul practicienilor din diverse specialități referitor la EB. Una din problemele mult discutate actualmente referitor a EB este dacă prezența celulelor caliciforme (goblet cells) la nivelul joncțiunii esogastrice reprezintă cel mai precoce semn pentru identificarea EB și legatura acestui tip de epiteliu cu cancerul esofagian.

Definiția acestei entități a evoluat în ultimele 2-3 decenii de la esofag în întregime cu metaplazie intestinală, la metaplazie întinsă pe cel puțin 3 cm deasupra joncțiunii esofagogastrice. Actualmente, este acceptată definiția, conform căreia esofagul Barrett reprezintă *înlocuirea epiteliului esofagian pe orice lungime care poate fi recunoscută prin endoscopie și demonstrarea metaplaziei de tip intestinal, prin examen histopatologic*. Această definiție subliniază 2 aspecte și, anume: un aspect fiziopatologic, reprezentat de determinismul refluxului gastroesofagian sever și persistent, acid sau mixt și, un aspect morfopatologic, adică necesitatea demonstrării metaplaziei epite-

liului pavimentos normal. EB este uzual recunoscut prin aspectul tipic la explorarea endoscopică, când un segment de mucoasă de culoare roz-roșu aprins apare deasupra joncțiunii esofagogastrice (JEG), înlocuind mucoasa esofagului inferior de culoare roz palidă. Linia de demarcație între cele două tipuri de epiteliu poate fi relativ regulată, însă mai frecvent apare neregulată, cu prelungiri în formă de flacără ale epiteliului de metaplazie

Introducerea pe scară largă a endoscopiei ne permite să afirmăm că EB este o constatare relativ frecventă apărând până la 2% din totalul esofagoscopiilor și până la 10-20% din endoscopiile realizate la pacienții cu simptome ale BRGE [7]. Cel de-al doilea motiv al importanței preocupărilor de EB este potențialul său malign evident, fiind încadrat în rândul leziunilor premaligne, iar riscul ca un pacient purtător al metaplaziei intestinale să dezvolte adenocarcinom esofagian este de 125 de ori mai mare decât la populația generală [4]. În plus, adenocarcinomul esofagian este o afecțiune cu prognostic sumbru, supraviețuirea la cinci ani fiind de sub 15% în cazul tumorilor complet rezecabile [12]. Aceste considerente constituie laitmotivul studiului nostru ce reprezintă doar o parte a unui studiu mult mai larg ce vizează întreg spectrul patologiilor nononcologice ale JEG.

Material și metode de cercetare

Articolul a fost realizat în cadrul Catedrei de Chi-

rurgie, Facultatea de Educație Continuă a Medicilor, a Universității de Stat de Medicină și Farmacie, „Nicolae Testemițanu” (Secțiilor Chirurgie Generală și Toracică, IMSP SCR). Studiul a fost axat pe analiza materialelor de observație clinică, a examenelor paraclinice efectuate, a rezultatelor tratamentului într-un lot de 62 de bolnavi cu diferite forme de Esofag Barrett tratați în clinică pe parcursul anilor 1995-2014.

Lucrarea reprezintă un studiu clinic prospectiv și retrospectiv, care prin metoda analitică a avut drept domeniu de cercetare evaluarea particularităților de evoluție clinică, de diagnostic și tratament a pacienților cu Esofag Barrett. Cercetarea a fost efectuată în baza unui protocol de examinare a bolnavilor, care au corespuns criteriilor de includere în lotul de studiu a pacienților cu Esofag Barrett.

Rezultatele obținute

În Clinica Chirurgie FEC MF timp de aproape 20 de ani (1995-2014) s-au aflat la tratament specializat 374 de pacienți cu BRGE. Prin diagnostic endoscopic și histologic la 62 de pacienți a fost confirmat Esofagul Barrett. Corelarea vârstă/sex a fost următoare: B/F: 45/17. Limite de vârstă 22-73 de ani, predominant 40-60 ani – 37 pacienți. Esofag Barrett segment scurt (EBSS) (<3 cm) endoscopic confirmat la 53 pacienți și Esofag Barrett segment lung (EBSL) (>3 cm) la 9 pacienți.

Din aceste 62 de cazuri la 32 examenul histopatologic a evidențiat tipul 1 de EB (metaplazie gastrică), iar la 30 de pacienți – tipul 2 (metaplazie intestinală). Remarcabil a fost faptul că diferite grade de displazie au fost depistate la 16 pacienți cu metaplazie intestinală, dintre care la 12 pacienți displazia a avut un grad scăzut de atipie (LGD) și doar la 4 s-a evidențiat grad înalt de atipie (HGD).

Metodele de investigație utilizate au fost:

- FGDS+tehnica (NBI) + biopsie.
- Examen histopatologic.
- Radiografia baritata esogastroduodenala.
- Tomografia computerizată a abdomenului.
- Scintigrafia esofagului.
- pH –metria esofagiană 24 ore.
- Manometrie esofagiană.

În clinică a fost implementat și utilizat următorul algoritm de diagnostic și tratament al pacienților cu esofag Barrett.

Așa dar majoritatea pacienților s-au prezentat în clinica chirurgicală cu diagnosticul de BRGE având cu un recul al maladiei de cele mai multe ori ce depășea 3 ani. Dar au fost și pacienți care au fost depistați la un examen endoscopic de rutină efectuat pentru alte patologii (polipoză gastrică preexistentă, diverticul duodenal sau ulcer gastroduodenal).

Examenul endoscopic clasic asociat cu magnificație sau NBI a permis, începând cu anul 2009, depistarea mai frecventă a zonelor de metaplazie și ceea ce este mai important poate, a evidențiat mai bine zonele suspecte la displazie ce a ridicat gradul de sensibilitate și veridicitate a metodei până la 75%. Esofagoscopia a fost completată întotdeauna cu biopsia din zonele suspecte ale JEG conform protocolului de prelevare a biopsiilor în esofagul Barrett. Astfel încât, cele două metode de examinare au constituit pilonii de bază în stabilirea diagnosticului de esofag Barrett. Numărul pacienților suspecți endoscopic la EB a fost mult mai mare decât numărul confirmărilor histopatologice. Îmbucurător este faptul că gradul de sensibilitate și veridicitate a ambelor metode a crescut de la an la an. Deasemenea este important să menționăm ca un rol deosebit în această ordine de idei îl

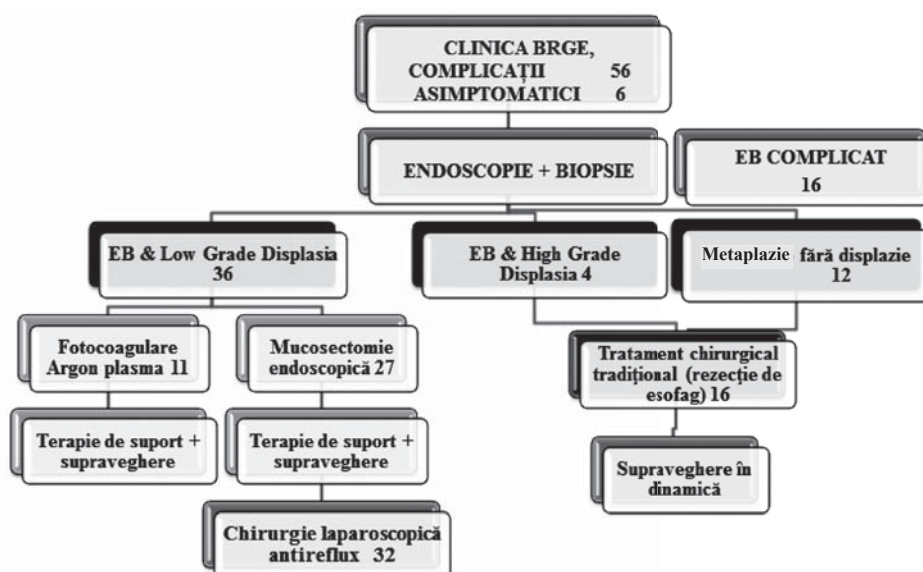


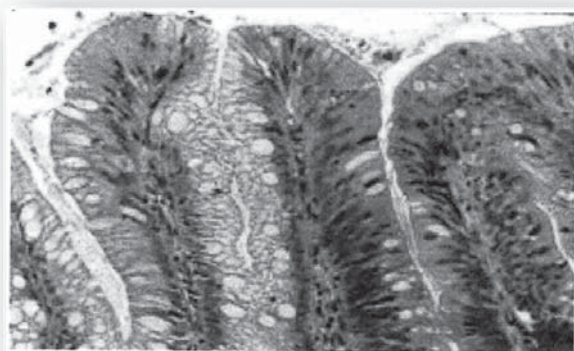
Fig. 1. Algoritm de diagnostic și tratament al EB

are experiența medicilor (endoscopist și histopatolog) antrenată în examinarea pacienților cu EB.

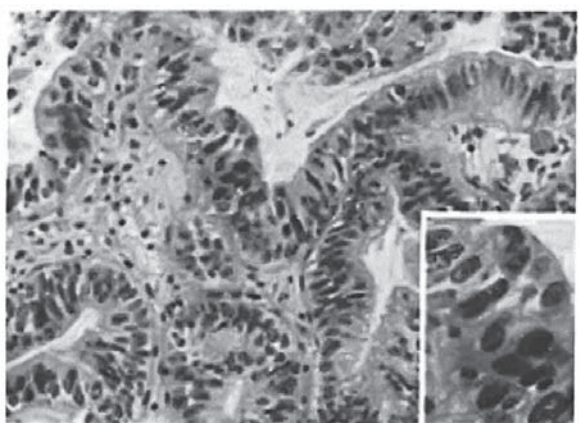
În conformitate cu rezultatele examenului histologic toți pacienții cu EB au fost devizați în următoarele categorii:



a) EB cu sectoare de metaplazie fără atipie celulară 36 cazuri (58,06%)



b) EB cu sectoare de metaplazie și grad scăzut de atipie celulară (LGD) 12 cazuri (19,35%)



c) Sectoare de metaplazie și grad înalt de atipie celulară 4 cazuri (6,45%) (HGD)

O categorie aparte a constituit-o 16 (25,8%) pacienți care au fost spitalizați din start cu complicații evolutive ale EB cum ar fi: ulcerul Barrett, stenoză sau adenocarcinomul de JEG care de altfel au fost direcționați către chirurgia deschisă.

Așa dar, în conformitate cu algoritmul menționat mai sus tratamentul pacienților cu EB a fost multimodal și a fost constituit atât din tratament medical direcționat spre tratamentul BRGE, cât și prin diferite metode de tratament chirurgical: endoscopic, laparoscopic dar și clasic deschis.

Este important de menționat că numărul intervențiilor minimal invazive (endoscopice, laparoscopice) este mult mai impunător - 44 (70, 9%).

La 36 de pacienți cu metaplazie fără displazie s-au efectuat intervenții chirurgicale laparoscopice antireflux: 22 de operații tip Hill-Dor, 11 intervenții tip Hill-Nissen-Rossetti, iar în 3 cazuri a fost utilizat procedeul Hill-Toupet. În același rând la 9 pacienți din această categorie, datorită modificărilor sugestive pentru displazie, s-au efectuat rezecții sectorale de mucoasă.

În lotul pacienților cu metaplazie cu grad scăzut de displazie (12 cazuri) s-au efectuat 12 intervenții cu rezecția sectorală a mucoasei esofagului, iar în formele difuze extinse s-a asociat și tratament local cu Argon plasmă sau lazeroterapie. Practic toți pacienții acestei grupe au suportat intervenții chirurgicale laparoscopice antireflux. Astfel, 48 (77,4%) 62 de pacienți au suportat intervenții antireflux.

În 16 cazuri s-a recurs la rezecția esofagului și substituția lui cu intestin subțire sau colon. Motivul pledării pentru intervențiile chirurgicale radicale resective cu plastia ulterioară a esofagului a fost determinat de displazia cu gradul înalt de atipie celulară - 4 cazuri. În 2 cazuri de EB s-a depistat adenocarcinom joncțional, deasemenea, pe fondalul displaziei severe, iar în 10 cazuri complicațiile severe ale EB ca ulcerul sau stenoza JEG.

Postoperator au decedat 2 pacienți, astfel, letalitate postoperatorie constituind 3,22%. Cauza nemijlocită a deceselor a fost determinată de dehiscența suturilor anastomozei complicată cu procese septico-purulente mediastinale și pleuro-pulmonare.

Discuții

Descris pentru prima dată în anul 1950, astăzi esofagul Barrett este caracterizat ca o stare precancerasă, care se dezvoltă ca un rezultat al bolii de reflux gastroesofagian. Refluarea acidă sau non-acidă într-o manieră repetitivă transformă epiteliul scuamos esofagian în epitelu cilindric caracteristic stomacului și intestinului ce este mai rezistent agresiunii clorhidropeptice - având o localizare variabilă circumferențială, prelungire în flacăra liniei Z, insule metaplazice sau combinații.

Apare la mai mult de 45% dintre pacienții cu afecțiuni gastroesofagiene cronice de reflux. Cu cât este mai agresivă boala de reflux gastroesofagian, cu

atât prognosticul incidenței esofagului Barrett este mai mare [13].

Etiopatogeneza EB nu este pe deplin cunoscută. Se acceptă relația sa cu RGE sever și de lungă durată, deși refluxul prelungit estimat prin pH-metrie Holter, incompetența SEI și alterarea clearance-ului esofagian sunt prezente și la pacienții cu esofagită severă dar fără EB, ceea ce sugerează că există și alți factori implicați în geneza metaplaziei. În acest sens spectrofotometria materialului refluat arată că șansa de apariție a EB este mult crescută în prezența refluxului alcalin și mixt de unde și incidența crescută la vagotomizați și la cei cu gastrectomie și reconstrucție Billroth II [7].

Din punct de vedere histologic, se pot evidenția trei tipuri de metaplazii:

- Joncțional (celule mucosecretante cu polul închis).
- Fundic (celule principale și parietale).
- Intestinal (columnar cu celule caliciforme, de tip absorbant).

Primul este identic cu mucoasa de la nivelul cardiei sau al fundusului gastric, compus din celule mucoase de suprafață, de tip foveolar. Dedesubtul acestora se găsesc glande mucoase de tip cardial sau acidsecretante. Cel de-al treilea este reprezentat de metaplazia intestinală incompletă și se referă la un tip distinctiv, specializat (Chandrasoma) [1]. Metaplazia intestinală completă, însoțită de celule Paneth și celule de tipul enterocitelor, reprezintă o combinație neobișnuită pentru esofagul Barrett.

Este importantă nu numai prezența metaplaziei gastrice sau intestinale la nivelul esofagului, dar și extinderea circumferențială sau pe lungimea mucoasei esofagului. Astfel, când această răspândire se limitează sub 3 cm este vorba de **EB segment scurt (EBSS)**, în situația, când extinderea depășește 3 cm – **EB segment lung (EBSL)** care are un potențial de malignitate mult mai mare, adeseori fiind însoțită de displazie cu grad înalt de atipie celulară.

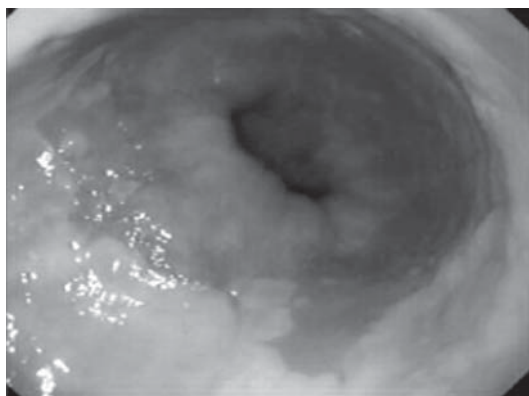


Fig. 2. FEGDS – esofagul Barrett

În cazurile avansate, depășite epitelul cilindric poate atinge mijlocul esofagului sau mai sus. Macroscopic mucoasa esofagiană distală poate fi acoperită difuz de un epitelu cilindric, fie cu limita superioară regulată, fie neregulată asimetrică, la nivelul căreia se constată insule de țesut malpighian Fig. 2,3. Anume lungimea segmentului de metaplazie a stat la baza clasificării Praga a EB.

Zonele de metaplazie sunt frecvent sediul leziunilor displazice, displazia poate fi de grad scăzut sau de grad înalt. Această ultimă variantă afectează aproximativ 90% din cazuri de mucoasă de tip metaplazic specializat. Displazia severă este asociată în mod constant cu AE. Cercetările efectuate pe piesele de rezecție pentru adenocarcinom, arată legătura directă între metaplazia intestinală, displazie și adenocarcinom. De aceea EB este considerat – leziune precanceroasă.

Apariția adenocarcinomului reprezintă complicația cea mai redutabilă a esofagului Barrett. Prin studii histopatologice s-a demonstrat că adenocarcinomul primitiv se dezvoltă numai în prezența esofagului Barrett [4]. În evoluția sa, pe lângă transformarea malignă, pot să apară complicații ce impun un tratament de urgență: ulcere hemoragice, ulcer Barrett, perforația, stenoză esofagiană.

Esofagul Barrett nu determină simptome specifice. Simptomele sunt mai degrabă cele ale BRGE. Majoritatea pacienților au un istoric îndelungat de simptome de reflux manifestate prin: pirozis, odinofagie, disfagie datorată tulburărilor de motilitate, regurgitare, sialoree. Paradoxal, 25% dintre pacienți sunt complet asimptomatici până la instalarea complicațiilor sau acuză simptome minime de RGE, sugerând o sensibilitate scăzută la acid al epitelului Barrett. De fapt, peste 90% din persoanele populației generale care au EB nu solicită consult medical rămânând nediatectificați [12].

Conform circumstanțelor anatomice în care se află esofagul, metodologia clasică de investigație, ce

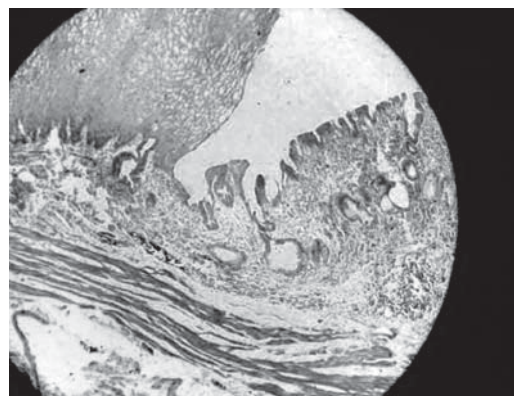


Fig. 3. Micropreparat – metaplazia columnară (esofagul Barrett)

include inspecția, palpația, percuția sau ascultația, deține un rol neînsemnat pentru explorarea esofagului. Astfel, pentru definitivarea unui diagnostic prezumtiv corelat cu semnele și simptomele care se reunesc sub tabloul clinic de EB, e necesar de a recurge la următoarele mijloace de explorare a esofagului:

Examenul radiologic

Examenul endoscopic

Esofagoscopia

Endoscopia cu fluorescență

Endoscopia cu magnificație

Endoscopia combinată cu spectroscopie Raman

Tomografia prin coerență optică

Măsurarea clearance-ului esofagian

Manometria esofagiană

Testul Bernstein

Scintigrafia esofagiană și scanare SPECT

Aspirația conținutului esofagian și pH-metria esofagiană

Combinarea pH-metriei esofagiene cu monitorizarea multicanalară a impedanței intraluminală.

Minimum necesar în screeningul EB se bazează pe examenul radiologic și cel endoscopic cu biopsie:

Examenul radiologic cu substanță de contrast constată tulburări de motilitate esofagiană (contractii terțiare), precum și existența de stenoze, ulceratii, esofagită severă, hernii axiale și insuficiența SEI.

Endoscopia este examenul care stabilește diagnosticul cert de EB. Zonele de metaplazie apar de culoare roz-roșie, contrastând cu epiteliul scuamos care este cenușiu. Pentru un diagnostic precoce și excluderea displaziei, sunt necesare biopsii multiple. I.S.D.E. recomandă efectuarea de biopsii în cele patru cadrane, la distanță de maxim 2 cm una de alta [3]. Creșterea acurateții biopsiei endoscopice se poate realiza prin aplicarea unui colorant care evidențiază epiteliul anormal facilitând diagnosticul. Această metodă scade numărul biopsiilor pe pacient și reduce costul în raport cu biopsiile multiple.

Ultimele noutăți în diagnostica EB se bazează pe examenul imunohistochimic și molecular. Imunohistochimia mucinelor, studiul anomaliilor ciclului celular, ca și modificările genetice pot constitui metode de urmărire a progresiei displaziei [2].

În ultimul deceniu, pentru tratarea EB, există 2 opțiuni majore: tratamentul medical vs cel chirurgical. Tratamentul medical se bazează pe asocierea IPP cu medicația prokinetică. Această asociere scade drastic secreția acidă, volumul refluxului și crește evacuarea gastrică. Într-o oarecare măsură, în ciuda tratamentului persistă totuși un reflux acid sau mixt. În comparație, tratamentul chirurgical este reprezentat în cele mai multe cazuri de procedeele antireflux,

practicat pe cale laparoscopică, cu scopul de a restabili competența SEI.

După introducerea IPP, s-a observat că măsurile de regim igienico-dietetic precum: decubitul cu extremitatea cefalică ridicată, regim hipolipidic, renunțarea la fumat, cafea, alcool, evitarea clinostatismului postprandial au devenit mai puțin importante. Inhibiția pompei de protoni și scăderea secreției acide reprezintă, la ora actuală, cea mai eficientă soluție pentru tratamentul medical al esofagitei de reflux și este eficient chiar și în cazul ineficienței antagoniștilor de receptori H₂. Există, totuși, un studiu care contrazice acest fapt [8]. După 12 luni de tratament cu lansoprazol, 30 mg/zi, o treime dintre pacienți au rămas simptomatici și, doar 52% din pacienții cu esofagită de grad III-IV au rămas vindecate.

Unii autori au subliniat faptul că tratarea refluxului cu omeprazol la pacienții care asociază și infecție cu *Helicobacter pylori*, crește riscul de gastrită atrofică. În schimb pacienții tratați chirurgical nu au acest risc. În consecință, se sugerează că înaintea inițierii unui tratament IPP este necesară eradicarea infecției cu *H.pylori* [14].

În fine, tratamentul cu IPP reduce aciditatea din reflux, astfel că esofagul va fi supus unui reflux alcalin mai puțin simptomatic, însă la fel de agresiv. Practic, leziunile evoluează „sub protecția” unei remisii a simptomatologiei. De aceea, pacienții la care s-a inițiat un tratament medicamentos trebuie supravegheați în continuare prin pH-metrie continuă 24 ore, manometrie și endoscopie.

Tratamentul chirurgical al EB este identic cu cel aplicat pentru BRGE și esofagita de reflux exceptând displazia severă, când este indicată esofagectomia. Operația antireflux reface competența SEI, crește evacuarea gastrică, îmbunătățește clearance-ul esofagian și anulează RGE. Dintre numeroasele procedee chirurgicale, cel mai frecvent utilizat este procedeul Nissen sau floppy Nissen, aplicabil atât prin chirurgie clasică, cât și prin chirurgie laparoscopică. Rezultatele chirurgiei antireflux în tratamentul EB și a complicațiilor lui sunt excelente și în general mai bune decât terapia medicamentoasă modernă. O analiză a peste 900 de FP Nissen, practicate de 9 autori, începând cu 1991 a găsit o mortalitate sub 0,1% și o morbiditate între 6% și 25% [5]. Complicațiile au fost: pneumotorax (1,7%), boala tromboembolică (0,8%) și disfagia (8%). Cea mai scurtă spitalizare: 2 zile, revenirea la locul de muncă cea mai rapidă: 14 zile. Aceste rezultate s-au dovedit foarte promițătoare și au dus la extinderea rapidă a indicației chirurgiei laparoscopice în tratamentul BRGE și EB.

Cercetările au arătat că, pe termen lung, rezultatele tratamentului chirurgical sunt mai bune decât

cele ale tratamentului medicamentos [6,11,9]. Simptomatologia, esofagită și refluxul acid sunt mai bine corectate prin chirurgie. Ameliorarea stenozei și vindecarea ulcerului s-au produs la toți pacienții, care au fost supuși procedurilor chirurgicale antireflux, ceea ce nu s-a obținut prin tratament medicamentos [6]. Studiile efectuate randomizat, incluzând în tratament chiar doze mari de IPP, au confirmat că tratamentul chirurgical are rezultate mai bune, în ce privește controlul simptomelor și ameliorarea complicațiilor: strictura și ulcerația [11]. Totuși, lipsa certitudinii că intervenția chirurgicală sau tratamentul medical pot opri apariția displaziei și a carcinomului a dus la direcționarea eforturilor către rezecția mucoasei de tip Barrett prin diverse tehnici mecanice, chimice, termice sau cu ultrasunete. Fotocoagularea laser și terapia fotodinamică s-au bucurat de un succes aparent. Zonele rezecate prin laser sau ablație chimică se vindecă cu apariția epitelului de tip scuamos. Din nefericire, rezecția incompletă necesită intervenții repetate, iar apariția stricturilor în procesul de vindecare reprezintă o complicație cvasiconstantă. Aceste metode sunt recomandate în cazul pacienților, care au contraindicații la intervenția chirurgicală. Recent, în chirurgie a apărut o nouă modalitate de secționare, coagulare și diseecție a țesuturilor, folosind energia ultrasunetelor. Disectorul cu ultrasunete poate fi reglat la o energie optimă, pentru a permite rezecarea numai a epitelului superficial până la tunică *muscularis mucosae*. Teoretic, s-ar rezeca astfel numai mucoasa de tip Barrett, fără să se producă leziuni profunde, evitând astfel formarea stricturilor esofagiene. Abordul se face prin gastrostomie endoscopică percutanată standard. Astfel, este posibilă rezecția totală a mucoasei, cu aspirarea țesutului rezultat și efectuarea unor examene citologice ulterioare. Vindecarea se realizează prin înlocuire cu țesut scuamos, fără apariția stricturilor.

Generalizând, în comparație, prin analiza materialului propriu putem afirma că în perioada anilor 1995-2014, în clinică, a fost introdus algoritmul de diagnostic și tratament precum și implementarea pe scară largă a metodelor de tratament miniinvasive endoscopice și laparoscopice. Rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului multimodal al pacienților cu EB sunt controlabile și comparabile și este evidentă necesitatea includerii precoce a metodelor de tratament endoscopic și laparoscopic al BRGE.

Concluzii

1. Incidența adenocarcinomului esofagian este în creștere în țările dezvoltate, iar esofagul Barrett este considerat ca leziune precursoră pentru acest tip de cancer. Metaplazia de tip Barrett este consecința refluxului gastroesofagian cronic și constituie un risc relativ crescut de evoluție spre adenocarcinom esofagian.

2. Diagnosticul EB se bazează pe colaborarea strânsă-profesională între endoscopist și morfopatolog. Monitorizarea pacienților depistați cu EB e necesar să se efectueze după un program bine stabilit și respectând un protocol strict de prelevare a biopsiilor: în cele 4 cadrane și la fiecare 2 cm de esofag afectat.

3. Intervențiile chirurgicale antireflux efectuate precoce au demonstrat că riscul de neoplazie se reduce sau chiar dispare și se observă regresia modificărilor histologice asociate EB.

4. Lipsa certitudinii că intervenția chirurgicală sau tratamentul medical opresc apariția displaziei și a carcinomului a dus la direcționarea eforturilor către rezecția mucoasei de tip Barrett prin diverse tehnici chimice, termice sau cu ultrasunete.

Abrevieri:

EB – esofag Barrett, AE – adenocarcinom esofagian, BRGE – boala de reflux gastroesofagian, RGE – reflux gastroesofagian, SEI – sfincterul esofagian inferior, IPP – inhibitori a pompei de protoni, IMSP SCR – Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Republican, Chișinău.

Bibliografie

1. Chandrosoma P.T. Diagnostic Atlas of Gastroesophageal Reflux Disease. A new histology-based method. Elsevier 2007, pag. 92.
2. D. Horșia, Z. Popovici, Aspecte generale histopatologice și imunohistochimice în esofagul Barrett, AMT, vol II, nr. 1, 2012, pag. 51.
3. I.S.D.E. – Societatea Internațională a Bolilor Esofagiene.
4. M. Sikkema, Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus – a systematic review and meta-analysis.
5. McKenzie D. și colab. - The impact of omeprazole and laparoscopy upon hiatal hernia and reflux esophagitis. J Am Coll Surg, 183:413-418, 1999.
6. McEntee G.P. și colab. An evaluation of surgical and medical treatment of Barrett's esophagus. Gullet, 1:169- 172, 1998.
7. Săraci G. Aspecte actuale, conceptuale și experimentale în esofagul Barrett și boala de reflux gastroesofagian, Editura Cluj-Napoca Star, 2011, ISBN, 978-973-647-800-0 (pagina 244).
8. Sontang S.J. și colab. - Lansoprazole prevents recurrence of erosive reflux esophagitis previously resistant to H2-RA therapy. Am J Gastroenterol, 91:1758, 1996.
9. Spechler S.J. and the Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group - Comparison of medical and surgical therapy complicated gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med, 326:786-792, 1997.
10. Topart P. și colab. - long-term effects of total fundoplication on the myotomized esophagus. Ann Thorac Surg, 54:1046-1052, 1992.

11. Ortiz A. și colab. - conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: Long term results of a prospective study. *Br J Surg*, 83:1026-1032, 1996.
12. Van Soest E.M., Dieleman J.P., Siersema P.D., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005, 54 pag.
13. Westoff B., Brotze S., Weston A. et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERB. *Gastrointest Endosc* 2005, pag 226-231.
14. Williamson W.A. și colab. - Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa see comments. *Ann Thorac Surg*, 49:537-541, 1990; discussion 541-542.
15. Wessex Institute - Report to the Development and Evaluation Committee No.102 Surveillance of Barrett's Oesophagus. September 1999.

TRATAMENTUL HERNIILOR INGHINALE PRINTR-UN SINGUR PORT PRIN METODA LAPAROSCOPICĂ TOTAL EXTRAPERITONEALĂ (LESS-TEP SINGLE PORT)

Nicolae Gladun, dr. hab. în med., profesor universitar, șef Catedra FECMF, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Sergiu Ungureanu, dr. în med., conferențiar universitar, Alexei Vascan, medic chirurg SCR, Serghei Grati, dr. în med., medic chirurg urgență SCR

e-mail: dr.grati@gmail.com, tel: +37360013396

Rezumat

În acest studiu argumentăm avantajele tratamentului videolaparoscopic printr-un singur acces transombilical total extraperitoneal LESS-TEP, în tratamentul herniilor inghinale, ce poartă totalmente caracteristicile intervențiilor ultra-moderne, miniminvasive, specific metodelor endoscopice, cu risc minim chirurgical, reabilitarea rapidă a pacienților și complicațiilor postoperatorii. Au fost evaluate și determinate opțiunile tehnice pentru aplicarea tratamentului chirurgical *LESS-TEP single port* și *TEP 3-ports standard* în cura herniilor. S-a analizat comparativ rezultatele postoperatorii în tratamentul chirurgical prin *LESS-TEP single port* și *TEP standard*. Tehnica singurului acces transombilical *LESS-TEP* se apreciază ca o metodă ultra-modernă, sigură, cu caracter miniminvaziv, cu impact important asupra sănătății pacienților cu hernii inghinale.

Cuvinte-cheie: hernie inghinală, abord laparoscopic total extraperitoneal, procedeul LESS-TEP, tratament chirurgical miniminvaziv, monoacces transombilical

Summary. Surgical treatment of inguinal hernia by transumbilical total extraperitoneal videolaparoscopic monoaccess approach (LESS-TEP Single Port)

The research conducted in the present work, demonstrates the efficacy of the single port minimally invasive laparoscopic treatment *LESS-TEP*. In the research work consists in the argumentation of the Single Port LESS-TEP treatment in the inguinal hernias cure. It were argued the LESS-TEP indications, as an alternative treatment of the *standard three port TEP* surgery. It was established the risk of the complications for the total extraperitoneal laparoscopic method *Single Port LESS TEP* and the technique of *standard three port TEP*. The data from the study complements the knowledge of the surgeons on the role of the endoscope surgery in the treatment of the inguinal hernias.

Key words: inguinal hernia, laparoscopic approach, total extraperitoneal, LESS-TEP approach, the minimally invasive surgical treatment, transumbilical monoaccess

Резюме. Хирургическое лечение паховой грыжи через умбиликальный монодоступ тотально-экстраперитонеальной видеолaparоскопической методикой (LESS-TEP Single Port)

Исследования, приведённые в настоящей работе, демонстрируют эффективность тотально-экстраперитонеального доступа *LESS-TEP* (технология лапароскопических операций через один прокол). На основе клинических данных послеоперационного наблюдения был аргументирован лапароскопический метод с экстраперитонеальным доступом (*LESS-TEP*) при лечения паховых грыж. Представлены показания к *LESS-TEP* и аргументы в пользу альтернативы данному хирургическому методу. Установлена степень вероятности возникновения послеоперационных осложнений после лапароскопических операций через один прокол *LESS-TEP* и стандартной трёх портовой видео-лапароскопической методикой *TEP*.

Ключевые слова: паховая грыжа, лапароскопический подход, предбрюшинный доступ, техника *LESS-TEP*, мини-инвазивное хирургическое лечение, умбиликальный монодоступ

Introducere

Prima descriere a metodei chirurgicale laparoscopice în tratamentul herniei inghinale apare în 1991, raportată de Ralph Ger și colaboratorii (*Ann R Coll Surg Engl* 1982;64:342-344). Tratamentul miniminvasiv endoscopic în cura herniilor inghinale devine intervenție de elecție, datorită avantajelor sale: estetice, fizice, fiziologice, durerea postoperatorie minimală, reabilitarea rapidă, spitalizare de o zi, cura simultană a herniilor bilaterale, precum și tactic care derivă din aceste principii este că chirurgul, în loc să inițieze refacerea dificilă a unui perete alterat, aplică în planul clivabil celulo-grăsos extraperitoneal și prevezical o meșă ce se transformă într-o structură bine consolidată.

Metoda laparoscopică total extraperitoneală (TEP) o considerăm binevenită din punct de vedere conceptual. Beneficiul acestei metode este că odată ce nu se intră în cavitatea peritoneală se exclude lezarea organelor abdominale și contaminarea peritoneală. Totodată, se înlătură contactul direct a plasei sintetice cu viscerele, fiind minimalizat procesul aderențial potențial posibil.

În tehnica laparoscopică „TEP” standard se utilizează trei trocare prin acces (paraumbilical¹, ombilico-pubian², flanc abdominal drept/stâng³).

Monoacces transumbilical *LESS-TEP* este chirurgia fără cicatrici vizibile, oferă un rezultat estetic spectaculos. Aplicarea metodei inovatorii „*LESS-TEP*” (*laparo-endoscopic single-site surgery*) față de metoda *TEP* standard, tehnic este mai dificil de efectuat, în schimb oferă o serie de avantaje, ce atribuie procedurii *LESS-TEP* calități deosebite, fiind o metodă ce merită pentru a fi practică.

Scopul studiului de față este să expună experiența clinici în efectuarea primelor intervenții prin monoacces transumbilical *LESS-TEP* în tratamentul herniilor inghinale.

Material și metode

În studiu au fost incluși pacienții operați doar prin metoda laparoscopică total extraperitoneală (*LESS-TEP* și *TEP*). La cei 85 de pacienți cu hernie inghinală necomplicată (Nyhus I, II), metoda endoscopică (*LESS-TEP*) printr-un singur port de acces a fost aplicată la 5 (5,88%) pacienți. Metoda chirurgicală (*TEP*) standard a fost aplicată la 80 (94,11%) pacienți. Diagnosticul de hernie inghinală a fost stabilit pe criteriile clinice și paraclinice. Investigația ultrasonografie (*Eco-doppler*) a regiunii inghinale extinde informația în triunghiul inghinal: apreciem dimensiunii herniare, gradul de deformație a inelului inghinal profund, conținutul sacului herniar, gradul de ischemie testiculară pre-postoperatorie, ce prognozează posibilele dificultăți tehnice în alegerea tratamentului laparoscopic al herniei inghinale.

Pacienții au fost informați despre metode posibile de tratament al herniilor, cu explicarea beneficiilor fiecărei tehnici chirurgicale în parte.

Criteriile comparative evaluate

Avantajele și dezavantajele metodelor chirurgicale aplicate în studiu (*TEP* și *LESS-TEP*) au fost evaluate în funcție următoarele criterii:

- vârsta pacienților,
- indicele de masa corporală (IMC),
- prezentarea clinică a herniei (dimensiunea, poziție, raport cu structuri adiacente, gradul de ischemie testiculară),
- timpul operator,
- incidența conversiilor spre operație deschisă,
- sindromul algic (medicație analgezică postoperatorie),
- durata de spitalizare,
- perioada de reabilitare definitivă (încadrarea socio-economică),
- efectul estetic postoperator.

Rezultatele au fost analizate printr-un studiu comparativ prospectiv, cu lotul de pacienți operați de aceeași echipă operatorie prin metoda *TEP* standard. Comparăția între variabile s-a realizat cu ajutorul testelor: *t*-Student, chi pătrat (X^2) Pearson.

Tehnica chirurgicală (LESS-TEP)

Obiectivele tratamentului laparoscopic al herniilor inghinale sunt:

- crearea adecvată a spațiului preperitoneal cu păstrarea integrității foiței peritoneale parietale,
- identificarea pachetelor vasculare epigastrice inferioare, a funiculului spermatic, a vaselor iliace externe, a elementelor conjunctiv-osoase de consolidare a peretelui musculoaponevrotic inghinal,
- identificarea sacului herniar, reducerea lui, eliberarea de funiculul spermatic la o distanță de 8-10 cm de la inelul inghinal intern,
- protezarea peretelui inghinal cu acoperirea sigură a inelului inghinal intern cu plasa sintetică.

Pacient poziționat în clinostatism. Chirurgul operator se află în partea controlaterală a herniei inghinale. Se practică o singură incizie 2~3 cm intraumbilicală. Se identifică foița anterioară a mm. drept abdominal, ce se incizează transversal ~3 cm lungime. Prin digitoclație se prepară larg spațiul preperitoneal, retromuscular.

Utilizând metoda originală *LESS-TEP*, noi am folosit inelul de silicon cu diametrul de 5 cm, adaptat pe o mânășă chirurgicală, poziționată în spațiul extraperitoneal. Degetele de mânășă au servit drept suport pentru trocare de lucru (Fig. 1). Au fost utilizate un laparoscop rigid de 10 mm 30° și două instrumente de 5 mm (foarfece și pensă). Presiune de insuflarea CO₂ în spațiul extraperitoneal a constituit aprox. 12 mmHg.

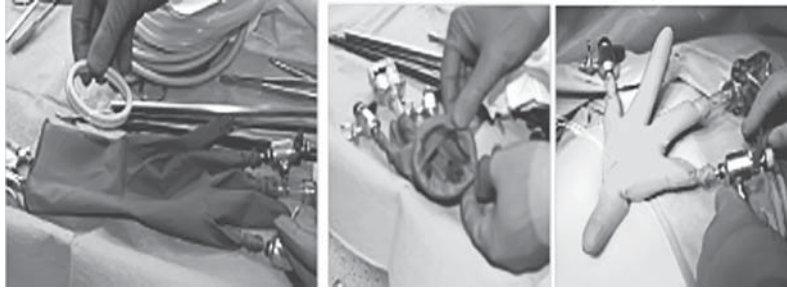


Fig. 1. Metoda de fixație transombilicală a trocarelor de lucru (LESS-TEP) single port

Tehnica laparoscopică total extraperitoneală LESS-TEP posedă câteva etape: introducerea troaca-

relor de lucru, formarea spațiului preperitoneal, amplasarea și poziționarea meșei sintetice.

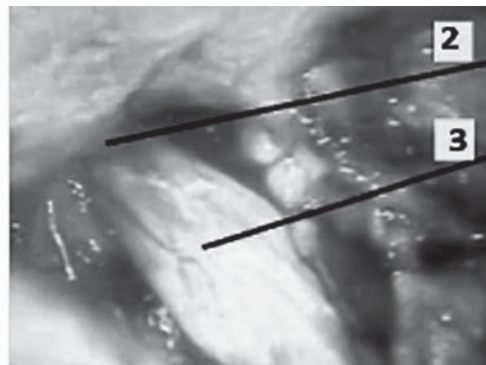
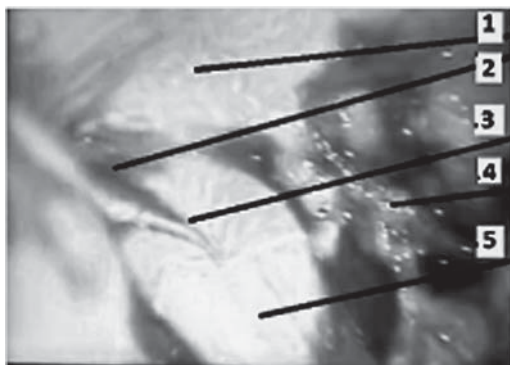


Fig. 2. Acces laparoscopic total extraperitoneal în cura herniilor inghinale
a) LESS-TEP monoacces transombilical b) TEP cu 3 puncte de acces

Prima etapă debutează cu prepararea tunelului în teaca mușchiului drept abdominal. Paraombilical efectuăm incizia transversală a aponevrozei aproximativ 2 cm cu precauție, fără lezarea fibrelor musculare, pentru a preveni hemoragia din țesutul muscular. Spațiul preperitoneal se formează prin digitoclazie combinat cu prepararea mai largă a camerei cu tuper umed. Formarea tunelului reprezintă un timp operator orb, ce impune o tehnică precaută. Se adaptează o mânășă chirurgicală cu inel, adaptată la orificiul aponevrotic. Trocarele de lucru fiind fixate de mânășă. Introducerea trocarelor în spațiul preperitoneal se efectuează sub supravegherea video asistată, cu ezitarea deteriorării foii peritoneale. Etapa de formare a spațiului extraperitoneal de lucru presupune disecția

suficientă laterală, manevrele chirurgicale efectuate necesită o atenție deosebită, pentru a exclude fisurarea foii peritoneale și apariția pneumoperitoneului (Fig. 2, Fig. 6).

A doua etapă constă în definitivarea formării spațiului de lucru și identificarea elementelor anatomiche a regiunii inghinale: a vaselor sanguine, a funiculului spermatic, a sacului herniar. Totodată se precizează tipul herniei inghinale. O atenție deosebită se acordă hemostazei. Hemoragia împiedică identificarea elementelor anatomiche. Etapa de preparare a sacului herniar are loc prin tracțiune și eversia lui totală cu mișcări blânde și disecția peritoneală la 5-8 cm de funiculul spermatic (Fig. 3).



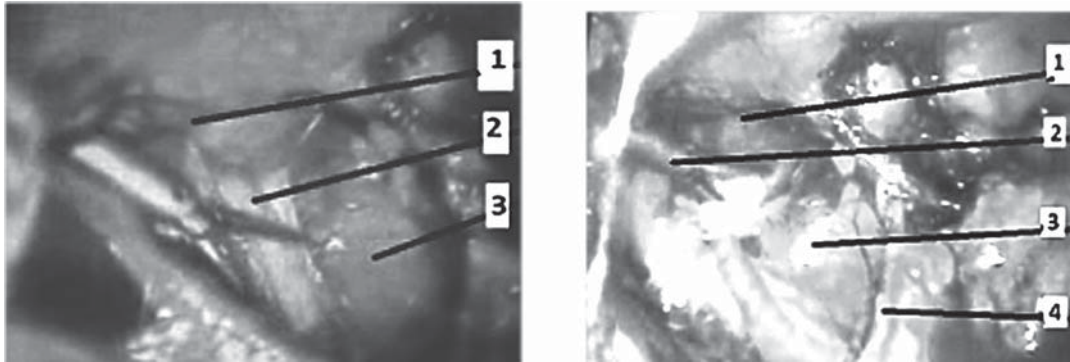


Fig. 3. Prepararea sacului herniar și protezarea sintetică (secvențe intraoperatorii).
1) fascia transversalis 2) inelul intern 3) sacul herniar 4) tractul ilio-pubic 5) funiculul spermatic

În etapa următoare integrăm meșa sintetică în spațiul extraperitoneal. Scopul principal al protezei

este acoperirea suficientă a zonei de rezistență diminuată a canalului inghinal (Fig. 4).

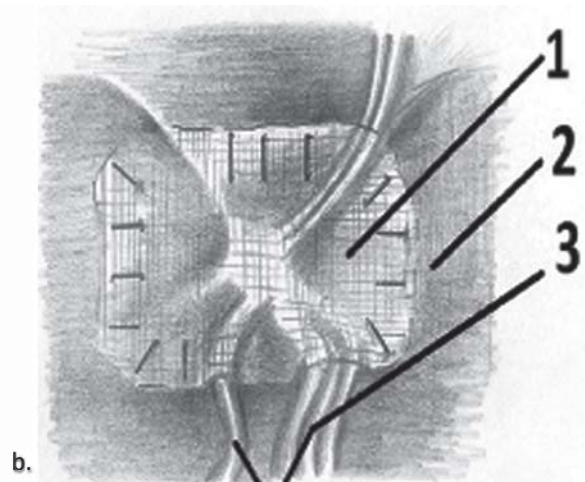
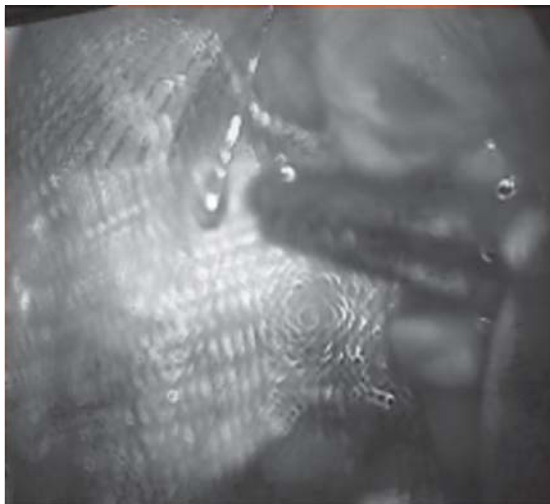


Fig. 4. Implantarea plasei sintetice în spațiul preperitoneal cu fixarea ei secvențe intraoperatorii 1) schema plasa sintetică 2) peretele parietal 3) funiculul spermatic

În situația, când defectul parietal este de dimensiuni mari, sacul herniar voluminos, inelul inghinal intern lărgit, se impune fixația plasei sintetice de ele-

mentele conjunctivo-osoase inghinale. În practica noastră am utilizat cu succes endo-staplerul cu diametrul 11 mm cu clame din titan (Fig. 6).

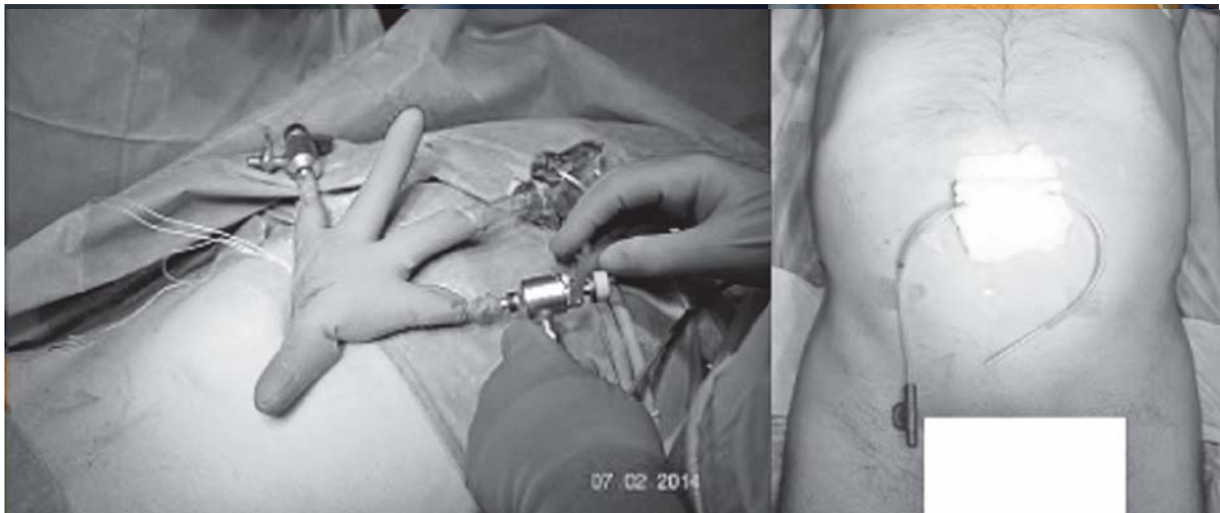


Fig. 5. Poziționarea trocarelor în tratamentul herniei inghinale, metoda "LESS-TEP"

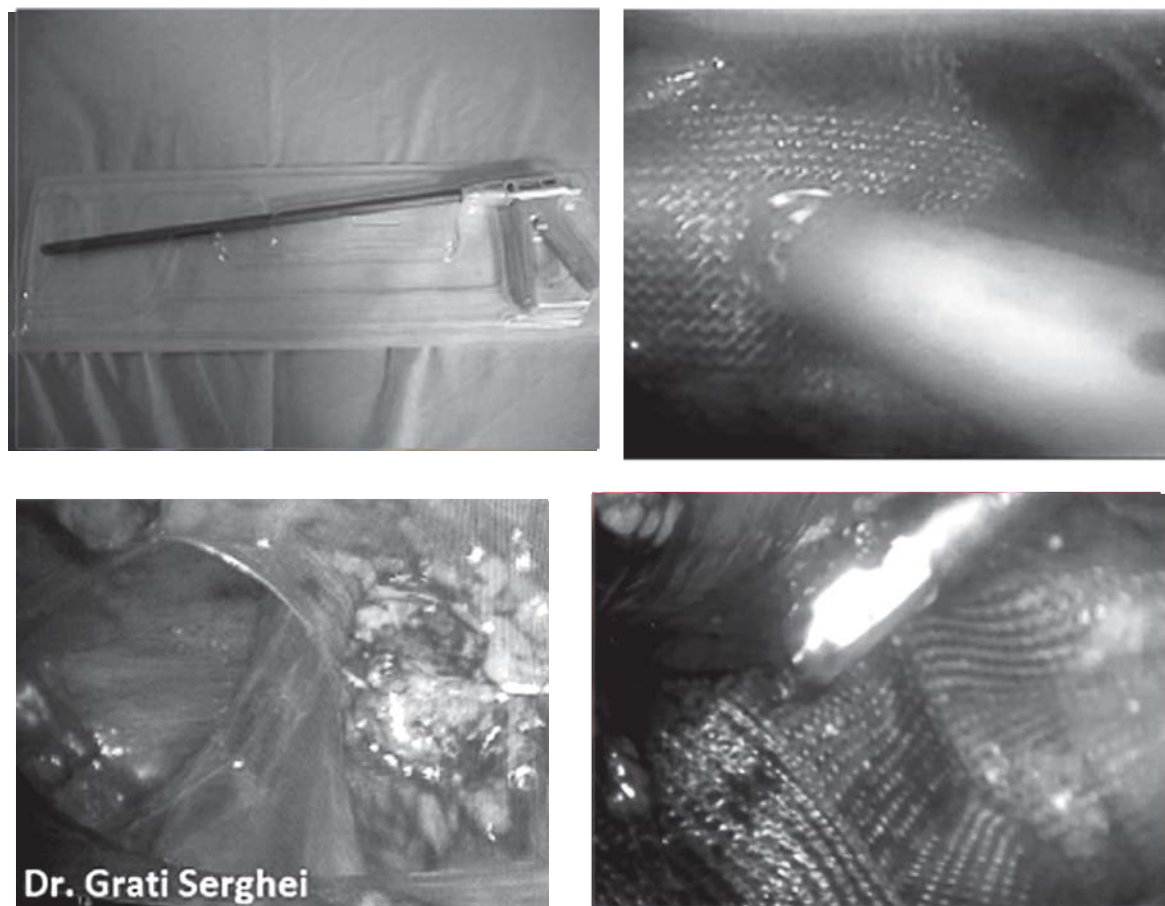


Fig. 6. Stapler endoscopic pentru fixarea plasei sintetice (secvența intraoperatorie)

În herniile inghinale bilaterale (n=5), am folosit o singură plasă sintetică de dimensiuni mari, modelată respectiv după spațiul inghino-pelvic. Exuflația CO₂ din camera de lucru o efectuăm monitorizând poziția plasei. Durata intervenției chirurgicale a constituit aproximativ 47±0,9 min. Momente de bază în conduita *intraoperatorie* le-au constituit:

- menținerea optimală a saturației gazoase sanguine,
- corecția indicilor metabolici,
- postoperator: profilaxia și combaterea complicațiilor, mobilizarea precoce a pacienților.

Cura herniei inghinale bilaterale a fost realizată prin identificarea elementelor funiculare, defectului parietal, tracțiune inversă a sacului herniar și plasarea meșei sintetice (polypropylène) de dimensiuni corespunzătoare, cu fixație prin manșonarea perifuniculară.

Rezultate

Toți pacienții (n=5; 5,88%) operați prin metoda „LESS-TEP single port” au fost urmăriți timp de 6 luni și sunt considerați vindecați. Rezultate comparative cu pacienții (n=80; 94,11%) eșantionul „standard TEP” sunt expuse în tabelul 1. Diferențe semnificative statistic au fost determinate la durata timpului operator (92, 14± 8, 62 (LESS-TEP) vs. 64± 6, 98

(TEP) min, P< 0, 05). Incidența complicațiilor postoperatorii minore au fost similară în ambele grupe (13, 6% vs. 12, 4%). În evaluarea postoperatorie a rezultatelor, efectul estetic al cicatricilor postoperatorii a fost semnificativ (2, 14± 0, 41 LESS-TEP vs. 1, 66± 0, 54 TEP, P< 0, 05).

Tabelul 1

Analiza generală a tratamentului chirurgical aplicat pacienților cu hernii inghinale necomplicate în funcție de metoda chirurgicală

Criteriu de evaluare	LESS-TEP 1 Port	TEP standard 3 Ports	P
vârsta pacienților	59, 42±4,21	54, 61±2,39	NS
indicele de masa corporala (IMC)	24, 12±1,87	24,19±2,14	NS
prezentarea clinică a herniei	n=3	n=9	P<0,05
- bilaterală	n=2	n=62	
- unilaterală			
timpul operator	92, 14± 8, 62	64± 6, 98	P<0,05
incidența converșiilor	0	4	P<0,05
sindromul algic (nr. zile tratament)	3,12±1,24	5,18±2,08	NS
durata de spitalizare	20,15± 5,12	26,42± 2,31	NS

perioada de reabilitare definitivă (săptămâni)	2,01±0,64	1,92±0,87	NS
efectul estetic postoperator (puncte 1-3) Satisfăcător = 1 Bun = 2 Excelent = 3	2, 14± 0, 41	1, 66± 0, 54	P<0,05

*NS-nesemnificativ statistic

Discuții

Analiza publicațiilor din literatura de specialitate indică superioritatea tehnicilor laparoscopice minimal invazive (LESS-TEP, TEP, TAPP) față de metodele chirurgicale deschise, mai ales, în cazul herniilor combinate (inghinale bilaterale, inghinale/femorale, recidivante).

LESS-TEP (Laparo - Endoscopic - Single site - Surgery) cu un singur acces transombilical este o metodă ultramodernă, sigură, respectă principiul „tension free”, permite protezarea întregului spațiu preperitoneal cu un avantaj estetic spectaculos (chirurgia fără cicatrici vizibile).

Metoda *LESS-TEP*, fiind metoda unei singure incizii transombilicale în tratamentul herniilor inghinale, presupune renunțarea la incizii suplimentare,

practicate în tehnica *TEP*, ce diminuează considerabil riscul apariției leziunilor parietale, peritoneale și viscerale.

Concluzii

Analizând primele rezultate obținute în practica metodei *LESS-TEP*, putem afirma că este o metodă efectivă în cura herniilor inghinale necomplicate. Apare necesitatea de acumulare a experienței pentru evaluarea și aprecierea eficacității acestei metode în tratamentul herniilor inghinale.

Bibliografie

1. Agrawal S., Shaw A., Soon Y. Single port laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair with the three port system: Initial experience. *Surg Endosc.* 2010; 24:952–6.
2. Raman J.D., Bagrodia A., Cadeddu J.A. Single-Incision umbilical laparoscopic versus conventional laparoscopic herniotomy: A comparison of perioperative outcomes and short-term measures of convalescence. *Eur Urol.* 2009; 74:805–12.
3. Feliu X., Clavería R., Besora P., Camps J., Fernández-Sallent E., Viñas X. et al. Bilateral inguinal hernia repair: Laparoscopic or open approach. *Hernia.* 2011;15:15–8.
4. Gladun N., Ungureanu S., Grati S. Dezvoltarea și perfecționarea tehnicii laparoscopice alloplastice total extraperitoneale în tratamentul herniilor inghinale. În: *Arta Medica.* 2011, nr.1, p. 3-8.

DIAGNOSTICUL CITOLOGIC PREOPERATOR VERIGĂ PRIMARĂ ÎN APRECIEREA CONDUITEI TERAPEUTICE ÎN PATOLOGIA NODULARĂ TIROIDIANĂ

Igor Maxim¹, dr. în med., medic chirurg toracic, Veronica Gonța², medic-endocrinolog, Elena Mornealo, medic-endocrinolog,

¹ IMSP Spitalul Clinic Republican, secția chirurgie toracică,

² Secția consultativă - policlinica, IMSP Spitalul Clinic Republican

igor.maxim@inbox.ru

Rezumat

Scopul: evaluarea preoperatorie a nodulilor tiroidieni prin ecografie și puncție biopsie tiroidiană cu ac fin (FNAB) pentru aprecierea conduitei terapeutice. **Material și metode:** Studiul de față a inclus 153 pacienți diagnosticați cu patologie nodulară tiroidiană, care au fost supuși FNAB. Rezultatele citologiei au fost clasificate în funcție de recenta clasificare Bethesda în: non-diagnostic, benign, suspicios de malignitate și malign. Examenul histologic a fost considerat standardul de aur pentru diagnosticul final al leziunilor non-neoplazice. **Rezultate:** Studiul a demonstrat o prevalență netă a nodulilor tiroidieni la femei comparativ cu bărbații (raportul femei/bărbați=4/1). Media de vârstă a pacienților a constituit 43.9 ani. Prin FNAB sau diagnosticat 103 cazuri (67,7%) ca benigne, 9 cazuri (6,2%) ca suspecte de malignitate, 13 cazuri (7,8%) ca maligne și, 28 de cazuri (18,4%) ca fiind non-diagnostice. Diagnosticul citologic fiind comparat în studiu cu rezultatele examenului histologic. **Concluzie:** FNAB reprezintă evaluarea primară în diagnosticul nodulilor tiroidieni, ce permite un diagnostic inițial specific și, precis pentru aprecierea conduitei terapeutice cu noduli tiroidieni.

Cuvinte-cheie: FNAB; patologie nodulară tiroidiană, cancer tiroidian.

Summary. Preoperative cytological diagnosis in assessing therapeutic management links in nodular thyroid pathology

Purpose: Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of different thyroid lesions. Assess the correlation between preoperative cytodiagnosis and postoperative histopathological diagnosis. **Patients and methods:** This is a retrospective study of 153 diagnosed cases of thyroid nodules referred to cytology unit, pathology department, who underwent FNAC for diagnosis. The results were categorized according to the recent Bethesda classification into: insufficient for diagnosis, benign, suspicious for malignancy, and malignant sampling. The final histologic diagnosis follow-up assessment for non-neoplastic lesions were considered the gold standard. **Results:** The study included 153 cases presented with thyroid nodules who underwent diagnostic thyroid FNAC. Female to male ratio was 4.7:1, and the median age was 43.9 years. One hundred and three cases (67.7%) were diagnosed as benign, 9 cases (6.2%) as suspicious for malignancy, 13 cases (7.8%) as malignant, and 28 cases (18.4%) as unsatisfactory. Cytologic diagnoses were compared with their corresponding final histologic ones. **Conclusion:** FNAC is reliable, safe and accurate method as a first line of evaluation in thyroid gland nodules before surgery. FNA cytology is a sensitive, specific, and accurate initial diagnostic test for the evaluation of patients with thyroid swellings.

Key words: nodular goiter; thyroid cancer; FNAC

Резюме. Предоперационное цитологическое исследование при оценке лечебной тактики в узловой патологии щитовидной железы

Цель: Предоперационная пункция щитовидной железы с тонкой биопсией (АБТИ) для оценки лечебной тактики. **Материалы и методы:** В исследование было включено 153 пациентов с диагнозом патологии узловой щитовидной железы, которые подверглись АБТИ. Результаты цитологии были отсортированы по классификации Bethesda в: без диагностики, доброкачественная, подозрительно злокачественности и злокачественные. Гистологическое исследование считалось золотым стандартом для окончательного диагноза неопухолевых поражений. **Результаты:** Исследование показало распространенность патологии щитовидной железы выше у женщин по сравнению с мужчинами (соотношение женщин/мужчин = 4/1). Средний возраст пациентов составил 43,9 лет. Или диагноз АБТИ 103 случая (67,7%), как доброкачественные, 9 случаев (6,2%) подозрительно злокачественности, 13 случаев (7,8%) в виде злокачественных новообразований, а также 28 случаев (18,4%) будучи не-диагностированы. Цитологическое диагноз был сравнен с результатами гистологии исследования. **Вывод:** АБТИ в диагностике узловых образований щитовидной железы как начальная диагностическая процедура имеет важную роль в определении лечебной тактики и проводит точную оценку узловых образований щитовидной железы.

Ключевые слова: АБТИ; узловая патология щитовидной железы, рак щитовидной железы

Introducere. Nodulii tiroidieni au prevalență foarte ridicată. Patologia glandei tiroide este una dintre cele mai frecvente maladii ale glandelor endocrine. Studiul efectuat la Mayo Clinic a arătat că din 821 de autopsii, 49% dintre pacienți au avut 1 sau mai mulți noduli tiroidieni, unul din 3 având diametrul mai mare de 2 cm [1]. Un alt studiu realizat la Minsk demonstrează frecvența nodulilor tiroidieni de 32,5% [2]. În ultimele 2 decade, utilizarea pe scară largă a ultrasonografiei pentru evaluarea tiroidei și regiunii cervicale a determinat o creștere dramatică a prevalenței nodulilor tiroidieni clinic nepalpabili, estimată între 20 și 76% în populația generală [2,3-5]. În general, riscul malignității nodulilor tiroidieni este estimat la 5% [4]. Incidența cancerelor tiroidiene este deci slabă: 7.5% pentru femei și 2.1% pentru bărbați la 100000 de locuitori în Franța, mortalitatea prin cancer tiroidian fiind de 0,3 la 100000 de locuitori pe an. Puncția biopsie tiroidiană cu ac fin (FNAB) cu ghidaj ultrasonografic are un rol esențial în decizia conduitei terapeutice a pacienților cu noduli tiroidieni. FNAB este o metodă care permite examinarea directă a țesutului tiroidian și elaborarea unui diagnostic care poate orienta conduita terapeutică;

este considerată una dintre examinările cele mai performante din bilanțul clinic preoperator al unui nodul tiroidian. Rezultatele publicate afirmă sensibilitatea și specificitatea de peste 95%, metoda fiind recomandată ca și test inițial în evaluarea oricărui nodul tiroidian [6]. Manopera trebuie realizată de medici experimentați și sub ecografie, când este necesar în următoarele situații clinice [7,8]:

- diferențierea pseudonodulilor în tiroidita Hashimoto;
- noduli ≥ 10 mm, cu margini neregulate, cu circulație intranodulară haotică;
- forma nodulilor mai mult înaltă decât lată sau microcalcificări;
- la pacienții cu istoric de iradiere cervicală sau anamneză familială de cancer medular tiroidian sau neoplazie endocrină multiplă tip 2 indiferent de mărimea nodulului ecografic;
- elementele ecografice sugestive pentru invazia extracapsulară sau metastaze în ganglionii limfatici cervicali, indiferent de mărimea nodulilor;
- nodul unic apărut recent, necaptant sau indiferent de aspectul scintigrafic;

- nodul vechi cu creștere rapidă în volum (mai mult de 10% din volumul initial timp de 3 luni);
- nodul chistic, în vederea golirii chistului și controlul citologic al lichidului conținut;
- gușă multinodulară în care unul sau mai mulți noduli au crescut brusc în volum, modificându-și caracterele clinice.

Examenul citologic prin FNAB este important în diagnosticul leziunilor tiroidiene benigne și în majoritatea celor maligne, mai ales, carcinomul papilar, excepție făcând leziunile foliculare în care puncția nu poate face o diferență între un adenom și un carcinom folicular, între o leziune cu celule oxifile benignă sau malignă [8, 9-11]. Analiza acestor elemente citologice permite: clasificarea frotiurilor după Bethesda, formularea diagnosticului, conduita terapeutică (tabelul 1).

Tabelul 1

Clasificarea frotiurilor după Bethesda [9]

leziuni benigne (eventual cu specificarea leziunii: gușă nodulară, tiroidită cronică)	frotiul este compus din coloid, histiocite și câteva celule foliculare de aspect normal- având indicație pentru o atitudine conservatoare (figura I)
leziuni maligne	carcinom papilar, carcinom medular, carcinom anaplazic (figura II)
leziuni suspecte de malignitate	leziuni care nu îndeplinesc toate criteriile necesare pentru afirmarea malignității – necesitând control histologic
frotiu non-diagnostic	nesatisfăcător, inadecvat – material insuficient

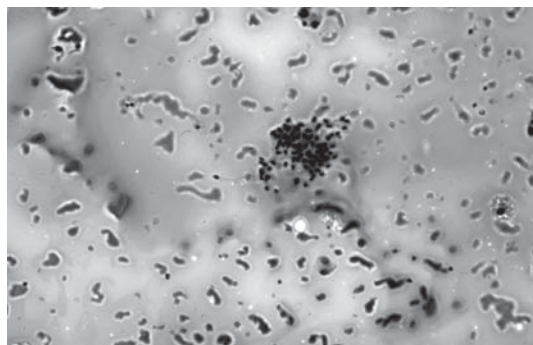


Figura I. Celule epiteliale benigne, coloid și macrofagi ocazionali, tipic pentru nodul coloidal

Conduita terapeutică a nodulilor tiroidieni se alege în funcție de rezultatul ecografiei și al FNAB. Indicațiile pentru tratament chirurgical sunt [7,8]:

- nodul tiroidian cu rezultat pozitiv (malign) la FNAB;
- nodul mare, toxic, gușă polinodulară hipertiroidizată;
- creșterea în dimensiuni a nodulului.

Scopul lucrării. Evaluarea preoperatorie a nodulilor tiroidieni prin ecografie și puncție biopsie tiroidiană cu ac fin pentru aprecierea conduitei terapeutice.

Material și metode. Lotul de studiu a fost compus din 153 de pacienți investigați în Spitalul Internațional MedPark în perioada 2012-2014, diagnosticați cu gușă nodulară, care au suportat FNAB. La pacienții din lotul de studiu puncția tiroidiană a fost completată cu examenul histologic obținut în urma exerezei chirurgicale a glandei tiroide. Puncțiile au fost realizate de către clinician cu ace de diametru 26G, adaptate la seringi de 10 ml. Etalarea frotiului a fost urmată de uscare la aer, fixare în etanol 95% (10 minute) și colorare cu hematoxilin-eozină. Lamele au fost citite de același medic anatomopatolog. Citodiagnosticul nodulilor tiroidieni prin FNAB a fost efectuată după evaluarea morfofuncțională a glandei tiroide prin examen clinic, determinarea valorilor TSH, FT4 și examenul ecografic.

Rezultate. Pacienții incluși în studiu aveau vârstă cuprinsă între 17 și 76 ani, vârsta medie 43,9 ani. Prevalența netă a nodulilor tiroidieni s-a constatat la femei comparativ cu bărbații (femei - 4,7%; bărbați - 1%). Repartiția pacienților pe grupe de vârstă, demonstrează că cea mai mare frecvență a nodulilor tiroidieni (atât benigne, cât și maligni) se întâlnește în

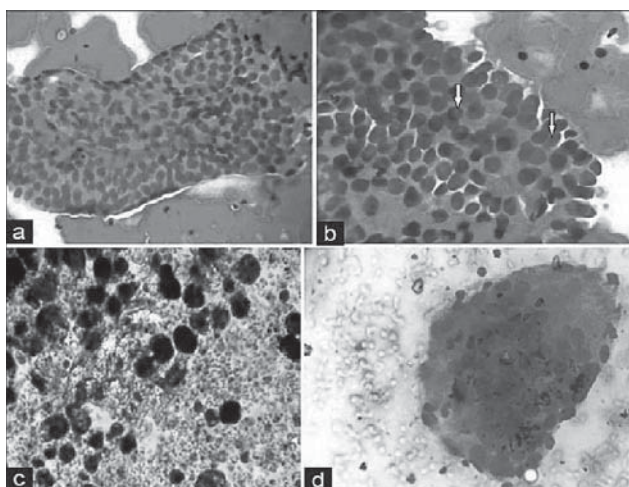


Figura II. Carcinom papilar. (a) Celulele foliculare tiroidiene dispuse în papile cu frontiere anatomice, (b) șanțuri nucleare cu pseudoincluziuni, (c) macrofagi chistice, (d) celule gigante multinucleate

grupa de vârstă 38-45 de ani atât la bărbați, cât și la femei. Vârsta medie în grupul femeilor este de 45 ani și a bărbaților de 38,5 ani (Figura III).

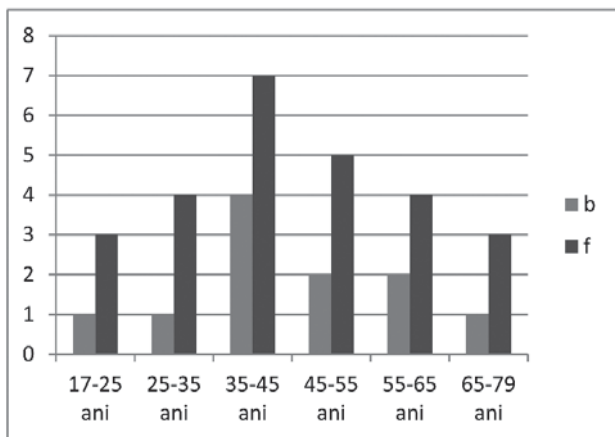


Figura III. Distribuția pacienților pe sexe și grupe de vârstă

La pacienții cu cancer tiroidian papilar ecografia a pus în evidență noduli hipocogeni, solizi sau semichistici, cu ecostructură diferită net de parenchimul tiroidian înconjurător. Nodulii tiroidieni, la pacienții cu carcinom tiroidian folicular și medular, au fost noduli hipocogeni ecografic. Carcinomul tiroidian nediferențiat ecografic evidențiază formațiuni hipocogene, rău delimitate de parenchimul înconjurător. Examinarea Doppler a evidențiat vascularizație centrală și periferică în cazul nodulilor tiroidieni maligni.

Rezultatele obținute prin FNAB au fost interpretate (Figura IV):

- frotiu non-diagnostic – 28 cazuri (18,4%)
- frotiu benign – 103 cazuri (67,7%)
- frotiu suspect – 9 cazuri (6,2%)
- frotiu malign – 13 cazuri (7,8%).

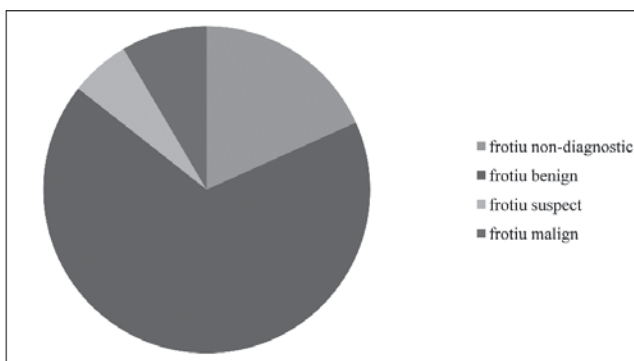


Figura IV. Rezultatele citologice a puncției tiroidiene cu ac subțire

Tratament chirurgical au suportat 43 de pacienți și s-a analizat concordanța dintre cito-diagnosticul obținut în urma efectuării puncției tiroidiene cu ac subțire și diagnosticul oferit de examenul anatomo-patologic. 34 pacienți cu formațiuni nodulare tiroidiene maligne care au avut următoarele rezultate la

puncția aspirativă cu ac subțire: 13 frotiu malign, 9 au prezentat frotiu suspect și 12 pacienți frotiu non-diagnostic.

Tabelul 2

Vizualizare grafică a concordanței FNAB/examen morfopatologic

Rezultatul FNAB	Rezultatul histologic	Concordanța FNAB/examen histologic
13 frotiu malign	13 histologic malign	100%
9 frotiu suspect	9 histologic malign	100%
28 frotiu non-diagnostic	12 histologic malign	42,8%
103 frotiu benign	9 histologic benign	100%

Discuții. Puncția biopsia tiroidiană cu ac fin (FNAB) este cea mai frecvent utilizată tehnică în evaluarea nodulilor tiroidieni; este considerată „standardul de aur” în diagnosticul preoperator a unei leziuni nodulare tiroidiene [8]. FNAB este o procedură relativ simplă, neagresivă, rapidă și puțin costisitoare, recomandată ca examinare obligatorie a bolnavilor care se prezintă cu un nodul tiroidian palpabil. FNAB este singura investigație preoperatorie care permite trierea nodulilor ce necesită intervenție chirurgicală și examinare histopatologică consecutivă, utilizarea acestora reducând considerabil numărul intervențiilor chirurgicale inutile. Prevalența nodulilor tiroidieni este cuprinsă între 5-50%, variind atât în funcție de populația investigată, cât și de metoda utilizată pentru identificare: 2,5-7% clinic, 27-50% ecografic și în jur de 50% necroptic [10]. În toate grupurile studiate, prevalența nodulilor tiroidieni este mai mare la femei decât la bărbați (raport de 4/1) și în grupa de vârstă 38-45 ani pentru ambele sexe. Evoluția naturală a nodulului tiroidian este destul de puțin cunoscută - unii pot regresa spontan, alții sunt doar la prima manifestare a unei guși multinodulare [6]. Scopul investigațiilor în cazul unui nodul tiroidian este identificarea naturii acestuia pentru ca, pe de o parte, cât mai puține carcinoame să rămână nediate diagnosticate și, pe de altă parte, numărul intervențiilor chirurgicale în scop diagnostic să fie cât mai mic. Studiul de față a relevat noduli maligni la 13,8% prin FNAB din pacienți, evidențiind ponderea semnificativ mai mare a nodulilor tiroidieni benigni. Din punct de vedere al tipului morfologic de carcinom tiroidian, în studiul de față au fost diagnosticate următoarele tipuri: carcinom papilar, carcinom folicular. Cea mai frecventă formă întâlnită a fost cea de carcinom papilar tiroidian (77,7%). Pe serii largi, 70% din citopuncții sunt benigne, 4% maligne, 10% suspecte și 16% neinterpretabile [2,3,11]; comparativ

cu studiul nostru în care se constată noduli benigni în 67,7% cazuri; maligni 7,8% cazuri; suspect 6,2% cazuri și non-diagnostic 18,4% cazuri.

Conform datelor obținute în studiul de față, rezultatele examenului histologic confirmă acuratețea și precizia FNAB în cazul nodulilor maligni și benigni. Concomitent depistarea unui nodul non-diagnostic sau suspect la FNAB necesită tratament chirurgical în toate cazurile din cauza riscului foarte înalt de malignitate. Rezultatele studiului plasează valoarea indicilor de sensibilitate și specificitate a FNAB la limita superioară a valorilor acceptate în literatură (74,2% și 93,5%), aspecte ce permit încadrarea FNAB în metodele standard de screening în leziunile nodulare tiroidiene.

Concluzii:

- FNAB este o verigă primară în diagnosticul patologiei nodulare tiroidiene.
- FNAB este un test de diagnostic inițial sensibil, specific și, precis pentru aprecierea conduitei terapeutice la pacienți cu noduli tiroidieni.
- În rând cu prezența diagnosticului morfologic malign, depistarea unui nodul non-diagnostic sau suspect la FNAB necesită tratament chirurgical în toate cazurile din cauza riscului foarte înalt de malignitate.

Bibliografie

1. Ogilvie J.B., Piatigorsky E.J., Clark O.H. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223-238.
2. Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004; 351:1764-71.
3. Tan G.H., Gharib H., Reading C.C. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1995;155:696-700.
4. DeMay R.M. Aspiration cytology. *The Art & Science of Cytopathology*; Chicago, 1996; 703.
5. Min Jung Kim, Eun-Kyung Kim, Sung Il Park et al. US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. Volume 28, Number 7, November – December 2008; 1869-1889.
6. Wiest W., Hartshorne M.F., Inskip P.D., Crooks L.A., Vela B.S., Telepak R.J. et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med.* 1998;17:487-96.
7. Ghid de diagnostic și terapie al nodulilor tiroidieni pentru România www.ms.ro/.../1324%20 anexa%207_8732_670.
8. Flore Vircus - Nodulul Tiroidin, Ed ArtPress, Timișoara, 2008 ; p.103-139.
9. Ciobanu D. Sistemul Bethesda de raportare a citologiei tiroidiene. *Patologia Nodulară Cervicală*. Ed. "Gr. T. Popa" UMF Iași, 2010; 80-83.
10. ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12:63-102.
11. Wu H.H., Jones J.N. *Diagnostic Cytopathology*. Volume 34, Issue 2, February 2006; 93-96.

EXTRACȚIA ENDOSCOPICĂ A TRICHOBEZOARULUI GIGANTIC

Roman Bodrug, șef-sectie Endoscopie, IMSP SCR,

Peltec Angela, conferențiar universitar, dr. în șt. med., Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Inga Bodrug, medic secția Endoscopie, IMSP SCR,

Renata Zgircu, medic secția Anesteziologie, IMSP SCR

E - mail: apeltec@yahoo.com, Tel 079435493, 22 40 35 29

Rezumat

Introducere: Bezoarul reprezintă o colecție de material parțial digerabil sau nedigerabil care nu poate ieși din stomac. Deși, incidența reală a apariției bezoarelor nu este cunoscută, incidența raportată este de aproximativ 0,4%. Aglomerările de păr sunt numite trihobezoar și apar cel mai frecvent la pacienții cu tulburări psihice (tricotilomanie), care ingeră propriul păr. Dizolvarea cu enzimele proteolitice, fragmentarea endoscopică sau extracția prin aspirație endoscopică și extracția chirurgicală au fost propuse ca opțiuni de tratament pentru bezoar. **Material și metode:** O femeie de 19 ani, cu antecedente de sindrom dispeptic (în ultimele 6 luni) a fost internată la spital cu greață și vărsături. Nu folosește droguri, alcool și este nefumătoare. Examinarea fizică și de laborator a fost fără modificări patologice. La examenul endoscopic al tractului digestiv superior în stomac s-a detectat o masă cu suprafață neregulată, de culoare neagră-cenușie, la biopsie endoscopică s-a stabilit că este compusă din păr. **Rezultate:** diverse metode endoscopice pentru extragerea bezoarului au fost raportate, inclusiv litotripsie cu coș endoscopic; îndepărtarea prin aspirare, folosind endoscopul cu canal mare; extracție cu ansa de polipectomie și forcepsul pentru biopsie. Extracția de trihobezoar a fost realizată endoscopic cu sprijinul anesteziei intravenoase cu intubarea nazo-traheală. Din stomac a fost extras un trihobezoar gigantic cu o lungime de 45 cm și lățime de 8 cm. **Concluzie:** îndepărtarea endoscopică cu succes al trihobezoarului gigantic a rezolvat acest caz fără

intervenție chirurgicală. Îndepărtarea endoscopică a bezoarului oferă o alternativă atractivă în comparația cu intervenția chirurgicală clasică sau alte forme de tratament medical.

Cuvinte-cheie: trihobezoar, sindrom Rapunzel, extragerea endoscopică

Summary. Endoscopically extraction of gigantic trichobezoar

Background: A bezoar is a tightly packed collection of partially digested or undigested material that is unable to exit the stomach. Although the incidence of bezoars is unknown, the reported incidence is about 0,4%. Agglomerations of hair are called trichobezoars and most commonly occur in patients with psychiatric disturbances (trichotillomania) who chew and swallow their own hair. Dissolution therapy with proteolytic or cellulase enzymes, endoscopic fragmentation or aspiration and surgery have been proposed as the treatment options for bezoars, and these treatments have a wide range of efficacy. **Material and methods:** A 19-year-old Caucasian female with a past medical history of dyspeptic syndrome (past 6 months) was admitted to the hospital with nausea and vomiting. No smoking, drugs or alcohol. The physical and laboratory examination have been without pathological modification. On endoscopy was detected a mass lesion in the stomach with irregular surface and gray – black color, an endoscopic biopsy that was yields hair. **Results:** Various endoscopic methods and instruments for breaking up bezoars have been reported, including lithotripsy with basket, endoscopic suction removal with large-channel endoscopy, polypectomy snare and biopsy forceps. Extraction of trichobezoars was performed endoscopically with intravenous anesthetic support. That was a gigantic trichobezoar with 45 cm length and 8 cm width. **Conclusion:** Successful manual removal via endoscopy of gigantic trichobezoar resolved this case without surgical intervention. Endoscopic removal of bezoars offers an attractive alternative to surgery or other forms of medical therapy.

Key words: trichobezoar, rapunzel syndrome, endoscopic removal

Резюме. Эндоскопическое удаление гигантского трихобезуара

Введение: bezoar является инородным телом, состоящим из частично перевариваемых или непереваживаемых материалов, который не в состоянии покинуть желудок. Хотя заболеваемость, вызванная bezoарам точно неизвестна, считается что она составляет около 0,4%. Скопление волос называют трихобезуаром. Они наиболее часто встречаются у пациентов с психическими расстройствами (трихотилломания), которые жуют и глотают свои собственные волосы. Использование протеолитических ферментов, эндоскопической фрагментации или аспирации и методы классической хирургии были предложены в качестве вариантов лечения bezoаров. **Материал и методы:** 19-летняя женщина с наличием диспепсии в анамнезе (последние 6 месяцев) была госпитализирована в стационар с тошнотой и рвотой. Не курит и не употребляет наркотики и алкоголь. Физикальное и лабораторное обследование были без патологических изменений. На эндоскопии в желудке было обнаружено инородное тело с неровной поверхностью и серо - черного цвета, при эндоскопической биопсии были выявлены волосы. **Результаты:** Различные эндоскопические методы для удаления bezoаров были зарегистрированы, в том числе литотрипсия с помощью эндоскопических захватывающих щипцов; эндоскопическая аспирация с помощью эндоскопа с большим каналом; экстракция с использованием петли для полипектомии или биопсийных щипцов. Удаление трихобезуара была выполнено эндоскопически с использованием внутривенной анестезии и назо-трахеальной интубации. Из желудка был удалён гигантский трихобезуар длиной 45 см и шириной 8 см. **Заключение:** Успешное удаление с помощью эндоскопии гигантского трихобезуара позволило обойтись без хирургического вмешательства. Эндоскопическое удаление bezoара предлагает привлекательную альтернативу хирургии или другим формам терапии.

Ключевые слова: трихобезуар, синдром Рапунцель, эндоскопическое удаление

Introducere

Bezoarii sunt conglomerate de material nedigerabil, cum ar fi păr care sunt de obicei localizate în stomac. Bezoarii sunt cunoscute încă din secolul al XII-lea, acestea au fost descrise inițial în India. Datorită rarității lor și patogenizei incert, bezoarilor s-au dat proprietăți magice. Chiar și numele, Bezoar, vine de la cuvântul arab „Bedzehr” - persană „Padzahr” - sau ebraic „Beluzaar” - toate cu sens împotriva otrăvei sau antidotul. Pe baza compoziției lor, bezoarii au fost clasificați în patru tipuri: fitobezoar (din legume), trichobezoar (din păr), lactobezoar (din lactate), precum și diverse (medicamente, hârtie absorbantă, gudron, nisip)^{1,2}. Cele mai frecvente sunt fitobezoare, care constau dintr-un material nedigerabil din plante

(celuloză, lignină), a doua forma mai comună reprezintă trihobezoarii, care sunt, de obicei, cauzate de trichofagie (ingestia de păr), combinată cu o boală psihică (tricotilomanie). Tricotilomanie și, anume, dorința irezistibilă de a extrage părul propriu, a fost descrisă pentru prima dată în 1889 de către Hallopeau, în timp ce primul caz de un trichobezoar a fost raportat cu un secol mai devreme de Baudamant în 1792^{3,4}. Această stare patologică afectează fetele tinere, cu sau fără tulburări psihiatrice cunoscute.

Sindromul Rapunzel reprezintă o forma rară de trihobezoar gastric la care „coada” se extinde până la nivelul duodenului sau intestinului subțire proximal. Acest sindrom a fost descris pentru prima dată de Vaughn și coautorii în 1968. Este numit după o poveste

te fermecătoare scrisă în 1812 de către frații Grimm despre o fată tânără, Rapunzel, cu pletele lungi, care a coborât părul său până la sol de la înălțimea turnului, în care a fost închisă, pentru a permite prințului tânăr să urce până la fereastra ei și s-o salveze. Sindromul Rapunzel poate provoca obstrucția intestinului subțire, icter sau chiar pancreatita acută. Acest sindrom rămâne rar, fiind recent confirmat într-un comentariu în literatura de specialitate efectuat în 2007 că în perioada între 1968 și 2006 au fost identificate 27 de cazuri de sindrom Rapunzel descrise⁵.

Prezentare de caz

O femeie de 19 ani, cu antecedente de sindrom dispeptic (în ultimele 6 luni) a fost internată în spital cu greață și vărsături. Nu folosește droguri, alcool și este nefumătoare. Pacienta nu avea istoric de probleme psihologice legate de relații în familie. Pacienta a prezentat paloare tegumentelor, aceasta fiind singura problemă patologică găsită la examenul fizical. Examinările de laborator au fost fără modificări patologice. La examenul endoscopic al tractului digestiv superior în stomac s-a detectat o masă, constituită din fire de păr negru și reziduurile alimentare, întinzându-se spre antrum, repetând forma stomacului, mergând prin duoden, până la porțiunile proximale a intestinului subțire, cu suprafață neregulată, de culoare negru-suriu. Trihobezoarul descris era compatibil cu sindromul Rapunzel^{5,14-19}.

Extracția de trichobezoars a fost realizată endo-

scopic cu sprijinul anesteziei intravenoase cu intubare nazo-traheală. Extracția endoscopică a fost inițiată prin fixarea „cozii” bezoarului cu ansa de polipectomie cu extragerea acesteia prin pilor, esofag și cavitatea bucală. La nivel faringelor trichobezoarul a fost tras cu forcepsul chirurgical, inspectat de laringoscoape. La extracție s-a dovedit a fi un trihobezoar cu o coadă conică ce se extindea în intestinul subțire, având forma ce perfect repeta curburile gastrice, a pilorului și duodenului de dimensiuni - 45 cm – lungime și 8 cm – lățimea maximală (Figura 1).

Pacienta a fost urmărită clinico-biologic și s-a externat din spital la 24 de ore după intervenție fără complicații. Interogarea detaliată a părinților a arătat faptul că tânăra s-a jucat cronic cu părul ei și de multe ori mesteca părul în cavitatea bucală. Pacienta a rămas în vizorul echipei chirurgicale, gastroenterologice și psihiatrice în vederea urmăririi ambulatorii în dinamică.

Discuții

Sindromul Rapunzel este o formă rară de trichobezoar. Diverse criterii au fost folosite de către diferiți clinicieni pentru raportarea cazurilor cu sindromul Rapunzel. Unii l-au definit ca un trichobezoar gastric cu o coadă ce se extinde până la joncțiunea ileocecală⁶; alții au spus că este pur și simplu un trichobezoar cu o coadă lungă, care poate cuprinde și jejunul, ileonul sau joncțiunea ileocecală, ai treilea au considerat ca un trichobezoar de orice dimensiune, care se

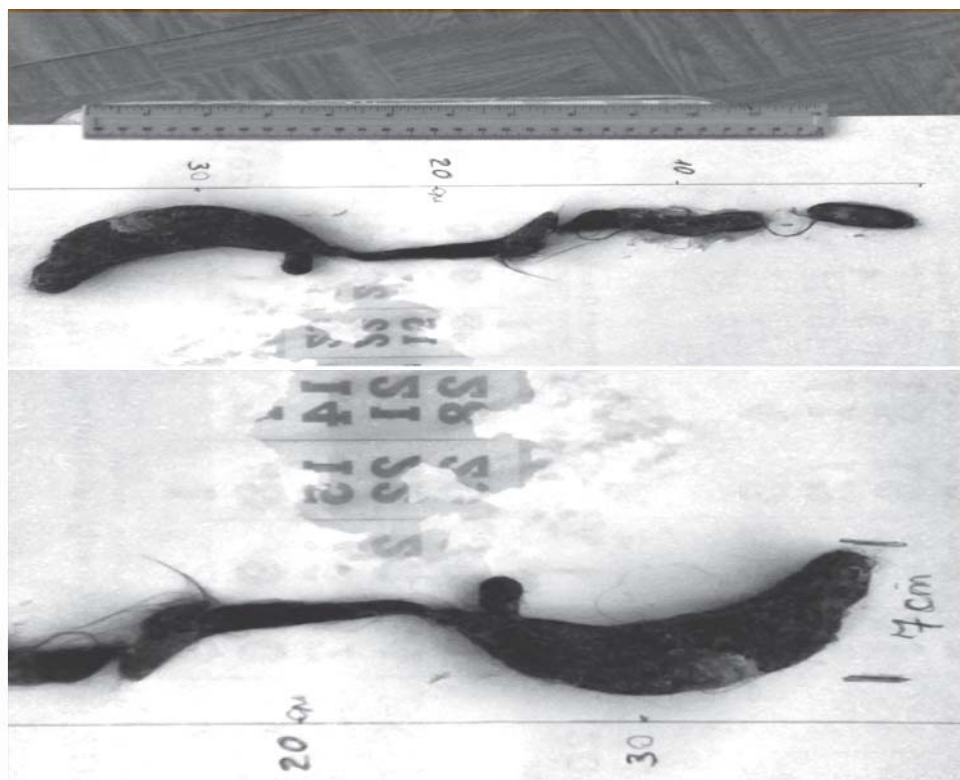


Figura 1. Mari, Trichobezoars verzui-negru care ocupă cea mai mare parte a stomacului (specimen postoperatorie)

prezintă sub forma unei obstrucții intestinale³. Naik S et al.⁵ a propus să se califice toate cazurile ca un sindrom Rapunzel atunci când sunt prezente următoarele caracteristici identice: (1) trichobezoarul cu coadă; (2) coada se prelungește, cel puțin, până la nivelul jejunului și, (3) prezența simptomelor sugestive pentru obstrucție.

De Bakey și Oschner a presupus că formarea de trihobezoar apare atunci când firele de păr sunt păstrate în pliurile mucoasei gastrice, deoarece suprafața lor alunecoasă împiedică propulsia de către undele peristaltice⁷. Când se adună mai multe fire de păr, undele peristaltice participă la formarea bolului din păr, care nu mai poate părăsi stomacul, provocând atonie gastrică, datorită dimensiunilor sale mari. Această cantitate mare de păr devine încâlcit împreună și ia forma stomacului, de obicei, ca o singură masă^{8,9,10}. Mucusul care acoperă bezoarul îi oferă o suprafață lucioasă strălucitoare. Descompunerea și fermentarea grăsimilor îi conferă un miros putred. Acidul clorhidric al stomacului denatura proteina părului oferindu-i culoarea neagră, indiferent de culoarea originală^{11,12}. Deși, această teorie ar putea explica de ce câteva fire de păr pot fi acumulate în stomac, aceasta nu explică de ce trihobezoarul mai mari nu pot părăsi stomacul.

Trihobezoarul sunt de obicei găsiți la fete mai tinere de 20 de ani, mai frecvent la copii. Nu există simptome patognomonice sau semne caracteristice pentru bezoari. Acuzele comune includ dureri abdominale, greață și vărsături, balonare, sațietate precoce, scădere ponderală, diaree sau constipație. În concordanță cu aceste constatări, cazul nostru a fost cazul unei tinere de 19 ani, ce s-a prezentat la internare cu o durere abdominală, greață și vărsături. Evoluția îndelungată ar putea provoca complicații, care includ apariția anemiei, hematemezei, ulcerului gastric, obstrucției intestinale, perforației, peritonitei, pancreatitei, icterului obstructiv, sindromului de malabsorbție, invaginațiilor și apendicitei¹³. Standardul diagnostic de aur este endoscopia digestivă superioară. Pe lângă asigurarea vizualizării directe, această procedură permite prelevarea de probe și de intervenție cu potențial terapeutic.

Gestionarea și tratamentul unui bezoar trebuie să cuprindă îndepărtarea masei și prevenirea recurenței, prin abordarea cauzei fizice sau emoțional, care stau la baza apariției acestei patologii. În funcție de consistența sa, mărimea și localizarea, îndepărtarea bezoarului se poate efectua prin endoscopie sau intervenție chirurgicală. În mod tradițional, un trihobezoar gastric a fost eliminat prin gastrotomie, printr-o laparotomie mediană superioară. De la apariția chirurgiei miniinvasive, chirurgii folosesc acum tehnicile laparoscopice pentru extragerea bezoarilor mici

și de dimensiuni moderate^{5,14,15}. Diverse alte metode, cum ar fi litotriția extracorporală cu unda de șoc, administrarea intragastrică de enzime (lipaza pancreatică, celulază) și, medicamente (metoclopramid, acetilcisteină) demonstrează eficiență diferită¹⁴.

Terapia endoscopică poate fi eficientă pentru bezoarii compuși din materii vegetale (fitobezoarul) și caș din lapte (lactobezoarul), deoarece acestea sunt de dimensiuni reduse, dar este mai puțin probabil să fie eficiente pentru trihobezoarul, în special, cei care sunt mari (> 20 cm). S-au raportat diverse metode și instrumente endoscopice pentru dezmembrarea bezoarelor, inclusiv litotripsie cu coș endoscopic, îndepărtarea prin aspirare cu endoscop cu canal mare, extragere cu ansa de polipectomie și forcepsul de biopsie. Ca și în cazul nostru diagnosticul a fost suspectat clinic, și a fost confirmat endoscopic. Extracția trihobezoarului a fost realizată endoscopic cu sprijinul anestezic intravenos.

Deoarece stresul emoțional de bază este de multe ori un factor declanșator pentru trihofagie sau tricotilomanie observată la pacienții afectați, evaluare psihiatrică sau psihologică este esențială. Pacienta noastră a fost direcționată la clinica psihiatrică pentru evaluarea psihologică și aplicarea tratamentului la necesitate. Pentru prevenirea recurențelor a fost recomandată urmărirea psihiatrică.

Concluzie: îndepărtarea cu succes prin endoscopie a trihobezoarului gigantic a permis rezolvarea acestui caz, fără intervenție chirurgicală. Îndepărtarea endoscopică a bezoarului oferă o alternativă atractivă privind intervenția chirurgicală sau alte forme de terapie. Acesta este primul caz raportat de extragerea endoscopică a trihobezoarului gastric gigant.

Bibliografie

1. Lee J. Bezoars and foreign bodies of the stomach. *Gastrointest Endosc* 1996; 6: 605-619.
2. Feldman, M., Friedman, L.S., Brandt, L.J. Foreign bodies, bezoars, and caustic ingestions. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010.
3. Faria A.P., Silva I.Z., Santos A., Avilla S.G.A., Silveria A.E. The Rapunzel syndrome – a case report: trichobezoar as a cause of intestinal perforation (in Portuguese). *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76: 83-86.
4. Santos T., Nuno M., Joao A. et al. Trichophagia and trichobezoar: Case report. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*.2012;8:43-45.
5. Naik S., Gupta V., Naik S. et al., „Rapunzel syndrome reviewed and redefined”. *Digestive Surgery* 2007; vol. 24, no. 3: 157-161.
6. Kaspar A., Deeg K.H., Schmidt K., Meister R. Das Rapunzel-Syndrom, eine ungewöhnliche Form intestinaler Trichobezoare. *Klin Padiatr* 1999; 211: 420-422.
7. DeBakey M., Oschner A. Bezoars and concretions, comprehensive review of literature with analysis of

303 collected cases and presentation of 8 additional cases. *Surgery* 1938; 4:934-963, 1939; 5:132-160.

8. Pace A.P., Fearn C. Trichobezoar in a 13 year old male: a case report and review of literature, *Malta Med J* 2003; 15: 39-40.

9. Gorter R.R., Kneepkens C.M., Mattens, E.C. et al. Management of trichobezoar: Case report and literature review. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:457-463.

10. Salem M., Fouda R., Fouda U., Maadawy M.E., Ammar H. Rapunzel and pregnancy. *South Med J.* 2009;102(1):106-7.

11. O'Sullivan M.J., McGreal G., Walsh J.G. Trichobezoar. *J R Soc Med* 2001; 94: 68-70.

12. Singla S.L., Rattan K.N., Kaushik N., Pandit S.K. Rapunzel syndrome: A case report. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1970-1971.

13. Wadlington W.B., Rose M., Holcomb G.W. Complications of trichobezoars: a 30-year experience. *South Med J* X5:1020-1022, 1992.

14. Groenewald C.B., Smoot R.L., Farley D.R. A football-sized gastric mass in a healthy teen. *Contemp Surg* 2006;62:531-534.

15. Eryilmaz R., Sahin M., Alimoğlu O., Yildiz MK. [A case of Rapunzel syndrome]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004;10:260-263.

16. Zent R.M., Cothren C.C., Moore E.E. et al. Gastric Trichobezoar and Rapunzel Syndrome. *The American College of Surgeons* 2004; 990.

17. Jensen A.R., Trankiem C.T., Steve Lebovitch S. et al. Gastric outlet obstruction secondary to a large trichobezoar. *JPS* 2005; 40: 8.

18. Rabie M.E., Arishi A.R., Khan A. et al. Rapunzel syndrome: The unsuspected culprit. *World J Gastroenterol.* 2008;14(7):1141-1143.

19. Prasad A.J., Rizvon K.M., Angus G. et al. A giant trichobezoar presenting as an abdominal mass. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):1052-1054.

CUM STEATOZA HEPATICĂ NON-ALCOOLICĂ A GREFEI INFLUENȚEAZĂ SECURITATEA DONATORULUI DUPĂ TRANSPLANT HEPATIC DE LA DONATOR VIU

**Angela Peltec, conferențiar universitar, doctor în medicină, Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu,**

**Andrian Hotineanu, prof universitar, doctor habilitat în medicină, șef-sectie Chirurgia
Hepato-Bilio-Pancretică, IMSP, SCR,**

**Vlad Brașoveanu, doctor în medicină, medic primar chirurg, șef-sectie de Transplant Hepatic
al Institutului Clinic Fundeni, București, România,**

Grigorii Ivancov, șef-sectie Chirurgia Septică, IMSP, SCR,

**Natalia Tăran, cercetător științific, Laboratorul de Gastroenterologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”,**

Elena Moraru, șef-sectie Terapia Intensivă, IMSP, SCR,

**Victor Cojocari, prof. universitar, doctor habilitat în medicină, șef Catedra Terapia Intensivă
și Anesteziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,**

**Andrei Munteanu – asistent universitar, catedra de morfopatologie, USMF
„Nicolae Testemițanu”, medic morfopatolog, secția morfopatologie, IMSP SCR,**

**Vladimir Hotineanu, prof. universitar, doctor habilitat în medicină, șef Catedra Chirurgie,
USMF „Nicolae Testemițanu”**

E - mail: apeltec@yahoo.com, tel 079435493, 22 40 35 29

Rezumat

Introducere: Nu este bine determinată influența gradului de steatoză a grefei asupra securității donatorului viu după hepatectomie efectuată pentru donare. Gradul steatozei hepatice la donator viu ar putea influența, precum și potențial afecta recuperarea donatorului după hepatectomie parțială. **Scopul** acestui studiu a fost evaluarea impactului steatozei hepatice macroveziculare minimale asupra evoluției postoperatorii și securității donatorului de ficat viu. **Material și metode:** În studiul au fost incluși 7 donatori de ficat vii care au fost divizați în două grupe în dependență de prezența steatozei hepatice minimale macroveziculare la examenul morfopatologic. Grupele au fost analizate prin prisma examenului pre operator demografic, antropometric, evaluării intraoperatorii, postoperatorii și prevalenței complicațiilor. **Rezultate:** au fost găsite diferențe semnificative statistic privind indicele masei corporale, duratei intervenției chirurgicale, nivelului

ALAT, duratei normalizării transaminazelor. Prezența steatozei hepatice nu a influențat numărul complicațiilor postoperatorii și volumul hemoragiei intraoperatorii. **Concluzii:** supraviețuirea grefei și a donatorului nu este afectată de steatoza hepatică macroveziculară minimală (până la 30%). Evoluția postoperatorie nu depinde de prezența steatozei hepatice macroveziculare minimale.

Summary. How non-alcoholic steatosis influence the security of graft after living donor liver transplantation

Introduction: It is not well defined influence of graft steatosis on the safety of the living donor hepatectomy performed for the donation. The degree of hepatic steatosis in living donor could influence and affect the potential donor recovery after partial hepatectomy. **The aim** of this study was to evaluate the impact of minimal macroveziculare steatosis on the postoperative outcome and donor security. **Material and methods:** We examined 7 living liver donors who were divided into two groups depending on the presence of minimal macroveziculare hepatic steatosis in the morphological examination. The groups were analyzed in terms of demographic, anthropometric characteristics, intraoperative evaluation and prevalence of postoperative complications. **Results:** Statistically significant differences were found on the body mass index, duration of surgery, ALT level, time of ALAT level normalization. The prevalence of postoperative complications and the volume of intraoperative bleeding did not influenced by the presence of hepatic steatosis. **Conclusions:** donor graft survival is not affected by macroveziculara minimal hepatic steatosis (less than 30%). Postoperative outcome does not depend on the presence of minimal, macrovezicular hepatic steatosis.

Резюме. Как неалкогольный стеатоз печени влияет на безопасность донора после пересадки печени живого донора

Введение: Нет полной ясности касательно влияния стеатоза на безопасность живого донора после резекции печени выполненной в целях пересадки. Стеатоза печени у живого донора влияет на процессы восстановления доноров частичной резекции печени. **Целью** данного исследования являлась оценка влияния минимальной макровезикулярной жировой дистрофии печени на безопасность живого донора и на послеоперационную эволюцию. **Материалы и методы:** В исследование были включены семь живых доноров печени, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия минимальной жировой дистрофии печени на гистологическом исследовании. Группы были проанализированы с точки зрения демографических, антропометрических данных, оценки интраоперационных показателей и распространенности послеоперационных осложнений. **Результаты:** статистически значимые различия были обнаружены по индексу массы тела, длительности операции, уровню АЛАТ, длительности нормализации уровня трансаминаз. Наличие жировой дистрофии печени не влияет на количество послеоперационных осложнений и объем интраоперационной кровопотери. **Выводы:** минимальная макровезикулярная жировая дистрофия печени не влияет на выживаемость и частоту послеоперационных осложнений. Послеоперационный эволюция не зависит от наличия минимального стеатоза печени у живого донора.

Introducere

În ultimii 10 ani deficit de organe disponibile pentru transplantare a devenit critic. Această indisponibilitate generală de organe este în parte legată de creșterea dramatică a prevalenței hepatitei cronice virale tip C cu predispoziția sa de a evolua în ciroză. Lista lungă de așteptare pentru transplant contribuie în mare măsură la decompensări grave sau deces al recipientelor. Această circumstanță nefericită ar putea fi aproape eliminată prin utilizarea de donatori vii de ficat. Cu toate că, această procedură este în mod inerent riscantă pentru donator, minimizarea morbidității și mortalității este extrem de importantă. Creșterea numărului de transplantări hepatice efectuate în ultimul deceniu trezește dezbateri în comunitatea trasplantologică privind etica donării și monitorizarea adecvată a donatorilor.

Centrele de transplant au folosit în ghiduri clinice acceptabilitățile donatorului de ficat, fie greutatea grefei ca procent al masei hepatice standard sau rata masei grefei asupra masei recipientului (graft-to-reci-

pient body weight (GRBW) ratios) pentru estimarea dimensiunilor adecvate a grefei transplantate. Ambele valori arată o corelație bună și sunt acceptabile. Ficatul cu un raport GRBW mai mic de 0,8% crește riscul de pierdere a grefei, cauzat de hiperperfuzie ca mecanism de alterare³. A fost emisă o ipoteză că fiecare procent de grăsime în grefa donatorului scade masa funcțională hepatică cu 1%. Prin urmare, pentru a evita transplantarea grefei de dimensiuni insuficiente și a pune în pericol succesul rezultatului evoluției recipientului din cauza dereglării funcției grefei, stabilirea cantității steatozei în ficatul donatorului are o maximă importanță.

Pe lângă reducerea masei efective, s-a presupus că steatoza semnificativă provoacă disfuncție a grefei prin perturbarea microcirculației membrano-celulare sau modificarea fluidității⁴⁻⁶. Un risc suplimentar al steatozei este faptul că supune donatorul la creșterea pierderilor de sânge perioperator în timpul transecției⁷.

Nu este bine determinată influența gradului de

steatoză a grefei asupra securității donatorului viu după hepatectomie efectuată pentru donare. Gradul steatozei hepatice la donatorul viu ar putea influența, precum și potențial afecta recuperarea donatorului după hepatectomie parțială¹.

Variabilele epidemiologice nu sunt utile în cuantificarea grăsimii hepatice la donatori vii potențiali. Într-un studiu anterior, a fost arătat ca indicele de masă corporală (IMC) a fost un predictor al prezenței, dar nu al extensiei steatozei hepatice².

Scopul acestui studiu a fost evaluarea impactului steatozei hepatice macroveziculare minimale asupra evoluției postoperatorii și securității donatorului viu de ficat.

Material și metode

În evidența Centrului de Transplant hepatic din Republica Moldova sunt 25 de pacienți post transplant hepatic - 18 pacienți după transplant hepatic ortotopic de la donator în moartea cerebrală și 7 pacienți după transplant hepatic ortotopic de la donator viu.

Selectarea donatorilor

Toți donatorii vii potențiali au fost evaluați conform protocolului (Tabelul 1). Evaluarea a fost efectuată de către hepatolog, psihiatru, coordonator de transplant, lucrător social și comisia agenției de transplant. Vârsta maximă pentru donator a fost considerată 55 ani și vârsta minimă – de 21 ani. Cei cu vârsta între 18 și 21 ani necesitau consultații psihiatrice adăugătoare înainte de a fi considerați donatori potențiali. Criterii de excludere pentru donatorii vii a fost: IMC mai mare de 33 kg/m², volumul ficatului restant mai mic de 30% din volumul total al ficatului, steatoza hepatică mai mare de 30%

Testarea donatorilor

Testarea donatorilor a inclus teste de laborator cu evaluarea funcției hepatice, statutului metabolic și evaluarea factorilor genetici privind patologia hepatică au prezența infecțiilor. Indicele masei corporale a fost calculat la toți pacienții. Testele funcționale pulmonare și cardiace au fost executate. Studiile imagistice au inclus ecografia abdominală cu examinarea Doppler în prima fază a protocolului, tomografia computerizată – în faza a doua a protocolului și angiografia CT cu colangiografia MRI în a treia fază, intraoperator se efectua ultrasonografia Doppler. Prezența și gradul steatozei a fost estimat la examen CT și ultrasonografie înainte de efectuarea biopsiei hepatice, examinatorii nu au cunoscut istoricul pacienților (cunoșteau numai că sunt donatori candidați), IMC și rezultatele examenelor de laborator. Tomografia computerizată a inclus examinarea ficatului cu scorificarea prezenței grăsimii de la absentă, minimală, focală și difuză cu prezentarea unităților Hounsfields. Volumul lobului drept și volumul total a ficatului au fost calculate folosind imaginile TC cu considerare ca rata GRBW să fie mai mare de 0,8%. GRBW a fost corectat prin calculare următoarele: fiecare procent de grăsime determinat prin biosie reduce masa ficatului viabil cu 1%. Steatoza microveziculară și macroveziculară a fost evaluată.

Biopsia hepatică

Biopsia hepatică percutanată ghidată ultrasonografic a fost efectuată la toți pacienți. Eșantioanele au fost fixate în soluție de formalină 10% și procesare de rutină cu obținerea secțiunilor de 4 microni grosime care au fost colorate cu hematoxilina și eozina

Tabelul 1

Protocol de evaluare a candidaților vii pentru donarea ficatului

Prima fază	<p>Evaluarea clinică: istoric, examinarea civică cu consensul și evaluarea slujbelor sociale</p> <p>Evaluare de laborator: grupa sanguină, analiza generală de sânge, profilul metabolic desfășurat, transferina</p> <p>Teste de coagulare: protrombina, PTT, INR, fibrinogen, factor V, VII, VIII, antitrombina III, proteina C, proteina S</p> <p>Examen serologic: pentru hepatita virală tip A (Ig G și M), tip B (antigenul de suprafață, anticorpii de suprafață, anticorpii cor), tip C și tip D</p> <p>Evaluarea imagistică: ecografia abdominală cu Doppler</p>
Faza a doua	<p>Evaluarea de laborator: analiza generală urina, testul de sarcină, HLA typig cross – match și alfa I antitripsina</p> <p>Examen serologic: Herpes simplex, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus IgG, parvovirus IgG, HIV</p> <p>Markeri tumorali: CEA, CA 19-9, AFP, PSA (bărbați), CA125 (femei)</p> <p>Evaluarea imagistică: tomografia computerizată abdominală cu contrast pentru volumetria hepatică</p> <p>Studii speciale: testul pulmonary funcțional (spirometria), ecocardiograma, radiografia pulmonară în două proiecții, electrocardiograma</p>
Faza a treia	<p>Evaluarea histologică: biopsia hepatică</p> <p>Angiografia prin tomografia computerizată (TC): angiografia celiacă cu faza portal</p> <p>Colangiopancreatografia prin rezonanța magnetică (MRI)</p>

(H&E), trichrome, PAS-D și colorația Perl's pentru fier. Biopsiile au fost evaluate de patomorfolog hepatic experimentat (AM) care nu cunoștea caracteristicile clinice a pacienților. Grăsimea a fost evaluată cantitativ folosind magnitudinea de 20X în acord cu procentajul total al hepatocitelor implicate. Distribuția zonală a steatozei și prezența steatozei microveziculare au fost specificate aparte. Patologia hepatică așa ca inflamația, fibroza, depozite de fier, necroze celulare unice, dilatații sinusoidale sau granuloame au fost raportate adițional.

Analiza evoluției postoperatorii

Analiza rezultatelor a inclus durata spitalizării în terapia intensivă, durata totală de spitalizare, morbiditatea și mortalitatea.

Morbiditatea donatorilor după transplant hepatic de la donator viu

Broering DC și al⁸ propune adaptarea clasificării morbidității lui Clavien pentru donatorii vii. (Tabelul 2).

Funcția hepatică postoperatorie

Un scor simplu care se obține prin adunarea punctelor pentru timpul protrombinei, nivelul total al bilirubinei a fost folosit pentru evaluarea funcției hepatice în ziua 1,3 și 5 post operator. Pentru fiecare donator 1, 2 sau 3 puncte au fost atribuite pentru timpul de protrombină și nivelul bilirubinei totale post operator. Criteriile de distribuție sunt expuse în Tabelul 3. Media sumei punctelor a fost comparată la pacienți cu/și fără semne de steatoză macroveziculară.

Tabelul 2

Clasificarea complicațiilor la donator după transplant hepatic de la donator viu

Gradul I

Complicațiile care nu pun viața în pericol, nu induc dizabilități reziduale și, nu necesită intervenții terapeutice invazive sau folosirea medicamentelor, cu excepția analgezicilor, antipireticilor, antiinflamatoarelor și antiemeti-cilor.

Exemple:

1. Infecția superficială a plăgii, care nu necesită folosirea antibioticilor.
2. Scurgerea tranzitorie de bilă care este tratată conservativ și se reduce timp de 1 săptămână (scurgere de bilă: nivelul total de bilirubină în eliminările din drenaje de două ori mai mari de cât în ser).
3. Injuria pozițională tranzitorie.
4. Retenția urinară tranzitorie (care nu necesită cate-terizarea permanent).

Gradul II

Complicațiile care au un potențial de a pune viața în pericol și necesită administrarea medicamentelor mai mult de o unitate de sânge străin, dar nu necesită intervenții terapeutice invazive și nu provoacă dizabilități reziduale.

Exemple:

1. Infecția bacteriană, virală sau fungică care necesită administrarea antibioticilor, preparatelor antivirale sau antifungice.
2. Hemoragia postoperatorie ce nu necesită relaparotomie.
3. Tromboza locală a venelor adânci fără complicații tromboembolice.
4. Efuzii intrapleurale sau pericardiale (care nu necesită pleurocenteză sau pericardiocenteză).

Gradul III

Complicații care potențial pun viața în pericol și necesită intervenții terapeutice invazive, folosirea medicamentelor/transfuziei de sânge și/sau provoacă necesitatea reinternării în terapia intensivă, dar nu provoacă dizabilitate reziduală.

Exemple:

1. Scurgeri de bilă care necesită intervenții endoscopice sau chirurgicale.
2. Hemoragia postoperatorie ce necesită relaparotomie.
3. Infecția adâncă a plăgii ce necesită relaparotomie sau instalarea drenării și tratament antibacterian.
4. Tromboza venoasă complicată cu embolism pulmonar.
5. Hemoragia digestivă tratată endoscopic sau chirurgical.

Gradul IV

Complicații ce provoacă dizabilități reziduale sau de durată sau deces.

Exemplu:

1. Alte patologii care au provocat decesul.
2. Insuficiența hepatică progresivă care necesită transplant hepatic.
3. Insuficiența renală ce necesită hemodializa persistentă sau transplant renal.
4. Virusul imunodeficitului unam (HIV), infecție cu virusul hepatitei B sau C.
5. Infarct miocardic cu dizabilitatea persistentă (clasificarea NIHA III-IV).
6. Dizabilitatea neurologică persistentă (injuria pozițională).

Tabelul 3

Criterii de distribuție a indicilor de laborator

Puncte	Tipul protrombinei	Bilirubina totală
1	Mai mic de 70%	Mai mult de 35 și mai puțin de 50 mmol/L
2	Mai mic de 50%	Mai mult de 50 mmol/l
3	Mai mic de 40%	Mai mult de 85 mmol/L

Analiza statistică

Valorile sunt prezentate ca medii și deviațiile

standard (\pm SD) sau ca mediane și variază după caz. Analiza variației (testare Bonferroni post hoc) a fost utilizată pentru date continue nonparametrice. Testul χ^2 s-a folosit pentru a identifica diferențele semnificative dintre variabilele categoriale. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativ statistic. Programul statistic Epi info 7.1.4.0 a fost utilizată pentru toate analizele statistice.

Rezultate

În perioada februarie 2013 – octombrie 2014 în Centrul de Transplant Hepatic a IMSP Spitalului Clinic Republican s-au efectuat șapte transplantate de ficat de la donator viu. În dependență de prezența steatozei macroveziculară la examenul histologic toți pacienți examinați au fost împărțiți în două grupe: grupa cu steatoza macroveziculară – 4 pacienți; grupa fără steatoză – 3 pacienți. Donatorii fără steatoză erau mai tineri – vârsta medie $35,67 \pm 17,67$ vs $40,5 \pm 6,03$ ani (Tabelul 4). Evaluarea antropometrică preoperatorie arată că indicele masei corporale era mai mare în grupa cu steatoza, donatorii fără steatoză erau de sex masculin cu talia mai mare și masa ponderală mai mică. Volumul hepatic calculat la CT a fost mai mare în grupa fără steatoză, probabil tot pe seama că donatorii erau de sex masculin (Tabelul 5).

Tabelul 4

Evaluarea demografică preoperatorie a donatorilor

Variabile preoperatorii	Steatoza macroveziculară minimală N 4	Fără steatoză N 3	P
Vârsta medie (ani \pm SD)	40,5 \pm 6,03	35,67 \pm 17,67	0,6
Vârsta < 50 ani	4 (100%)	2/3(67%)	
Vârsta > 50 ani	0	1/3 (33%)	
Sex (B/F)	1/3 (25%)	3/0 (100%)	0,14
Relații cu recipientul			
Rudă biologică	2/4(50%)	2/3 (67%)	0,9
Rudă nonbiologică	2/4(50%)	1/3(33%)	0,9

Tabelul 5

Evaluarea antropometrică preoperatorie

Variabile preoperatorii antropometrice	Steatoza macroveziculară minimală N 4	Fără steatoză N 3	P
Inălțimea, cm	169 \pm 5,2	182,3 \pm 6,8	0,03
Masa ponderală, kg	92,0 \pm 9,8	80,3 \pm 8,9	0,17

IMC kg/m ²	32,15 \pm 2,13	24,17 \pm 2,77*	0,0074
Suprafața corpului	2,02 \pm 0,14	2,02 \pm 0,12	1,0
Volumetria hepatică CT cm ²	1378,5 \pm 91,04	1660,7 \pm 208,6	0,05

Tabelul 6

Evaluarea intraoperatorie

Variabile intraoperatorii	Steatoza macroveziculară minimală N 4	Fără steatoză N 3	P
Durata operației, min	361,25 \pm 54,52	266,67 \pm 36,17	0,049
Tipul hepatectomiei	Hepatectomia reglata dreapta	Hepatectomia reglata dreapta	
Volumul hemoragiei intraoperatorii, ml	575,0 \pm 150	600 \pm 173,2	0,84
Masa grefei, g	793,8 \pm 59,1	790,0 \pm 85,4	0,95

Evaluarea intraoperatorie a donatorilor arată că cei cu steatoză hepatică au durata operației mai mare, dar volumul hemoragiei și masa grefei nu diferă semnificativ (Tabelul 6). Evaluarea postoperatorie a funcției hepatice a arătat că, la donatorii cu steatoză, valorile absolute a transaminazelor în primele zile postoperator erau mai ridicate și, durata normalizării nivelului ALAT-ului era mai mare la acești pacienți, dar numărul mic de cazuri studiate nu a permis să evidențieze diferențe semnificative statistic. Este necesară continuarea studiului cu aplicarea designului prospectiv pentru a face concluzii finale privind influența steatozei minimale macroveziculare asupra funcției hepatice la donatorii vii. Valorile bilirubinei și a INR nu difereau mult la grupele studiate (Tabelul 7).

Tabelul 7

Evaluarea postoperatorie a funcției hepatice

Variabile postoperatorii	Steatoza macroveziculară minimală N 4	Fără steatoză N 3	P
Durata spitalizării în ATI, zile	5,5 \pm 1,3	5,3 \pm 1,2	0,84
Durata totală de spitalizare, zile	25,5 \pm 19,7	14,3 \pm 2,1	0,30
ALAT	349,5 \pm 201,2	141,3 \pm 75,6	0,15
1 zi PO	423,8 \pm 358,3	131,0 \pm 30,5	0,23
3zi PO	197,5 \pm 70,8	86,8 \pm 39,6	0,06
7zi PO			
Valoarea max ALAT	709,0 \pm 416,5	164,7 \pm 55,7	0,07
Valoarea max ASAT	554,3 \pm 321,5	175,7 \pm 22,9	0,10

Durata normalizării ALAT, zile	23,5±9,5	13,0±4,4	0,14
Bilirubina totală, μmoli/l			
1 zi PO	73,5±62,4	48,0±18,4	0,53
3 zi PO	37,5±14,79	50,0±20,5	0,38
7 zi PO	46,1±33,6	21,0±9,6	0,27
Valoarea max. bilir. tot., μmoli/l	97,75±48,96	56,33±14,5	0,22
Durata normalizării Bilir. tot., zile	9,5±3,8	9,7±3,2	0,94
INR			
1 zi PO	1,7±0,3	1,5±0,2	0,39
3 zi PO	1,4±0,1	1,7±0,3	0,11
7 zi PO	1,2±0,1	1,3±0,3	0,55
Valoarea max. INR	1,7±0,2	1,9±0,3	0,33

Tabelul 8

Evaluarea postoperatorie a mortalității și morbidității donatorilor

Variabile postoperatorii	Steatoza macroveziculară minimală N 4	Fără steatoză N 3
Mortalitatea donatorilor	0	0
Morbiditatea	1/3(33%)	2/4(50%)
Complicații minore (< III după clasificarea Clavien)		
Pancreatită	1/3(33%)	2/4(50%)
Colecții lichidiene	0	1/4(25%)
Pneumonia	0	1/4(25%)
Pleurezia	0	1/4
Complicații majore (≥ III după clasificarea Clavien)		
Scurgere de bilă	0	1/4(25%)
Abces subfrenic	0	1/4(25%)

Analizarea donatorilor incluși în studiu a arătat că mortalitatea a constituit 0%, ce ține de morbiditate a fost mai frecventă în grupa fără steatoză pe seama unui donator ce a prezentat complicații de gradul III după clasificarea complicațiilor modificate lui Clavien.

Discuții

La momentul actual comunitatea transplantologică din lume nu a convenit la un consens privind steatoza hepatică a grefei și influența acesteia asupra securității donatorului. Studiile sunt multiple dar rezultatele destul de controversate. Școlile orientale (Japonia, Coreea de Sud) care au o experiență de transplantare hepatică de la donator viu mult mai vastă consideră că în condiții de securitate adecvată este posibil de efectuat transplant și în cazul steatozei a grefei ce depășește 30% în timp ce *Soiejima Y* și al.⁹ – relatează

că steatoza severă a grefei provoacă leziuni ischemice de reperfuție mai severe, *Nagai S et al.*¹⁰ arată că steatoza macroveziculară minimală poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea hiperbilirubinemiei posthepatectomie la donatorii vii^{11,12}. Studii multicentrice cu implicarea numărului adecvat de donatori ar permite rezolvarea dilemei care este gradul steatozei a grefei, care nu ar influența securitatea donatorului și funcția hepatică la recipient.

În concluzie studiul nostru ne permite să constatăm că supraviețuirea grefei și a donatorului nu este afectată de steatoza hepatică macroveziculară minimală (până la 30%). Evoluția postoperatorie nu depinde de prezența steatozei hepatice macroveziculare minimale. În absența altor contraindicații și, dacă volumul grefei satisface criteriile de GRWR>0.8 și rata volumul grefei / volumul standard hepatic (GV/SLV) >40%, prezența steatozei macroveziculare minime (până la 30%) nu afectează securitatea donatorului.

Bibliografie

- Behrns K.E., Tsiotos G.G., DeSouza N.F., Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2:292-298.
- Rinella M.E., Alonso E., Rao S., Whittington P., Fryer J., Abecassis M. et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl* 2001;7:409-414.
- Kiuchi T., Kasahara M., Uryuhara K., Inomata Y., Uemoto S., Asonuma K. et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999;67:321-327.
- Fukumori T., Ohkohchi N., Tsukamoto S., Satomi S. The mechanism of injury in a steatotic liver graft during cold preservation. *Transplantation* 1999;67:195-200.
- Todo S., Demetris A.J., Makowka L., Teperman L., Podesta L., Shaver T. et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989;47:903-905.
- Seifalian A.M., Chidambaram V., Rolles K., Davidson B.R. In vivo demonstration of impaired microcirculation in steatotic human liver grafts. *Liver Transpl Surg* 1998;4:71-77.
- Behrns K.E., Tsiotos G.G., DeSouza N.F., Krishna M.K., Ludwig J., Nagorney D.M. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2:292-298.
- Broering D.C., Wilms C., Bok P. et al. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation: a single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg.* 2004 Dec ;240(6):1013-24; discussions 1024-6.
- Soejima Y., Shimada M., Suehiro T., Hiroshige S., Ninomiya M., Shiotani S., Harada N., Hideki I., Yonemura Y., Maehara Y. Outcome analysis in adult-to-adult living donor liver transplantation using the left lobe. *Liver Transpl.* 2003 Jun;9(6):581-6.
- Nagai S., Fujimoto Y., Kamei H. et al. Mild hepa-

tic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy *British Journal of Surgery* 2009; 96: 437–444.

11. Shin Y.H., Ko J.S., Kim G.S., Gwak M.S., Sim W.S., Ryu J.Y., Kim J.M., Kwon C.H., Joh J.W. The effects of intermittent inflow occlusion and hepatic steatosis on postoperative liver functions in living liver do-

nors undergoing right hepatectomy. *Transplant Proc.* 2012 Mar;44(2):380-3.

12. Shin Y.H., Ko J.S., Kim G.S., Gwak M.S., Sim W.S., Lee A.R., Yi H.W., Joh J.W. Impact of hepatic macrovesicular and microvesicular steatosis on the postoperative liver functions after right hepatectomy in living donors. *Transplant Proc.* 2012 Mar;44(2):512-5.

REZULTATELE STUDIULUI SATISFACTIEI PACIENŢILOR CA INDICATORI DETERMINANŢI AI CALITĂŢII SERVICIILOR STOMATOLOGICE PRESTATE POPULAŢIEI

Anatolie Pancenco, dr. în med., conferențiar universitar,
Elena Tintiuc, dr. în med., conferențiar universitar,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele studiului opiniei populației rurale și urbane din Republica Moldova privind satisfacția pacienților de asistența medicală stomatologică acordată de medicii specialiști în instituțiile de profil cu diferite forme de proprietate. Datele obținute au permis o analiză complexă a activităților serviciilor stomatologice, ce țin de organizarea asistenței medicale stomatologice de calitate, nivelul de asigurare a instituțiilor stomatologice cu tehnologii avansate, utilaj și material de performanță, respectarea normelor etice și morale în activitatea medicului stomatolog etc. Concluziile și recomandările practice sunt de importanță pentru perfecționarea asistenței stomatologice, reieșind din condițiile locale și internaționale.

Cuvinte-cheie: opinie, organizare, satisfacție, calitate, servicii stomatologice, sănătate

Summary. The study results determining the satisfaction of the patients as important indicators of the quality of the dental healthcare provided to the population

This paper presents the study results regarding the opinion of the rural and urban population from Republic of Moldova on patient satisfaction with the dental care provided by the dental practitioners in dental institutions of various forms of property. Obtained data allowed us a comprehensive analysis of the activities of the dental services, related to the organization of quality dental care, the level of assurance of the dental institutions with advanced technologies, performant equipment and material, the compliance with ethical and moral rules of the dentist's activity, etc. Practical conclusions and recommendations are important for the improvement of the dental healthcare, proceeding from the local and international conditions.

Key words: opinion, organization, satisfaction, quality, dental services, health

Резюме. Результаты исследования удовлетворенности пациентов – как показатель качества оказания стоматологической помощи населению

В работе описывается результаты исследования социологического опроса населения об удовлетворенности качества оказания стоматологической помощи в медицинских санитарных стоматологических учреждениях с целью разработки стратегии развития стоматологической службы в перспективе

Introducere

Politica națională de Sănătate a Republicii Moldova pentru anii 2007-2021 aprobată prin Hotărîrea Guvernului nr. 886 din 06.08.2007 și Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 aprobată prin Hotărîrea Guvernului nr. 1471 din 24.12.2007 prevede direcțiile prioritare de dezvoltare a sistemului sănătății din Republica Moldova orien-

tate spre majorarea eficacității, eficienței și calității asistenței medicale, spre orientarea la rezultatul final, precum și denotă obiective strategice și implementarea unui management efectiv în activitatea instituțiilor medicale de diferit profil. La acest capitol, un complex de indici reflectă și rolul influenței sistemului de sănătate și a compartimentelor sale structurale asupra stării sănătății populației, cât și a utilizării raționale a

resurselor materiale și umane în condițiile social-economice noi [3,6,9]. Asistența stomatologică, ca parte componentă a asistenței medicale acordate populației Republicii Moldova, reprezintă un sistem de servicii orientat spre îmbunătățirea sănătății orale populației rurale și urbane. Asigurarea asistenței medicale stomatologice în mare parte depinde de efectuarea studiilor speciale a satisfacției populației.

Acordarea asistenței medicale stomatologice, la etapa actuală, devine tot mai complexă și dependentă de utilizarea tehnologiilor avansate, informaționale, administrative, clinice, de cercetare, de asigurare a condițiilor optime la locul de muncă, de nivelul de pregătire a personalului medical și orientarea sa profesională către asigurarea eficacității asistenței medicale prestate [4,5,8,10].

În ultimii ani, în cadrul analizei stării și tendinței de dezvoltare a serviciului stomatologic cu diferite forme de proprietate în Republica Moldova, frecvent se folosesc metode avansate de cercetare a satisfacției ca indicator al motivației populației în acordarea serviciilor stomatologice de calitate prestate în diferite instituții medicale de profil stomatologic [7, 11].

Scopul lucrării este aprecierea gradului de satisfacție a populației în acordarea serviciilor stomatologice calitative de ambulator în instituțiile de profil.

Obiectivele:

- Determinarea gradului de satisfacție a pacienților despre calitatea asistenței medicale stomatologice.
- Studiarea opiniei populației despre starea și calitatea asistenței medicale stomatologice la diferite nivele.
- Evaluarea rezultatelor opiniei pacienților prin prisma calității serviciilor medicale stomatologice solicitate.
- Aprecierea de către pacienți a gradului de accesibilitate și a organizării serviciului stomatologic.
- Asigurarea serviciului stomatologic cu specialiști de profil (terapeuți, proteticieni, chirurghi, implantologi, ortodonți), aparate și materiale eficiente pentru acordarea asistenței specializate de calitate.
- Respectarea în instituțiile medicale stomatologice a normelor etico-deontologice.

Material și metode

Rezultatele obținute au fost colectate prin metoda de interviu a pacienților pe parcursul anilor 2011-2013. Chestionarea respondenților din zonele economico-geografice Nord, Centru, Sud și din municipiul Chișinău ale Republicii Moldova s-a efectuat individual, prin metoda chestionarului formalizat „Opinia pacienților despre calitatea (satisfacerea/insatisfacerea) asistenței medicale stomatologice prestate populației”. Chestionarea a introdus o serie de

întrebări menite să contribuie la elucidarea problemei studiate.

Astfel, prin metoda chestionării, au fost studiate aprecierile date de către pacienți la capitolul cum este organizat serviciul medical stomatologic, motivele principale de adresabilitate la serviciile stomatologice, nivelul calității serviciilor acordate, nivelul de calificare a medicilor stomatologi prin prisma serviciilor acordate, dotării instituțiilor stomatologice cu specialiști de profil, materiale și aparatură necesar etc. Studiul a reflectat informația despre pacienți, despre atitudinea medicilor în acordarea serviciilor medicale stomatologice, satisfacția-insatisfacția pacienților de asistență medicală stomatologică prestată etc.

Veridicitatea rezultatelor și selectarea reprezentativă au fost confirmate cu ajutorul metodelor contemporane ale statisticii variaționale.

Rezultate și discuții:

Eșantionul de selectare a cuprins 920 de respondenți (de gen masculin – 267 – 29,0%, de gen feminin – 653 – 71,0%, cu vârstele între 20 – 60 de ani, care și-au exprimat opinia despre calitatea (satisfacția, insatisfacția) de asistență medicală stomatologică prestată populației. Este foarte reprezentativă componența respondenților conform vârstei: 17,6% – pacienți cu vârsta de la 20-29 ani, 34,5% – 30-39 ani, 22,6% – 40-49 ani, 21,6% – 50-59 ani. Cel mai rar solicită asistența medicală stomatologică pacienții cu vârsta mai mare de 60 de ani (3,7%) (fig. 1).

Prezentăm în continuare o sinteză a rezultatelor principalelor aspecte investigate. Opinia pacienților despre calitatea (satisfacerea-insatisfacerea) asistenței medicale stomatologice a fost expusă după adresarea în instituția medicală stomatologică la medicul stomatolog.

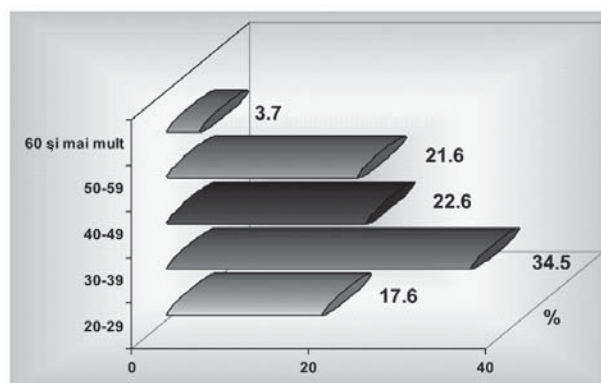


Figura 1. Repartizarea opiniei pacienților în raport de grupele de vârstă

Frecvența vizitării de către pacienți a medicului stomatolog este foarte importantă pentru menținerea sănătății cavității bucale în stare satisfăcătoare. De aceea una dintre întrebările din anchetă adresată paci-

enților a fost de a aprecia cât de frecvent ei vizitează medicul stomatolog. În comparație cu recomandările specialiștilor, de a vizita medicul stomatolog de 2 ori pe an, studiul a stabilit că o mare parte din cei chestionați vizitează medicul stomatolog de 2 ori pe an (35,7%), numai o dată pe an vizitează medicul stomatolog 33,6% din respondenți, iar o parte din respondenți (29,25%) s-au adresat la medicul stomatolog de mai multe ori pe an. Totodată s-a constatat că o parte din cei chestionați (1,4%) nu au vizitat medicul stomatolog niciodată în cursul anului solicitând asistența medicală stomatologică doar la necesitate.

Prezintă interes rezultatele obținute privind nivelul de organizare a serviciului stomatologic. Conform studiului efectuat s-a constatat că populația apreciază organizarea serviciului stomatologic ca „foarte bine” – 19,0%, „bine” – 49,6%, 29,2% – „satisfăcător”. Cota răspunsurilor negative este de – 2,2% (fig. 2).

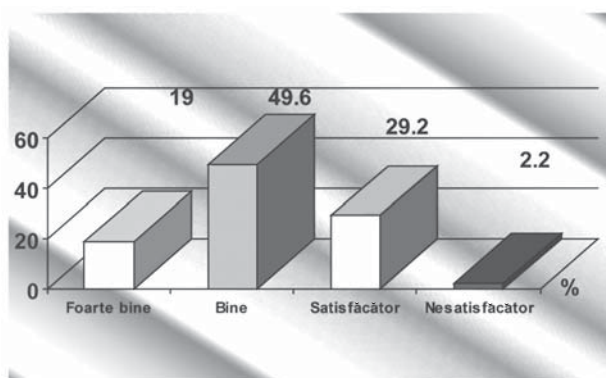


Figura 2. Repartizarea variantelor de răspuns a pacienților supuse sondajului de opinii referitor la nivelul de organizare a serviciului stomatologic.

La întrebarea dacă „Este ușor să obțineți îngrijiri medicale stomatologice de care aveți nevoie?”, 95,6% din pacienții chestionați au răspuns pozitiv, iar 4,4% – negativ (fig. 3).

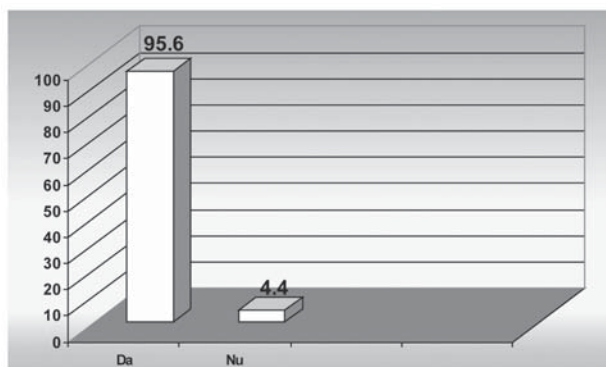


Figura 3. Repartizarea variantelor de răspuns a pacienților supuse sondajului de opinii referitor la obținerea îngrijirilor medicale stomatologice de care au nevoie.

Referința pentru structurile medicale private au manifestat 51,9% din cei intervievați, iar 48,1% au dat prioritate instituțiilor stomatologice de stat. Este necesar de menționat faptul că 35,8% de respondenți preferă instituția medicală stomatologică dată pentru că le convine programul ei de lucru, este convenabil amplasată și are un anturaj plăcut – 30,4%, alte opinii – 3,4% (fig. 4).

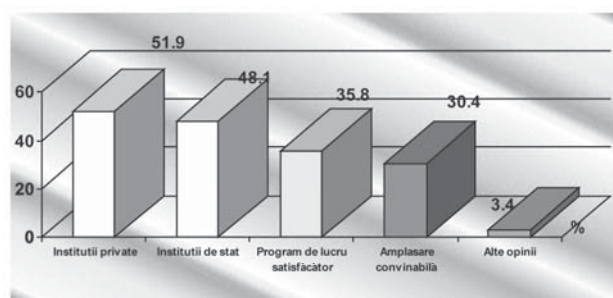


Figura 4. Repartizarea variantelor de răspuns a pacienților supuse sondajului de opinii referitor la instituții, amplasare, program de lucru și alte opinii.

O importanță deosebită la aprecierea calității asistenței medicale stomatologice îl are timpul de așteptare la medicul stomatolog. Majoritatea (83,8%) din respondenți au indicat că perioada de așteptare în timpul unei vizite nu depășește 15 min. În conformitate cu recomandările specialiștilor ponderea timpului de 6-15 min. este semnificativă.

Important este de a asigura accesul la serviciile stomatologice în corespundere cu orele de programare la medicul stomatolog și timpul liber al pacienților. Rezultatele studiului demonstrează că 46,0% din subiecți susțin că programul de lucru al medicului stomatolog întotdeauna corespunde cu timpul lor liber, iar 54,0% au răspuns că nu întotdeauna corespunde.

Accesibilitatea populației la asistența stomatologică specializată e relevantă de necesitatea unui acces liber la un medic stomatolog specializat pe profiluri (terapie, chirurgie, implantologie, protetică dentară, ortodonție). Astfel, majoritatea pacienților preferă asistență medicală la un stomatolog specializat - 62,2%, 31,8% – nu, iar 6% au avut alte opinii (fig. 5).

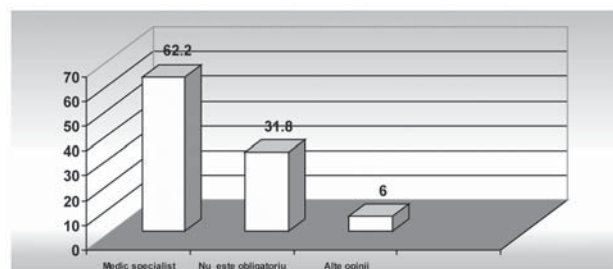


Figura 5. Repartizarea variantelor de răspuns a pacienților supuse sondajului de opinii referitor la doliianța de alegere a medicului specialist stomatolog.

Dotarea serviciului stomatologic influențează opinia pacienților privind calitatea serviciilor stomatologice. Din numărul total de pacineți 48,6% consideră că instituția stomatologică este bine dotată cu aparataj, 34,5% – satisfăcător, 14,5% – foarte bine și numai 2,5% din cei intervievați consideră că aprovizionarea ar putea fi îmbunătățită (fig. 6).

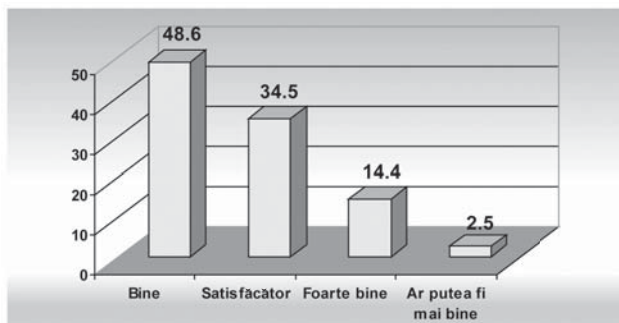


Figura 6. Repartizarea variantelor de răspuns a pacienților supuse sondajului de opinii referitor la dotarea de alegere a medicului specialist stomatolog, consideră satisfăcător, bine, foarte bine, însă ar putea fi și mai bine

Respectarea normelor etico-deontologice este una dintre problemele prioritare în activitatea medicului stomatolog. Gruparea răspunsurilor indică faptul că 66,7% din respondenți apreciază atitudinea și amabilitatea medicilor stomatologi ca „bună”, 18,2% – „satisfăcătoare”, 14,1% – „foarte bune” și numai 1,0% – „nesatisfăcătoare” (fig. 7).

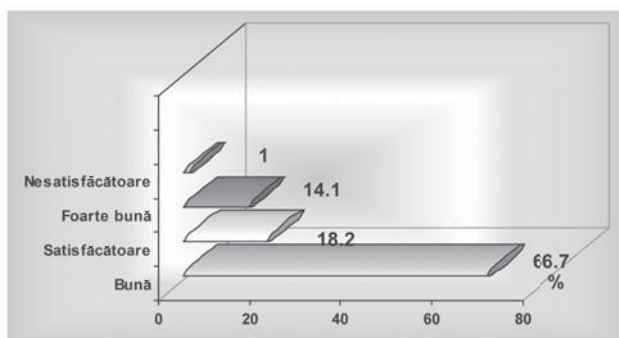


Figura 7. Repartizarea variantelor de răspuns a pacienților supuse sondajului de opinii referitor la respectarea normelor etico-deontologice a medicului stomatolog

Concluzii

1. Studiul opiniei populației a permis de a concluziona că pacienții înalt apreciază calitatea serviciilor prestate de profil stomatologic (96,4%) și doar 2,6% din respondenți au rămas nesatisfăcuți.

2. Majoritatea pacienților chestionați apreciază pozitiv (97,8%) organizarea serviciului stomatologic, ce influențează selectarea de către pacienți a instituției stomatologice la care urmează să se adreseze.

3. Rezultatele obținute au permis de a selecta factorii ce determină motivația adresării pacienților pentru a obține servicii stomatologice: calitatea acordării asistenței medicale de profil; dotarea instituției stomatologice cu utilaj contemporan și performant; materialele și instrumentariul folosit în asistența stomatologică.

Bibliografie

1. Cărăușu E., Duda R., Gîrlea A.M. Studiul satisfacției pacientului ca indicator de calitate a asistenței stomatologice în sistemele public și privat, în Sănătatea populației și reformele asistenței medicale din Republica Moldova – Materialele Congresului II al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar. Chișinău, 1999, p. 38-39.
2. Cărăușu E. Evaluarea gradului de satisfacție a pacientului – indicator de monitorizare a calității serviciilor stomatologice în supl. „Tehnici și metode în medicina stomatologică”. Medicina stomatologică, Iași, 1999, p. 203 – 214.
3. Hotărârea Colegiului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 2 din 19.02.2002 „Cu privire la Conceptul dezvoltării asistenței stomatologice în Republica Moldova”.
4. Crasiuc Iu., Russu Gh. Calitatea serviciilor medicale. // Curier medical. Chișinău, N. 5., 2003, p. 47-53.
5. Burlacu V. Unele măsuri tactice în dezvoltarea contemporană a stomatologiei terapeutice naționale. „Probleme actuale de stomatologie”. Materialele Congresului III național al medicilor stomatologi, consacrat jubileului de 40 ani al Facultății Stomatologice a USMF „Nicolae Testemițanu”, 7-8 septembrie 1999. - Chișinău, 1999, p. 11-14.
6. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 7 din 13.01.1997 „Despre perfecționarea asistenței medicale stomatologice acordate populației din Republica Moldova”.
7. Pancenco A. Unele aspecte ce țin de dezvoltarea serviciului stomatologic în municipiul Chișinău. Medicina Stomatologică, Chișinău, 2006, nr. 1, p. 16-20.
8. Tintiuc D., Grosu Iu., Grejdeanu T. ș.a. Sănătate publică și Management, Chișinău, 2007, 896 p.
9. Tintiuc E. Asigurarea necesităților populației urbane cu servicii stomatologice la etapa actuală. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. 2, Chișinău, 2008, p. 115.
10. Tintiuc E., Pancenco A., Burlacu V., Munteanu I. Managementul asistenței stomatologice de ambulatoriu. Chișinău, 2009, 1280 p.
11. Давыдова С.В., Мирсаева Ф.З., Шарафитдинова Н.Х. Качество организации оказания стоматологической помощи в лечебно-профилактических учреждениях различной формы собственности с точки зрения медицинских работников в Российский Стоматологический журнал, 2007, nr. 5, с. 38-40.

UNELE APRECIATIVE PRIVIND APLICAREA COMBINATĂ A SOLUȚIEI DE NORMATIN 0,5% ȘI BESTOXOL 4% PENTRU TRATAMENTUL BOLNAVILOR DE GLAUCOM CU UNGHI DESCHIS

**Aglaia Lobcenco – doctor în medicină,
Nicolae Frunze – doctor în medicină**

e-mail: aglaia.lobcenco@mail.ru

Rezumat

Unele apreciative privind aplicarea combinată a soluției de Normatin 0,5% și Bestoxol 4% pentru tratamentul bolnavilor de glaucom cu unghi deschis. Instilațiile cu soluție de 0,5% Normatin în combinație cu 4% Bestoxol în tratamentul bolnavilor cu glaucom primar cu unghi deschis asigură un efect hipotensiv stabil și echilibru hidrodinamic.

Cuvinte-cheie: presiunea intraoculară (PIO), glaucom primar cu unghi deschis (GPUD), lichid intraocular.

Summary. Evaluation of Normatin 0,5% in combination with Bestoxol 4% application in treatment of patients with open-angle glaucoma

Application of Normatin 0,5% in combination with Bestoxol 4% in treatment of patients with open-angle glaucoma provides stable hypotensive effect, and hydrodynamic balance.

Key words: intraocular pressure (IOP), primary open-angle glaucoma (POAG), intraocular liquid

Резюме. Результаты комбинированного применения 0,5% раствора Норматина и 4% раствора Бестоксола в лечении больных открытоугольной глаукомой

Применение 0,5% раствора Норматина в комбинации с 4% раствором Бестоксола дает стойкий гипотензивный эффект и гидродинамическое равновесие.

Ключевые слова: внутриглазное давление, открытоугольная глаукома, внутриглазная жидкость

Valorile elevate ale presiunii intraoculare (PIO) condiționează dezvoltarea accelerată a neuropatiei glaucomatoase și diminuarea drastică a funcției vizuale. Este și firesc interesul susținut al specialiștilor în domeniu pentru elaborarea și punerea în practică a unor preparate hipotensive tot mai eficiente, ele fiind adesea singura modalitate de a temporiza progresiunea glaucomului.

Pentru terapia hipotensivă a glaucomului se practică la scară largă preparatele din grupul beta-blocanților. Cel mai cunoscut sub acest aspect este Timolol maleat, pentru care se recunosc o gamă de virtuți curative: reduce PIO prin capacitatea de a diminua producția de lichid intraocular (LIO); efectul hipotensiv survine după 20 min și se menține curs de 24 de ore; previne progresiunea disfuncțiilor vizuale și lezarea nervului optic; nu provoacă mioză, spasmul de acomodare și alte efecte colaterale; este foarte bine tolerat și comod în utilizare.

Compoziție: 1ml de soluție de 0,25% conține 3,42 mg Timolol maleat, în soluția de 0,5% se conțin 6,83 mg de Timolol.

Mod de aplicare: Câte 1 picătură de soluție 2 ori în zi.

Deoarece stabilizarea valorilor presiunii intraoculare se produce pe parcursul a câteva săptămâni de la inițierea tratamentului, estimarea efectului se face după 4 săptămâni.

Forma de emisie:

➤ **Normatin**, picături oftalmice de 0,25 și 0,5% se emite în flacoane de plastic a câte 5 ml.

Dar valorile stabile ale PIO depind în primul rând de echilibrul dinamic între secreția activă a umorii apoase de către celulele epitelului ciliar și refluarea acesteia prin sistemele de drenare oculară. Preparatul nu acționează concomitent asupra drenajului umorii apoase și asta este una din cauzele compensării insuficiente a PIO la unii dintre bolnavi.

În paralel cu elaborarea a tot mai multe preparate antiglaucomatoase, care accentuează scurgerea umorii apoase și nu incită efecte secundare importante, este actuală și testarea unor principii novatoare de terapie combinată cu preparate ce potențează efectul antiglaucomatos. Varianta de tratament combinat al glaucomului este soluția Timolol maleat 0,5% + Taurin 4%.

➤ **Bestoxol** (denumirea internațională **Taurină**)

Compoziție - 1 ml de preparat include:

- Substanță activă - 0,04 g;
- Substanță adjuvantă, Methyl p-hydroxybenzoate, sodium hydroxide, apă purificată.

Bestoxolul reglează procesele metabolice prin componența sa activă prezentată de taurină, care are capacitatea de a ameliora procesele energetice, stimulează procesele reparatorii în cazul maladiilor de gen

distrofic și în maladiile ce asociază dereglări metabolice acute în structurile oculare.

Preparatul favorizează normalizarea funcțională a membranelor celulare, a schimburilor energetice și metabolice.

Mod de aplicare: câte 1 pic. de soluție de 2 ori pe zi.

Forma de emisie: picături oftalmice a câte 10 ml de 4% se emite în flacoane de plastic.

Indicații de aplicare:

- Leziunile distrofice ale retinei.
- Degenerescență tapetoretiniană congenitală.
- Distrofii și traumatisme ale corneei.
- Cataracta de diferită genă.
- Glaucomul (glaucom primar cu unghi deschis).

În caz de glaucom se aplică în instilații de 2 ori în zi cu 20-30 minute până a se picura Normatina. La bolnavii de glaucom cu unghi deschis s-a făcut remarcată accentuarea importantă a efectului hipotensiv dacă Bestoxolul se aplică concomitent cu Timolol. Intensificarea efectului survine pe seama creșterii coeficientului de facilitare a refluxului umorii apoase.

Instilațiile preliminare cu Bestoxol modifică și potențează efectul hipotensiv al Timololului aplicat succesiv.

Scopul studiului. Evaluarea efectului hipotensiv al soluției de 0,5% Normatină combinate cu Bestoxol în soluție de 4% și influența acestei formule asupra indicilor hidrodinamici ai bolnavilor cu glaucom primar cu unghi deschis.

Criterii de efectuare a cercetării:

1. Vârsta pacienților de peste 40 ani.
2. Prezența glaucomului primar cu unghi deschis în stadiul incipient și evoluat (primar depistat).
3. Indicii tonometrici inițiali ai ochiului afectat de la 28-35 mm Hg.
4. Disponibilitatea de a urma toate instrucțiunile pe tot parcursul examinării.

Material și metode

În studiu au fost înrolați 40 de pacienți (80 de ochi) cu diagnosticul de GPUD, depistat primar la

vârste cuprinse între 52 și 64 de ani, câte 40 de ochi cu glaucom de stadiu incipient și glaucom de stadiu evoluat. Termenul de observare subcurativă – până la 6 luni. Examinarea ochilor tratați și a funcționalității acestora se practica la inițierea studiului, deci până la instilarea preparatelor pe fundalul soluției de 0,5% Normatin, apoi pe fundalul instilațiilor ce combinau și soluția de Bestoxol de 4% – la intervalul de 1, 3 și 6 luni curative. La fiecare asemenea întrevvedere se determinau indicatorii tonometrici cu tonometrul Maklakov și indicatorii hidrodinamici – prin tonografia în varianta simplificată de Nesterov.

Rezultate și discuții. Instilațiile cu soluție de 0,5% Normatină urmate de 2 ori în zi curs de o lună au diminuat valorile PIO: în lotul bolnavilor ce prezentau glaucom incipient – cu 6-7 mm Hg (20%) de la valorile de start, iar în cazul celor cu glaucom de stadiu evoluat – cu 4-6 mm Hg (13%) de la nivelul lor inițial (tab. 1). Atunci, când se aplicau combinat și instilațiile cu Bestoxol de 4%, după o lună de asemenea program valorile presionale se reduceau cu 8-9 mm Hg (26%) și, respectiv, 6-8 mm Hg (23%) de la valorile inițiale.

Din cele consemnate se poate deduce, că Taurina dezvoltă un efect hipotensiv modest – reducere medie de 2-4 mm Hg.

Dinamicul indicilor tonografici: Monitorizarea parametrilor hidrodinamicii oculare a bolnavilor cu glaucom primar cu unghi deschis a dedus, că efectul hipotensiv al beta-blocatorilor (Normatina) este condiționat de reducerea producției de lichide intraoculare (tab. 2).

În cursul primei luni de instilații la bolnavii din I grup volumul producției de lichid ocular s-a redus cu 0,2±0,03 mm²/mm (8%), iar coeficientul de facilitare a refluxului s-a ameliorat cu 0,011 mm²/mm/1mm Hg (6,4%); în grupul II acești parametri s-au ameliorat cu 0,1±0,05 (5,4%) și, respectiv, cu 0,012 (7,5%), de vreme ce la suplimentarea soluției de Bestoxol aceștia s-au ameliorat cu 0,05–29% în primul grup și cu 0,04-25% – în al doilea (fig. 1, 2).

Tabelul 1

Dinamica PIO

Stadiul	PIO (mm Hg)				
	Inițial	La o lună instilație Sol. Normatină 0,5%	La o lună instilație Sol. Normatină 0,5%+ Sol. Bestoxol 4%	La 3 luni instilație Sol. Normatină 0,5%+ Sol. Bestoxol 4%	La 6 luni instilație Sol. Normatină 0,5%+ Sol. Bestoxol 4%
Incipient	31,0±4,0	25,0±3,0 (20%)	24,0±2,0 (26%)	22,0±2,0 (29%)	21,0±2,0 (32,2%)
Evoluat	31,0±1,0	27,0±1,0 (13%)	25,0±2,0 (23%)	22,0±1,0 (29%)	21,0±3,0 (32%)

Tabelul 2

Dinamica indicilor tonometrici și tonografici

Stadiul	Indicii hidrodinamici					
	Indicii	Inițial	La o lună instilație Sol. Normatină 0,5%	La o lună instilație Sol. Normatină 0,5%+ Sol. Bestoxol 4%	La 3 luni instilație Sol. Normatină 0,5%+ Sol. Bestoxol 4%	La 6 luni instilație Sol. Normatină 0,5%+ Sol. Bestoxol 4%
Incipient	P ₊	31,0±4,0	25,0±3,0	24,0±2,0	22,0±2,0	21,0±2,0
	Po	26,0±2,0	23,0±2,0	22,0±2,0	20,0±1,0	20,0±0,5
	C	0,16±0,01	0,18±0,01	0,22±0,02	0,24±0,01	0,25±0,01
	Po/c	166,0±85	127,0±7,0	101,0±6,2	84,6±0,2	80,7±8,2
	F	2,8±0,02	2,6±0,04	2,5±0,06	2,48±0,15	2,47±0,03
Evoluat	P ₊	31,0±1,0	24,0±1,0	24,0±1,0	22,0±1,0	21,0±1,0
	Po	27,0±1,2	25,0±1,0	22,0±0,5	21,0±0,7	19,0±1,5
	C	0,15±0,01	0,17±0,05	0,20±0,04	0,23±0,03	0,25±0,02
	Po/c	189,0±6,0	143,0±7,0	111,0±6,0	78,5±16,0	74,0±15,0
	F	2,7±0,05	2,6±0,05	2,5±0,06	2,5±0,08	2,5±0,04

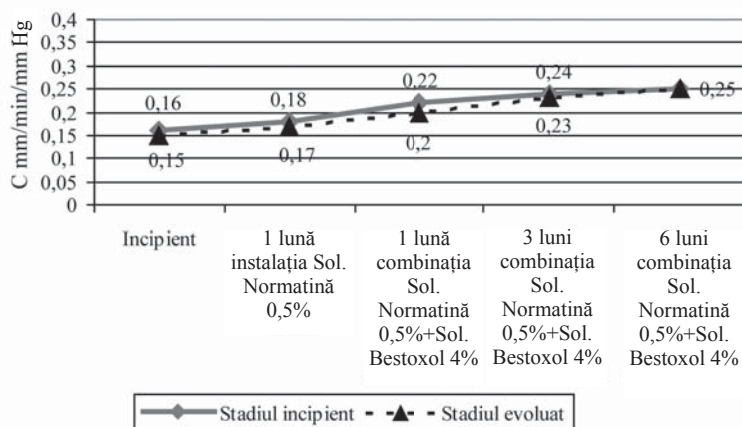
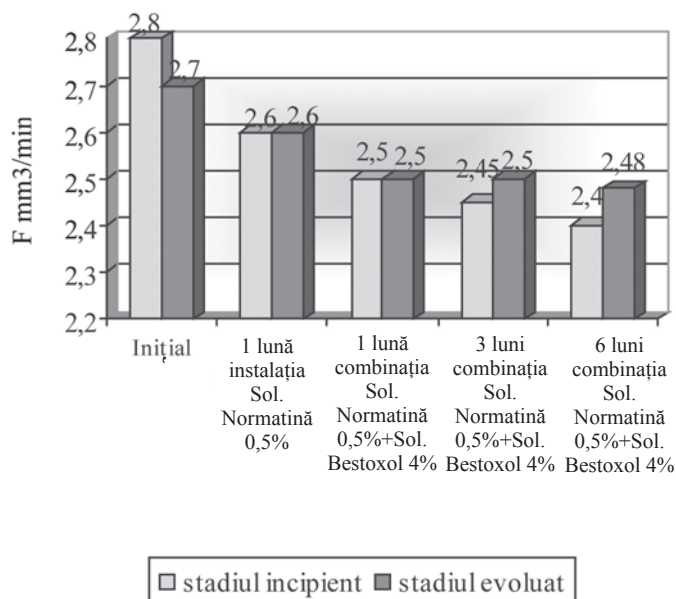


Fig. 1. Dinamica ameliorării coeficientului de localitate

Fig. 2. Volumul producției lichidului intraocular (mm³/min)

Concluzii:

1. Programul de aplicare combinată a soluției de 0,5% Normatină cu soluție de 4% Bestoxol pe care l-am testat noi asigură un efect hipotensiv de durată și echilibrul hidrodinamic al mediului ocular.

2. Prin acest program reușește creșterea de 1,5 ori (33-37%) a refluxului de umoare apoasă la bolnavii cu glaucom primar cu unghi deschis și diminuarea producției de LIO – cu 11-18%.

3. Eficiența terapiei combinate cu Bestoxol și Normatină nu se complică cu dezvoltarea unor reacții negative la nivel de ochi și în ansamblul organismului.

4. Această combinație de preparate generează accentuarea efectului hipotensiv, fiind total absente reacțiile locale și sistemice.

Bibliografie

1. Ермакова В.Н. Эффективность сочетания Таурина с антиадренергическими препаратами при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский офтальмологический журнал*. 2008; 2; с. 12-17.

2. Бунин А.Я., Ермакова В.Н. Результаты сочетанного применения Таурина и Тимолола при лечении больных открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 1990; Т.106; №4; с. 9-11.

DRENAJUL „GLAUTEX” ÎN CHIRURGIA GLAUCOMULUI NEOVASCULAR ȘI RECIDIVANT

Aglaia Lobcenco – doctor în medicină;

Vera Lupașco – conferențiar universitar, doctor în medicină;

Nicolae Frunze – doctor în medicină,

IMSP Spitalul Clinic Republican

e-mail: aglaia.lobcenco@mail.ru

Rezumat

Prezentul studiu a evoluat rezultatele obținute în chirurgia glaucomului cu unghi deschis cu implantarea noului drenaj bioabsorbent „Glautex”.

Cuvinte-cheie: glaucomul, sinustrabeculectomia (STE), presiunea intraoculară (PIO).

Summary. Glautex drainage surgery in neovascular and recurrent glaucoma.

The current study evaluated the results after using a new bio-absorbent drain „Glautex” DDA in open angle glaucoma.

Key words: glaucoma, sinustrabeculectomia, intraocular pressure (IOP).

Резюме. Применение дренажа „Glautex” в хирургии неоваскулярной и рецидивирующей глаукомы.

Данная работа представляет полученные результаты хирургии неоваскулярной и рецидивирующей глаукомы с применением биодеградирующего дренажа „Glautex”.

Ключевые слова: глаукома, синустрабекулектомия, внутриглазное давление.

Pentru soluționarea chirurgicală a glaucomului cu unghi deschis se aplică o serie de tehnici operatorii cu justificare patogenică.

În timp au fost elaborate și completate diferite variante de sinustrabeculectomie (STE). Dar se cere de remarcat faptul, că într-o serie de cazuri remanierele presionale se limitează treptat, presiunea intraoculară (PIO) fiind iarăși în ascensiune, mai des la 1-3 ani postoperator. Cel mai frecvent insuccesul se datorește de cicatrizarea bulei de filtrație implicată cauzal la 30% recidive, blocarea orificiului fistulizat cu rădăcina irisului la 20%, adeziunea cicatricială a voletului scleral cu loja sa la 20%.

Pentru prevenirea acestui inconvenient și incident o serie de specialiști în domeniu au propus și valorificat modalități pentru a evita sau diminua procesul de cicatrizare, implantând alodrenaje sau drenaje de origine artificială, însă nu toate ne permit a primi un efect hipotensiv stabil cauza aparența țesutului cicatricial în proiecția drenajului și impermeabilitatea pentru lichidul intraocular.

E discutabil faptul care drenaj e mai perfect: artificial permanent sau bioabsorbent (biodegradant). Atenției noastre a atras drenajul bioabsorbent „Glautex”.

Tabelul 1

Compensarea presiunii intraoculare

Lotul de studiu	La externare	La distanța de 1 lună	La distanța de 6 luni	La distanța de 1 an
Lotul I	În limitele 20,0±2,0 mm Hg	22,0±2,0 mm Hg fără medicație	22,0±2,0 mm Hg la 4 pacienți fără medicație 23,0 mm Hg la 1 pacient pe fon de medicație Sol. Timolol 0,5%	22,0±2,0 mm Hg pe fon de medicație Sol. Timolol 0,5%
Lotul II	În limitele 22,0±3,0 mm Hg	23,0±3,0 mm Hg pe fon de medicație Sol. Timolol 0,5%	24,0±2,0 mm Hg pe fon de medicație Sol. Timolol 0,5%	26,0±2,0 mm Hg pe fon de medicație Sol. Timolol 0,5%, iar în 2 cazuri cu adaus de Sol. Dorzolamidă

Scopul lucrării

Analiza eficacității implantării noului drenaj bi-oabsorbent „Glautex” la operațiile antiglaucomatoase penetrante.

Caracteristica drenajului „Glautex”: prezintă o peliculă de culoare albă, biorezorbtivă și are capacitate de permeabilitate pentru lichidul intraocular; are forma dreptunghiulară 2,5x5,5x0,15 mm cu grosimea 80 mkm și diametrul 30 mkm; nu are capacitatea de a se mări în volum și nu supune presiunii țesutul adiacent; poate fi modelat în timpul intervenției; perioada de rezorbție 4-5 luni; timp care permite formarea căilor de evacuare a lichidului intraocular, evitând reacțiile nedorite la implantarea materialului nerezorbtiv artificial; are compatibilitate cu țesutul uman.

Tehnica operației:

1. Modelarea lamboului conjunctival de la limb sau spre limb de la 11-13.00, asigurând o vizualizare bună a zonei operatorii.

2. Hemostaza vaselor sclerale.

3. Separarea voletului scleral de forma dreptunghiulară cu laturile 4x4x4 mm și ½ din grosimea sclerei până la lamele superficiale ale corneei.

4. Trasarea prin incizii superficiale a limetelor zonei trabeculare de mărimea 3x1 mm.

5. „Îmbrăcarea” pe voletul scleral a drenajului „Glautex”.

6. Disecția și extirparea lamboului corneo-scleral de 3x1 mm, care conține trabeculul, urmată de iridectomie periferică.

7. Aplicarea microsăturilor pe voletul scleral și conjunctival.

Material și metode

Această nouă variantă o practicăm timp de 1 an și am aplicat-o la un număr de 18 bolnavi (18 ochi). PIO a variat între 35-45 mm Hg. Vârsta pacienților 60-72 de ani: 8 cazuri cu glaucom necompensat medicamen-

tos local operat anterior prin trabeculectomie – lotul I, 10 cazuri de glaucom neovascular la fel necompensat medicamentos (intervenția la a 5-a zi după injectarea intravitreană de Sol. Avastin) – lotul II.

Postoperator: La majoritatea cazurilor, evoluția a fost relativ simplă-areactivă, necesitând instilații repetate de antibiotice, antiinflamatorii, corticosteroizi, midriatice. În primele zile postoperatorii la 2 pacienți din lotul II am avut 2 cazuri de hifema, care la a 3-4-a zi s-a absorbit (la momentul externării). La 1 pacient din lotul I – hipotonie.

Menționăm, după intervenția STE cu drenaj „Glautex” nu s-au observat complicații la decolare de coroidă și atalania camerei anterioare.

În toate cazurile bula de filtrație, atât în perioada postoperatorie precoce, cât și tardivă, moderat - difuză, uniformă.

Concluzii:

1. Sinustrabeculectomia cu implant, de drenaj bioabsorbent „Glautex” o nouă variantă care are scop prevenirea procesului de cicatrizare sclero-scleral și sclero-conjunctival.

2. Operația este recomandată în majoritatea formelor de glaucom, în special, în cazuri de reoperații și glaucom secundar.

3. Este o tehnică relativ simplă.

Bibliografie

1. Тарькавенко В.В. Первые результаты хирургического лечения глаукомы с применением биодеградирующего дренажа „Glautex”. *Сборник научных статей XI Международного конгресса Глаукома: теории, тенденции, технологии.* Москва, 2013.

2. Хакимов А.М., Маценко В.П. Применение дренажа «Глаутекс» в хирургии глаукомы. *Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием.* Восток-запад, Уфа, 2013, с. 175-211.

EFICACITATEA UTILIZĂRII LEFLUNOMIDEI ÎN TRATAMENTUL DE FOND AL SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE LA FEMEI

Sârbu Oxana, cercetător științific stagiar¹, asistent universitar²,

¹Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,

²Disciplina Medicina internă-semiologie, Clinica Medicală nr. 8,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

oxana.sarbu@mail.ru, tel. mob. +373 79872627

Rezumat

Spondiloartrita anchilozantă (SA) este o afecțiune cronică inflamatorie de etiologie necunoscută. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) se înscriu între grupurile de medicamente mai frecvent utilizate în tratamentul spondiloartritei anchilozante demonstrând un efect foarte bun la pacienți. Pentru pacienții refractari sau intoleranți la AINS sunt folosite cu succes droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs). Leflunomida este pe larg utilizată în tratamentul maladiilor reumatice, inclusiv și, a spondiloartritei anchilozante, fiind unul din cele mai utilizate DMARD în tratamentul SA, eficacitatea rămânând totuși neclară. Scopul studiului nostru a fost evaluarea eficacității sulfasalazinei și AINS în tratamentul SA la femei.

Summary. Efficiency of Leflunomide during basic treatment in ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of unknown cause. Non-steroidal inflammatory drugs (NSAIDs) 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). Leflunomide has been used in the treatment of rheumatic diseases including AS for long time. It is one of the best studied DMARD used in AS, but its efficacy remains unclear. The aim of our study was to evaluate the efficacy of leflunomide and NSAIDs for the treatment in women with AS.

Резюме. Эффективность использования Лефлуномида в базисном лечении анкилозирующего спондилоартрита

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – одно из хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата неясной этиологии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) чаще всего используются для лечения больных с АС с хорошим терапевтическим эффектом. Пациентам рефрактерным к НПВП или с побочными действиями назначают базисную терапию (DMARD). В эту группу входит Лефлуномид, который назначается и при АС, но ещё не с совсем ястной эффективностью. Цель нашего исследования была сравнительная характеристика эффективности лечения женщин с АС Лефлуномидом и НПВП.

Actualitatea temei

Spondiloartrita anchilozantă este o afecțiune cronică inflamatorie cu afectarea atât a scheletului axial, cât și a articulațiilor periferice, cu etiologia necunoscută [1].

Tratamentul spondiloartritei anchilozante rămâne în majoritatea cazurilor o problemă importantă. Scopul de bază al tratamentului spondiloartritei anchilozante este nu doar de a scădea intensitatea simptomelor, dar și de a stopa progresia bolii. Algoritmul de tratament este diferit în dependență de activitatea bolii, 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 [2, 9].

În cadrul spondiloartritei anchilozante este greu

de început tratamentul precoce din cauza diagnosticului întârziat la bărbați aproximativ 8,4 ani, iar la femei 9,8 ani de la debutul bolii. Acesta fiind legat de o serie de factori subiectivi și obiectivi [4].

Criteriile modificate New-York, folosite până în prezent pentru diagnosticul spondiloartritei anchilozante, nu permit un diagnostic precoce, deoarece criteriul obligatoriu de prezență a sacroileitei radiologice poate lipsi mult timp. Pentru diagnosticul precoce este necesară cunoașterea particularităților simptomelor clinice ale afectării coloanei vertebrale și articulațiilor periferice, abilitatea analizei schimbărilor în articulațiile sacroileice, precum și efectuarea rezonanței magnetice nucleare ale articulațiilor sacroileice, ceea ce ar putea permite stabilirea unui diagnostic precoce și inițierea tratamentului pentru reducerea activității bolii și stoparea progresiei modificărilor radiologice și funcționale [11].

În general, terapia SA constă din asocierea terapiei medicamentoase (antiinflamatoarele non-steroidiene

(AINS), droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs), asociate cu tratamente igienodietetice, fiziokineto-balneoterapice, unele produse terapeutice alternative, cu rezultate discutabile (antimalarice de sinteză, săruri de aur, d-penicilamină, azathioprină, ciclofosfamidă, salazopirină, mesalazină ș.a.) și terapia ortopedochirurgicală [5, 9].

Corticosteroidii, deși nu au dovedit o eficiență deosebită în terapia SA, pot fi recomandați în administrare locală sau sistemică, pentru pacienții cu rezultate nesatisfăcătoare, urmare a utilizării celorlalte categorii de medicamente [6, 7].

Bifosfanații pot fi utili în terapia SA, prin intervenția lor eficientă în a reduce procesul inflamator din țesutul osos [10].

Terapia biologică a dovedit o eficiență deosebită în direcția ameliorării entezopatiei, a durerii spinale și a redorii matinală [3].

Fiziokinetobalneoterapia presupune un program complex de terapie în SA, care include factori fizici naturali și electrici de mișcare coordonată și supravegheată, pe termen lung, complementară farmacoterapiei [7, 11].

Terapia ortopedo-chirurgicală poate interveni, cu o anumită eficiență, pentru a trata și corecta deformitățile, subluxațiile, fracturile, dislocările, stenozele înregistrate la diferite segmente ale coloanei vertebrale. De asemenea, se vor putea realiza intervenții la nivelul articulației coxofemorale, deseori anchilozată [4, 9].

AINS se înscriu între grupurile de medicamente mai frecvent utilizate în tratamentul spondiloartritei anchilozante demonstrând un efect foarte bun la pacienți (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), reprezentăți, între alții, de rofecoxib și celecoxib [5, 10].

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 utilizat DMARD în tratamentul SA, eficacitatea rămânând totuși neclară [9].

S-a efectuat o metaanaliză a cinci trialuri randomizate care au inclus 272 pacienți concluzionând că sulfasalazina scade semnificativ durerea și redoarea matinală comparative cu placebo (Dougados 1995; Clegg, 1996; Clegg, 1999) [1,2,3]. Pe de altă parte la administrarea sulfasalazinei au fost constatate o serie

largă de reacții adverse ca greață, 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 de cercetare

Am efectuat o analiză a unui lot de 50 paciente cu diagnosticul stabilit de spondiloartrită anchilozantă, conform criteriilor New-York, vârsta între 18-60 ani, durata medie a bolii $7,2 \pm 0,3$ ani.

Lotul a fost despărțit în două subgrupe a câte 25 paciente comparabile după vârstă, durata bolii, activitatea bolii.

Primul grup de paciente au administrat leflunomidă 20 mg/zi timp de șase luni împreună cu AINS (indometacina 25 mg de 3 ori pe zi după mâncare) și fizioproceduri, iar al doilea grup – AINS (indometacina 25 mg de 3 ori pe zi după mâncare) periodic în cursuri, fizioproceduri.

Răspunsul clinic și funcțional a fost evaluat cu ajutorul scorurilor:

- Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI).
- Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI).

Evoluția paraclinică cu markerii inflamației:

- viteza de sedimentare a hematiilor (VSH - mm/h),
- fibrinogenul (FBR - mg/l),
- proteinei C reactive (PCR – u/l).

Rezultate

Conform rezultatelor noastre 20 de pacienți (80%) din grupul care a administrat Leflunomidă 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 42 mm/h la inițiere la 8 mm/h.

Valoarea medie a FBR a scăzut de la 5,74 mg/l la inițiere la 2,13 mg/l.

Valoarea medie a PCR s-a diminuat de la 52,29 u/l la inițiere la 7,62 u/l.

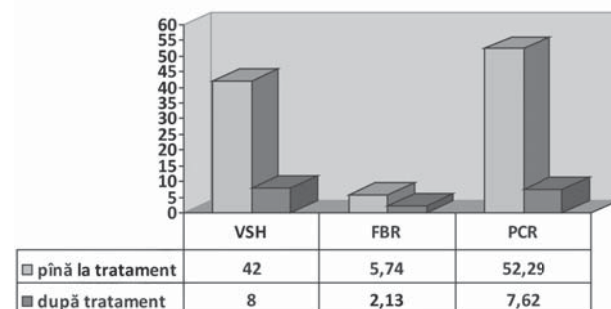


Fig. 1. I-ul grup de femei care au administrat Leflunomidă împreună cu AINS.

Concomitent trebuie de menționat că în grupul pacienților care au administrat Leflunomidă s-au constatat mai multe reacții adverse, greață, anorexie ușoară, apariția unor pustule tegumentare, care însă au dispărut după scăderea dozei. La două paciente a fost intrerupt tratamentul din cauza apariției unor reacții severe, manifestate prin: dureri abdominal ușoare, greață și vomă.

Pacienții din grupul tratați doar cu AINS și fizio-proceduri 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 a scăzut de la 5,11 mg/l la inițiere la 3,76 mg/l.

Valoarea medie a PCR s-a diminuat de la 48,12 mg/l la inițiere la 9,31 mg/l la final.

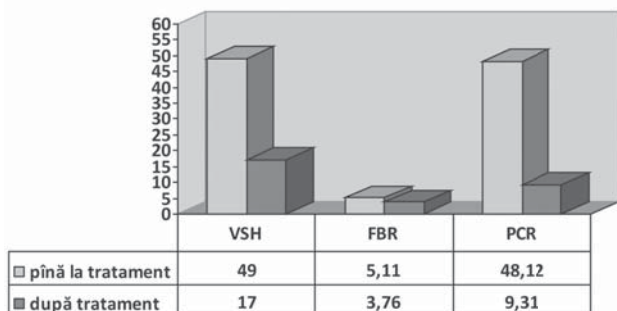


Fig. 2. Al II-ea grup de femei care au administrat doar AINS

Concluzii

În concluzie, tratamentul continuu cu AINS și fizio-proceduri 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.

Leflunomida administrată concomitent cu AINS și fizio-proceduri 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 fizio-proceduri.

Chiar dacă tratamentul combinat cu Leflunomidă a demonstrat rezultate mai bune comparativ cu tratamentul cu AINS și fizio-proceduri, reacțiile adverse, care pot apărea în timpul tratamentului duc la scăderea dozei preparatului, necompliantă din partea pacientului sau chiar renunțarea la tratament.

Bibliografie

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. *Arthritis & Rheumatism* 1996; p.2004–12.
2. Clegg D.O., Reda D.J., Adbellaitf 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. *Arthritis & Rheumatism* 1999; p.2325–9.
3. Dougados M., van der Linder S., Leirisalo-Repo M., Huitfeldt B., Juhlin R., Zeidler H. et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 2002; p.618–27.
4. Garcia J. Seronegative spondyloarthropathies: radiologic features // *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 // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 1980. - V.61. - P.161-170.
6. Granfors K. Environmental factors / In: From genetic predisposition and spondylarthritis // *Rev. Esp. Rheum.* - 1993. - V.20. - Suppl.I. – XVIII EULAR Congress rheum. - P.280-281.
7. Jimenez-Balderas F., Mintz G. Ankylosing spondylitis, Clinical course in women and men // *J. Rheumatology.*- 1993.-№20.-P,2069-2072.
8. Moreland L.W., Russell A.S., Paulus H.E. Management of rheumatoid arthritis: the historical context. *Journal of Rheumatology* 2001; p.1430–52.
9. Scott D.J.I., Ring E.F., Bacon P.A. Problems in the assessment of disease activity in ankylosing spondylitis // *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 // *Ann. Rheum. Dis.* - 1992. - V.51. - №3. - P.340-342.

STUDIUL COMPARATIV AL EXPRESIEI OSTEOPOROZEI LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Nadejda Ganea¹, doctorand, Liliana Groppa^{1,2}, dr. hab. în med., prof. univ., Eugeniu Russu^{1,2},
dr. în med., conf. univ., Victor Cazac^{1,2}, rezident, Serghei Popa¹, dr. în med., conf. univ.,

¹ Laboratorul de Reumatologie, IMSP Spitalul Clinic Republican,

² Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Clinica Medicală Nr. 5, Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

eugen_russu@yahoo.co.uk, tel. +37378542966, e-mail

Rezumat

Subiecții au fost examinați clinico-paraclinic, cu aprecierea ulterioară a densității minerale osoase prin DXA. Pacienții seropozitivi au un număr mai mare de articulații afectate. La pacienții seronegativi s-a determinat o durată semnificativ mai crescută a redorii matinală, cât frecvența mai crescută a cazurilor cu osteopenie și osteoporoză. Dezvoltarea masei osoase maxime depinde de bolile concomitente așa ca artrita reumatoidă.

Cuvinte-cheie: indici de agresivitate, markeri inflamatori, DXA

Summary. The comparative study of expression of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis

The subjects were examined clinico-paraclinically, with ulterior bone mineral density assessment. Seropositive patients have a higher number of involved joints. In seronegative patients a longer duration of morning stiffness was revealed, with increased frequency of osteopenia and osteoporosis. The development of maximal bone mass depends on concomitant diseases, such as rheumatoid arthritis.

Key words: aggressivity indexes, inflammatory markers, DXA

Резюме. Сравнительное исследование экспрессии остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом

Пациенты были исследованы клинико-параклинически, с последующей оценки минеральной плотности костной ткани. У серопозитивных пациентов выявилось большее число вовлеченных суставов. У серонегативных пациентов выявилась более продолжительная утренняя скованность, а также больше случаев остеопении и остеопороза. Развитие максимальной костной массы зависит от сопутствующих заболеваний так как ревматоидный артрит.

Ключевые слова: индексы агрессивности, DXA

Introducere

Artrita reumatoidă este o boală inflamatoare care afectează articulațiile și structurile mezenchimale din oricare alte regiuni ale corpului.

Printre numeroasele determinări extraarticulare ale bolii se numără și cele de la nivelul oaselor în general.

Osteodensitometria este investigația paraclinică de măsurare a densității osoase prin care se poate pune diagnosticul de osteoporoză.

Studiul de față își propune evaluarea densității minerale osoase la pacienții diagnosticați cu poliartrită reumatoidă, cu scopul de a evidenția starea țesutului osos, influențat de boală și tratament.

Material și metode

Studiul clinic s-a efectuat pe un lot de 180 pacienți (femei) cu vârsta cuprinsă între 55 și 72 ani (67±5,1 ani) cu deficit de vitamina D. La începutul studiului subiecții au fost supuși unui examen clinic complet cu aprecierea indexului masei corporale și a indicilor de agresivitate: numărul de articulații tumefiate (NAT) și numărul articulațiilor dureroase (NAD). Evaluarea durerii, principala problemă a pa-

cienților cu poliartrită reumatoidă, a fost apreciată cu ajutorul unei scale vizuale analoge (VAS). Calitatea vieții a fost determinată cu ajutorul chestionarului HAQ (Health Assessment Questionnaire). Ulterior a fost apreciat statutul inflamator al pacienților cu ajutorul determinării vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteinei C-reactive (PCR) serice. Activitatea bolii a fost apreciată cu ajutorul instrumentului DAS28 (Disease Activity Score 28). Statusul densității minerale osoase a fost măsurat prin DXA la nivel lombar și femural; s-au efectuat radiografii de coloană vertebrală pentru detectarea eventualelor fracturi osoase care ar putea influența rezultatele studiului. Acestea au fost împărțiți în două loturi, în vederea unui studiu comparativ: lot I - pacienții seropozitivi-115 cazuri (63,89%), lotul II - pacienții seronegativi - 65 cazuri (36,11%).

Subiecții cu boli maligne, renale hepatice, tulburări gastrointestinale sau cu boli endocrine ce necesită terapie (excepție diabet zaharat tip 2 sau hipotiroidism) asociate cu anomalii la nivelul metabolismului calciului, precum și consumatorii cronici de alcool au fost excluși din acest studiu. Subiecții care au luat

estrogeni, progesteron, glucocorticoizi, anticonvulsivante, suplimente de vitamina D sau altă medicație care ar putea influența metabolismul calcic sau osos în următoarele 12 luni, au fost excluși.

S-a încercat selecționarea acestora în așa fel, încât cele două grupe să fie omogen reprezentate din punctul de vedere al vârstei medii, a vârstei medii de debut a bolii, a sexului și a gradului de severitate al bolii.

Din punct de vedere al mediului de proveniență majoritatea cazurilor proveneau din mediul urban (62%) și numai 38% din mediul rural.

Analiza pe nivel de studii a arătat că majoritatea cazurilor (72%) au numai studii elementare, 26% studii medii și doar 2% studii superioare, dovedind că posibilitatea continuării activității profesionale este cu atât mai mare, cu cât calificarea este mai ridicată (creșterea numărului de cazuri de invaliditate).

Rezultate

Redoarea matinală este unul din principalele simptome pentru care pacienții se adresează medicului. Aceasta în artrita reumatoidă are caracter inflamator (depășește 30 minute), fiind cu atât mai importantă, cu cât durata de evoluție a bolii e mai mare.

Durata redorii matinale este semnificativ mai crescută la lotul II ($X^2=9,79$; $GL=1$; $p=0,007$).

Cu precădere 43,5% dintre pacienții lotului I, comparativ cu 23,1% dintre pacienții lotului II, au durata redorii matinale de 15-30 minute, în timp ce o durată de 30-60 minute s-a evidențiat la 41,7% dintre pacienții lotului I și 55,4% dintre pacienții lotului II.

O durată a redorii matinale de peste 60 minute s-a remarcat la 21,5% dintre pacienții lotului II și numai la 10,4% dintre pacienții lotului I.

Poliartrita reumatoidă se remarcă prin afectare poliarticulară simetrică.

Lotul I, reprezentat de pacienții seropozitivi, are un număr mai mare de articulații afectate, cu o compromitere mai severă a calității vieții acestor pacienți:

- NAD: 11 lot I vs 6 lot II (t-Student=8,38; $GL=178$; $p<0,001$);

- NAT: 8 lot I vs 4 lot II (t-Student=8,59; $GL=178$; $p<0,001$).

Prezența criteriilor de agresivitate:

- NAD>6 sunt semnificativ mai prezente la pacienții lotului I (87%) comparativ cei din lotul II (42%) ($x^2=42,29$; $GL=1$; $p<0,001$);

- NAT>6 sunt semnificativ mai prezente la pacienții lotului I (63%) comparativ cei din lotul II (18%) ($x^2=40,17$; $GL=1$; $p<0,001$);

- VSH>28 mm/h a fost semnificativ mai prezent la pacienții din lotul I (58%) comparativ cei din lotul II (25%) ($X^2=21,09$; $GL=1$; $p<0,001$);

- VSH>28 mm/h a fost semnificativ mai prezent

la pacienții din lotul I (82%) comparativ cei din lotul II (28%) ($X^2=56,75$; $GL=1$; $p<0,001$).

Conform studiului se remarcă incidența maximă a osteoporozei în decada a V-a de viață, prezența osteoporozei fiind influențată și de prezența menopauzei ($x^2=23,60$; $GL=5$; $p=0,0003$). Menopauza reprezintă un factor de risc important pentru osteoporoză datorită modificărilor hormonale și metabolice ce survin după instalarea acesteia. Prezența menopauzei la nivelul lotului I este de 89,56%, iar la nivelul lotului II de 89,23%, distribuție de frecvență ne semnificativă din punct de vedere statistic ($x^2=0,56$; $GL=1$; $p=0,453$).

VSH-ul și PCR-ul se corelează cu activitatea bolii (DAS28), cu monitorizarea evoluției, aprecierea răspunsului terapeutic și evaluarea prognosticului. VSH-ul reflectă activitatea bolii în ultimele săptămâni, iar PCR-ul arată activitatea bolii pe termen scurt. Din punct de vedere statistic, distribuția cazurilor în funcție de nivelul VSH nu prezintă diferențe semnificative între loturile de studiu ($X^2=4,47$; $GL=1$; $p=0,346$). PCR a fost semnificativ mai prezentă la pacienții din lotul I (63,5%) comparativ cu cei din lotul II (24,6%) ($x^2=23,56$; $GL=1$; $p<0,001$).

Indicele de masă corporală, ca raport între greutate și talia la pătrat, între cele două loturi de studiu, nu a prezentat diferențe semnificative (test t-Student = 0,81; $GL = 81$; $p>0,05$). În funcție de anii de menopauză, frecvențele calculate relevă cele mai mari procente pentru vechimi de 6-10 ani (34,9% la lotul I și 52,5% la lotul II), fără a se afla diferențe semnificative ale valorilor medii între loturile de studiu (test t-Student = 1,94; $GL = 81$; $p>0,05$). Pacientele luate în studiu au VSH-ul peste limita admisă în proporție de 93% la lotul cu poliartrită reumatoidă (lot I), frecvență semnificativ mai crescută comparativ cu ponderea de 55% a femeilor cu VSH crescut din lotul II.

La lotul I, distribuția valorilor VSH relevă o foarte slabă corelație directă cu vechimea menopauzei ($r = 0,17$). La lotul II, distribuția valorilor VSH se corelează indirect cu vechimea menopauzei ($r = - 0,27$), timpul mai mare de la instalarea menopauzei s-a asociat cu valori mai reduse ale VSH.

DXA este „leader” în tehnicile BMD pentru că are capacitatea de a măsura atât scheletul axial, cât și cel apendicular.

DXA are o eroare de precizie < 1% (față de 2-5% DPA). Doza de radiații este redusă.

Pentru operator, doza echivalentă este de 0,23 Sv/h. Iradierea pacientului este de 10% din doza primită la o radiografie pulmonară. DXA depășește multe din problemele DPA și are înaltă acuratețe, precizie și rezoluție, motiv pentru care tehnologia DXA a înlocuit pe larg tehnologia DPA. DXA este favorabilă

pentru măsurători seriale și de monitorizare a tratamentului.

Analiza statistică a valorilor distribuției cazurilor în funcție de clasificarea DXA a evidențiat frecvența mai crescută a cazurilor cu osteopenie și osteoporoză la lotul II comparativ cu lotul I.

Între cele două loturi studiate, valorile medii ale scorului T au înregistrat diferențe semnificative numai la șold total și la mână la nivelul UD. Excepție de la corelația și durata menopauzei cu scorul T se observă la colul femural ($r = +0,03$).

Cele mai puternice asocieri indirecte între scorul T cu vechimea menopauzei se observă la mână: $r = -0,22$ la mână 1/3; $r = -0,26$ MID; $r = -0,20$ UD. La nivelul coloanei vertebrale lombare se observă o foarte slabă corelație indirectă între scorul T și valorile VSH-ului ($r = -0,18$). La nivelul șoldului valorile ridicate ale VSH-ului se asociază în proporție de 23% cu valori scăzute ale scorului T la nivelul colului femural și în proporție de 40% cu valori scăzute ale scorului T la nivelul șoldului total.

La nivelul mâinii se observă corelații indirecte între scorul T și valorile VSH-ului, care evidențiază asocierea valorilor mari ale VSH-ului cu valori scăzute ale scorului T: $r = -0,44$ la mână 1/3; $r = -0,34$ MID; $r = -0,25$ UD; $r = -0,38$ mână total.

Analiza numărului de paciente pe scala VAS evidențiază valoarea medie a scorului la o valoare de peste 7.

Pe grupe de vârstă nu s-au evidențiat diferențe semnificative a scorului VAS mediu ($t=0,19$; $GL=84$; $p>0,05$). Valorile VAS asociate valorilor VSH la pacientele din lotul I prezintă o foarte slabă corelație directă ($r = +0,17$), valorile crescute ale VSH se asociază cu scor VAS crescut în proporție de 17%.

Numărul crescut de articulații dureroase se asociază cu scor VAS mare în proporție de 32%, iar numărul de articulații tumefiate în proporție de 24%.

DAS 28 reflectă nivelul de activitate al artritei reumatoide. O valoare $> 2,8$ traduce prezența formei

active a bolii. Calculând acest scor se observă că toate pacientele (100%) au prezentat scoruri mai mari de 2,8 care traduc un nivel înalt de activitate al bolii. Analiza numărului de paciente în funcție de valorile scorului DAS28 evidențiază valoarea medie a scorului peste 5. Pe grupe de vârstă nu s-au evidențiat diferențe semnificative a scorului DAS 28 mediu ($t=0,11$; $GL=84$; $p>0,05$). Pe cazuistica studiată se observă valori ale scorului DAS28 peste 5 asociate cu toate decadelor de vechime ale menopauzei, testul Pearson nu evidențiază corelații semnificative din punct de vedere statistic ($r = 0,09$).

Sensibil la modificarea tabloului clinic scorul HAQ este o metodă bine validată de apreciere a calității vieții și a gradului funcțional articular. Analiza numărului de paciente în funcție de valorile scorului HAQ evidențiază valoarea medie a scorului apropiată de 2. Pe cazuistica studiată se observă că valorile scorului HAQ cresc în proporție de 19%, dacă vechimea menopauzei crește ($r = 0,19$).

Concluzii

Evaluarea caracterelor clinice, de agresivitate și dizabilitate la tratament a fost evidențiat prin evaluarea NAD, NAT și HAQ. Evaluarea durerii, principala problemă a pacienților cu poliartrită reumatoidă, a fost apreciată cu ajutorul unei scale vizuale analoge (VAS). Osteoporoza este afecțiunea osoasă demineralizantă difuză în care masa osoasă scade. Osteoporoza este o dezordine multifactorială care rezultă din achiziția unei mase osoase maxime (peak de masă osoasă) insuficientă, având drept consecință o creștere a riscului de fractură la vârste înaintate. Dezvoltarea masei osoase maxime nu depinde numai de factorii genetici, ci este o asociere de factori ereditari și de mediu, interdependenți, cât și maladii concomitente așa ca artrita reumatoidă. Depistarea factorilor de risc în osteoporoza comună este un element important în stabilirea diagnosticului. Influențarea acestora și adoptarea unui nou stil de viață este esențială în prevenirea și tratarea osteoporozei.

GUTA LA FEMEI – PARTICULARITĂȚILE CLINICO-DIAGNOSTICE

Larisa Rotaru^{1,2}, conferențiar universitar, dr. în șt. med., Liliana Groppa^{1,2}, profesor universitar, dr. hab. în șt. med., Svetlana Agachi¹, conferențiar universitar, dr. în șt. med., Rodica Pascal^{1,3}, conferențiar universitar, dr. în șt. med., Oxana Sârbu², asistent universitar, Maria Potinga, medic generalist,

¹Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Clinica Medicală nr. 5, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,

³ Secția Nefrologie, IMSP SCR

loric.ro@gmail.com, tel. mob. +373 79193230

Rezumat

Guta se caracterizează prin hiperuricemie, atacuri recidivante de artrită în care lichidul sinovial conține cristale de urat monosodic, formarea de tofi, în special, în jurul articulațiilor extremităților, sau pe pavilionul urechii, suferință renală parenchimatooasă interesând interstițiul renal, nefronii și vasele, litiaza renală urică (adesea mixtă). A fost efectuat un studiu retrospectiv asupra bolnavilor internați în secția reumatologie și artrologie IMSP SCR în perioada 2008-2013, diagnosticați cu gută conform criteriilor ACR. Dintr-un număr total de 50 de pacienți 25 au fost de sex feminin. S-a apreciat tipul afectării articulare, prezența factorilor de risc și s-a evaluat statusul metabolic, cardiac și renal prin investigații de laborator și instrumental. Au fost primite următoarele concluzii: 1. Guta este o afecțiune relativ rară la femei, dar adesea este greșit interpretată, probabil și datorită tiparului clinic diferit față de sexul masculin. 2. Din factorii de risc depistate la femei predomina Hipertensiunea arterială (76%), apoi în ordine descrescândă – obezitate (60%), diabet zaharat (16%), folosirea alcoolului (12%) și, nu așa des depistat – ca factor după chimioterapie (2%). 3. Din particularitățile clinico-evolutive la femei în cadrul gutei a fost depistat că în premenopauză debutul este adesea de tip acut, oligoarticular, în timp ce la femeile vârstnice este insidios, poliarticular, afectând preponderent articulațiile mici ale membrelor.

Cuvinte-cheie: gută, femei, bărbați, factori de risc, comparație

Summary. Gout in women - clinical and diagnostic particularities

Gout is characterized by hyperuricemia, recurrent attacks of arthritis in which synovial fluid contains monosodium urate crystals, the formation of tophi, especially around the joints of the limbs, or on the helix of the ear, renal parenchymal disease, involving renal interstitium, nephrons and the vessels, uric acid nephrolithiasis (often mixed). A retrospective study was performed on patients admitted to the rheumatology department and Arthrology of Clinical Republican Hospital in 2008-2013, diagnosed with gout according to ACR criteria. From a total of 50 patients 25 were female. Type of joint damage and risk factors were assessed, as well as metabolic, cardiac and kidney status by laboratory and instrumental investigations. Were obtained following conclusions: 1. Gout is a relatively rare condition in women, but often misinterpreted, probably due to different clinical pattern of male. 2. From the risk factors identified in women predominate hypertension (76%), obesity (60%), diabetes (16%), alcohol use (12%), and not so often found - as a factor after chemotherapy (2%). 3. Based on clinical peculiarities in women was found that in premenopausal period the onset of gout is often acute, oligoarticular type, while in older women is insidious, polyarticular type, mainly affecting small joints of the limbs.

Key words: gout, women, men, risk factor, comparison

Резюме. Подагра у женщин – клинические и диагностические особенности

Подагра характеризуется гиперурикемией, рецидивирующими атаками артрита, при которых в синовиальной жидкости обнаруживаются кристаллы моноурата натрия, формированием тофусов, в частности вокруг суставов, или на ушной раковине, поражением почек – паренхимы, нефронов, сосудов, с формированием камней (чаще всего смешанные по составу). Было проведено ретроспективное исследование больных госпитализированных в отделения ревматологии и артрологии РКБ в период 2008-2013 с диагнозом подагра согласно критериям АКР. Из 50 больных – 25 были женщины. Были установлены типы поражения суставов, факторы риска и была проведена оценка метаболического синдрома, сердечно-сосудистой системы и почек при помощи лабораторных и инструментальных методов исследования. В результате были получены следующие выводы: 1. Подагра является относительно редким заболеванием у женщин, часто неправильно интерпретированным, вероятно это связано с атипичной клинической картиной, в сравнении с мужчинами. 2. Из факторов риска выявленных у женщин превалирует Гипертоническая болезнь (76%), далее в убывающем порядке – ожирение (60%), сахарный диабет (16%), употребление алкоголя (12%), и не так часто обнаруженные – после химиотерапии (2%). 3. Из особенностей клиники и течения подагры было установлено, что в предменопаузальном периоде начало заболевания носит острый характер, по типу олигоартрита, в сравнении с женщинами в возрасте, у которых начало заболевания – подострое, с поражением более 3-х суставов, чаще поражены мелкие суставы конечностей.

Ключевые слова: подагра, женщины, мужчины, факторы риска, сравнение

1. Actualitatea temei

Guta, o frecventă și extraordinar de dureroasă artrită inflamatorie [1,6], istoric, a fost considerată o boală a sexului masculin și, cercetările despre gută s-au concentrat pe bărbați [2, 9]. Cu toate acestea, tot mai multe dovezi sugerează o povară substanțială a gutei în rândul femeilor mai în vârstă, a căror reprezentare în cadrul populației generale a crescut odată cu creșterea longevității. Prevalența cazurilor diagnosticate de gută bazate pe (NHANES III) a fost de 3,5% din femeile de vârstă 60-69 de ani, 4,6% din femeile de vârstă 70-79 de ani și, de 5,6% de femei cu vârsta de 80 ani [5,10]. Incidența de gută s-a dublat în rândul femeilor în ultimii 20 de ani, potrivit studiului proiect Rochester Epidemiologie [3,7]. În ciuda acestui fapt povara bolii este substanțială și în creștere, factorii de risc pentru gută în rândul femeilor rămân necunoscuți. Având în vedere rolul important al estrogenilor în concentrațiile serice de acid uric la fel de bine ca diferența substanțială a incidenței de gută între sexe și, probabil, în metabolismul acidului uric [8,11,12]. Nivelul acidului uric, care este cel mai prominent predictor și precursor de gută, a fost studiat în raport cu riscul de incidențe a gutei printre bărbați [4], însă nu există date precise, la femei ele sunt disponibile. Studiul Aging Normativ, exclusiv pe bărbați [2,20], a arătat rate anuale de incidență de gută la 1.000 de persoane – ani de 0,8; 0,9; 4,1; 8,4 și 49,0 pentru nivelele serice de acid uric de 6.0 mg/dl, 6.0-6.9 mg/dl, 7.0-7.9 mg/dl, 8.0-8.9 mg/dl și, 9.0 mg/dl, respectiv. Rămâne necunoscut dacă aceste niveluri de acid uric seric prezintă aceleași niveluri de risc de gută în rândul femeilor. Precedentele studii serie – caz de gută la femei [12-15], care au fost sursa exclusivă de predare și manuale, au demonstrat în mediu un nivel ridicat de acid uric în rândul femeilor cu gută, decât

în rândul bărbaților cu gută. De exemplu, un studiu anterior a constatat că nivelurile serice medii de acid uric a fost 9,3 mg/dl la femei și 8,4 mg/dl la pacienții de sex masculin ($P = 0,03$), iar această diferență nu a fost explicată prin utilizarea diureticilor, sau pe fond de hipertensiune arterială, sau pe fond de insuficiență renală [16,22]. În timp ce această diferență pare substanțială, având în vedere, în special, valoarea inițială a nivelului mai scăzut de acid uric în rândul femeilor decât în rândul bărbaților, nu sunt disponibile date prospective cu privire la acest subiect. Pentru a umplea golul în cunoașterea factorilor de risc pentru gută la femei, am investigat asocierea dintre nivelurile serice de acid uric, alți factori de risc preținse și, riscul de incidență a gutei special în rândul femeilor din cohorta Framingham Heart Study și le-au comparat cu cele printre bărbați [17-19, 21].

Material și metode de cercetare

1.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

A fost efectuat un studiu retrospectiv asupra bolnavilor internați în secția reumatologie și artrologie IMSP SCR în perioada 2008-2013, diagnosticați cu gută conform criteriilor ACR. Dintr-un număr total de 50 de pacienți 25 au fost de sex feminin. S-a apreciat tipul afectării articulare, prezența factorilor de risc și s-a evaluat statusul metabolic, cardiac și renal prin investigații de laborator și instrumental.

Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri: I grupă – bărbați, II grupa – femei.

2.2. Criteriile de includere în studiu:

- Pacienții diagnosticați cu gută conform criteriilor ACR (tabelul 1).

2.3. Criteriile de excludere din studiu

- Bărbați cu vârsta de până la 40 de ani.

2.4. Programe și metode de examinare

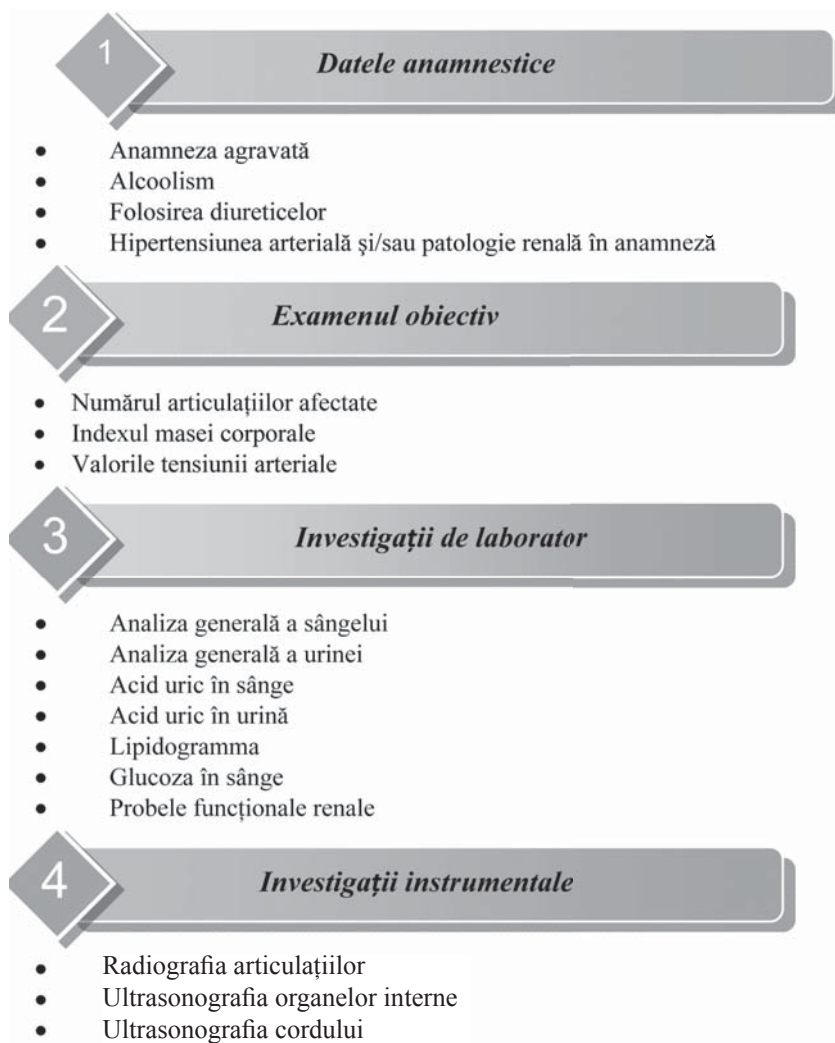
Tabelul 1

Criteriile de clasificare ale artritei guttoase acute (ACR)

Criteriile	B n=25	P ₁ ±ES ₁ , %	F n=25	P ₂ ±ES ₂ , %	p
1. Inflamație articulară care atinge apogeul într-o singură zi	18	72,0±9,17	20	80,0±8,16	*
2. Mai mult de 1 acces de artrită acută în anamneză	25	100,0±0,0	25	100,0±0,0	*
3. Monoartrită acută	3	12,0±6,63	4	16,0±7,48	*
4. Hiperemie deasupra articulației afectate	23	92,0±5,54	21	84,0±7,48	*
5. Tumefiere și dureri în articulația metatarsofalangiană I	22	88,0±6,63	20	80,0±8,16	
6. Afectarea unilaterală a articulației metatarsofalangiene I	13	52,0±10,19	17	68,0±9,52	*
7. Afectarea unilaterală a tarsului	13	52,0±10,19	17	68,0±9,52	*
8. Suspecție de tofi guttoși	10	40,0±10,0	8	32,0±9,52	*
9. Hiperuricemie	25	100,0±0,0	25	100,0±0,0	*
10. Tumefierea asimetrică a unei articulații	24	96,0±4,00	23	92,0±5,54	*
11. Imagini chistice subcondrale fără eroziuni la examinarea radiologică	13	52,0±10,19	15	65,0±9,74	*
12. Culturi negative pentru bacterii în lichidul sinovial	Nu s-au efectuat				

*p>0,05

Studiul a inclus:



1. Rezultate proprii

Datele clinice și paraclinice obținute după cercetare. Statutul social al pacienților a fost următorul: la femei 23 (92,0%) pacienți erau invalizi sau pensionari și, 2 (8,0%) pacienți – lucrau. La bărbați – majoritatea – erau slujbași, 3 – angajați și, 4 bolnavi – invalizi sau pensionari (tabelul 2).

Tabelul 2

Statutul social al pacienților

Indicii	Bărbați, n=25	%	Femei, n=25	%
- slujbaș	18	72	0	0
- angajat	3	12	2	8
- șomeri (invalizi/pensionari)	4	16	23	92
$\chi^2=8,46$ gl =2 p<0.05				

Vârsta medie a pacienților studiați era următoarea – la femei 61,5 ±1,26 și la bărbați 48,0 ±1,04 (p<0.001). Indicii masei corporale la bărbați a fost mai mare decât la femei: la 12 femei și la 14 bărbați a fost depistat obezitatea. Folosirea alcoolului mai mult decât de 30g/zi a fost observat la bărbați – 14 paci-

enți, în comparație cu femeile – numai la 2 pacienți. Hipertensiunea arterială a fost depistată la 20 femei și 17 bărbați. Diureticele au administrat 16 femei și 11 bărbați (tabelul 3).

Tabelul 3

Factori de risc care a fost stabilit la pacienți

Indicii	Femei, n=25	Bărbați, n=25
Vârsta bolnavilor	61,5 ±1,26	48,0 ±1,04
Indicii masei corporale, kg/m ²		****
<25	10	5
25-29.9	3	6
≥30	12	14
$\chi^2=2,82$ gl =2 p>0,05		
Consumul de alcool		
Abstenența/minimă ≥30 g/zi	23	10
Medie 30-50 g/zi	2	11
Maximală <50 g/zi	0	4
$\chi^2=23,35$ gl =2 p<0,001		
Hipertensiunea arterială	20	17
$\chi^2=0,92$ gl =1 p>0,05		
Folosirea diureticelor	16	11
$\chi^2=1,97$ gl =1 p>0,05		

Repartizarea femeilor după formele de gută: forma juvenilă și în timpul sarcinii nu a fost depistată la femei – observate, o femeie cu forma premenopauzală și 24 femei la care guta s-a dezvoltat după instalarea menopauzei (tabelul 4).

Tabelul 4

Repartizarea femeilor după formele de gută

Formele gutei la femei	n=25	P ₁ ±ES ₁ %
forma juvenilă	0	-
forma premenopauzală	1	4.0±4.00
forma în timpul sarcinii	0	-
forma postmenopauzală	24	*** 96.0±4.00

***p<0.001

O singură pacientă cu gută la vârsta de 38 de ani, avea anamneza eredocolaterală agravată, tata fiind diagnosticat cu gută și la această pacientă s-a observat o evoluție mai gravă a bolii.

Repartizarea a 24 de paciente la care guta s-a dezvoltat după menopauză este următoarea: la 6 femei guta s-a dezvoltat până la 5 ani după instalarea menopauzei, la 11 femei guta s-a dezvoltat până la 10 ani după instalarea menopauzei și la 7 femei guta s-a dezvoltat peste 10 ani după instalarea menopauzei (figura 1).

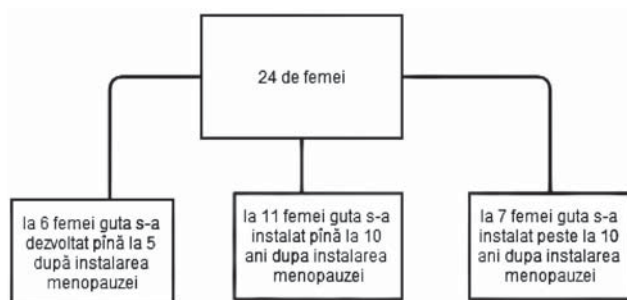


Fig. 1. Repartizarea a 24 paciente la care guta s-a dezvoltat după menopauză

Evoluția gutei la aceste femei era lent progresivă.

Din anamneză au fost identificați următorii factori de risc: 19 (76.0%) femei au avut hipertensiunea arterială, 15 (60.0%) femei au fost cu obezitate, 4 (16.0%) femei au fost cu diabet zaharat tip 2, 3 (12.0%) femei au consumat alcool mai mult de 30 g/zi, o femeie era după chimioterapie (figura 2).

Tot ce este legat cu factorii de risc – alimentația, cu exces de purine – la femei nu a fost identificat ca factor de risc.

La examenul obiectiv a fost depistat că numărul mediu de articulații afectate la femei era 6.0±1.2 articulații, iar la bărbați – 5.0±1.4 articulații (p>0.05), durata medie a ultimei acutizării la femei a fost 3.0±0.8 săptămâni, la bărbați – 2.0±0.9 (p>0.05). Frecvența medie a acutizărilor în an – la femei – 2 ori, la bărbați – 4 ori. Tofii au fost depistați mai des la bărbați – 18 (72.0±9.17%) cazuri, decât la femei – 5 (20.0±8.16%) persoane (p<0.001) (tabelul 5).

Tabelul 5

Sindrom articular

Indicii	Femei, n=25	Bărbați, n=25	p
Numărul mediu de articulații afectate la bolnavi	6.0±1.2	5.0±1.4	>0.05
Durata medie a ultimei acutizări (în săptămâni)	3.0±0.8	2.0±0.9	>0.05
Frecvența medie a acutizărilor în ultimul an	2.0±0.9	4.0±0.5	>0.05

La examinarea analizei generale a sângelui – la toți pacienții a fost depistat creșterea nivelului de leucocite și VSH cu diferite valori. La examinarea analizei generale a urinei a fost depistat prezența sărurilor de acid uric la 11 femei și la 19 bărbați.

Analizele biochimice au arătat următoarele schimbări: nivelul mediu de acid uric în sânge la femei - 0,43 ±0.04 mmoli/l, la bărbați - 0,64 ±0.07 mmoli/l (p<0.05), nivelul mediu de acid uric în urină la fe-

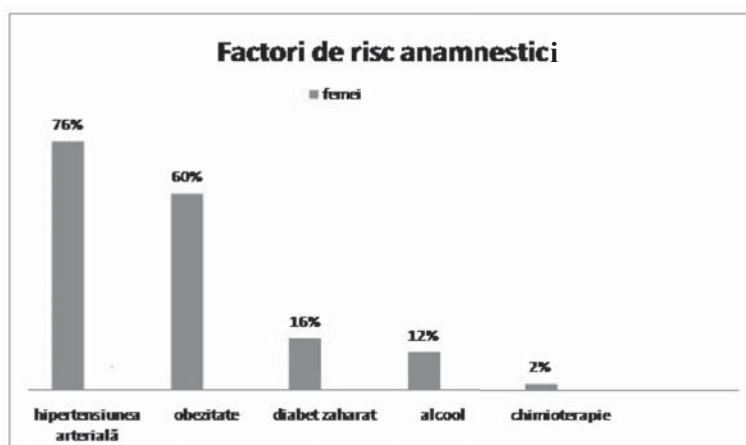


Fig. 2. Factorii de risc anamnestici la bolnavii cu gută

mei – 2,8 mmoli/l/24 ore, la bărbați – 3,5 mmoli/l/24 ore. Glucoza în sânge la jeun era mai mare la bărbați - 6,1 ±0.52 mmoli/l, decât la femei - 5,5 ±0.86 mmoli/l (p>0.05). În lipidogrammă a fost depistat că trigliceridele în sânge la femei erau 2,4 mmoli/l, iar la bărbați – 3,2 mmoli/l, în comparație cu colesterolul – la femei invers nivelul era mai mare - 6,7 ±0.24 mmoli/l, decât la bărbați - 5,9 ±0.14 mmoli/l (p<0.01) (tabelul 6).

Tabelul 6

Analize biochimice

Indicii	Femei, n=25	Bărbați, n=25
Acid uric în sânge (mmoli/l)	0,43 ±0.04	0,64 ±0.07
Acid uric în urină (mmoli/l/24 ore)	2,8	3.5
Glucoza în sânge (mmoli/l)	5,5 ±0.86	6,1 ±0.52
Trigliceride în sânge (mmoli/l)	2,4	3,2
Colesterol în sânge (mmoli/l)	6,7 ±0.24	5,9 ±0.14

*p>0.05 **p<0.05 ***p<0.01

Radiografia articulațiilor afectate a arătat că la 12 femei și la 19 bărbați au fost depistați chisturi subcondrale (tabelul 7).

Tabelul 7

Schimbări radiologice

Indicii	Femei, n=25	Bărbați, n=25	p
Chisturi subcondrale	12 48.0±10.19	19 76.0 ±8.72	<0.05
Scleroza marginală	23 92,0±5,54	21 84,0±7,48	>0.05

La USG organelor interne s-a depistat următoarele schimbări: semne de diateza urică – la femei – 15 bolnavi, la bărbați – 5 bolnavi, calculi renali la femei – 7 bolnavi, la bărbați – 13 bolnavi, semne de pielonefrită cronică – la 21 femei și la 9 bărbați, steatoză hepatică – la 12 femei și la 14 bărbați, semne de pancreatită cronică – la 8 femei și 13 bărbați (tabelul 8).

Tabelul 8

Datele USG organelor interne

Indicii	Femei, n=25	%	Bărbați, n=25	%
Diateza urică	15	60.0±10.0	5	20.0±8.16
Calculi renali	7	28.0±9.17	13	52.0±10.19
Semne de pielonefrită cronică	21	84,0±7,48	9	36.0±9.79

Steatoză hepatică	12	48.0±10.19	14	56.0±10.13
Semne de pancreatită cronică	8	32.0±10.19	13	52.0±10.19
Colecistită cronică calculoasă	7	28.0±9.17	4	16.0±7.48

*p>0.05 ***p<0.01 ****p<0.001

A fost depistat că la femei există o asociere a altor patologii reumatice cu guta. La 14 (56.0±10.13%) femei – a fost depistată osteoartroză deformantă, la 5(20.0±8.16%) femei – artrită psoriazică și la 3 (12.0±6.63%) femei – artrită reumatoidă (figura 3).

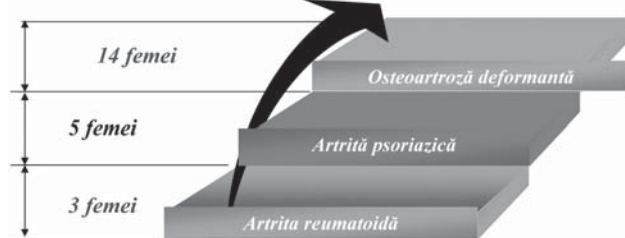


Fig. 3. Asocierea altor patologii reumatice cu guta.

Au fost efectuate probele funcționale renale, care au arătat că filtrația glomerulară la 2 femei și 6 bărbați era mai mult de 90 ml/min, la 18 femei și 15 bărbați – de la 60 până la 90 ml/min și la 5 femei și 4 bărbați – filtrația glomerulară era de la 30 până la 60 ml/min (tabelul 9).

Tabelul 9

Datele filtrației glomerulare

Filtrația glomerulară (ml/min)	Femei, n=25	%	Bărbați, n=25	%
90 și mai mult	2	8.0±5.54	6	24.0±8.72 *
60-90	18	72.0±9.17	15	60.0±10.0 *
30-60	5	20.0±8.16	4	16.0±7.48 *
15-30	0		0	
Mai puțin de 15	0		0	

*p>0.05

Rezultatele creatininei serice au arătat că la 20 femei și 21 bărbați au fost în limitele normei și numai la 5 femei și 4 bărbați au fost mărite mai mult de 115 mmoli/l (tabelul 10).

Tabelul 10

Datele creatininei serice

Creatinina in sânge (mkmol/l)	Femei, n=25	%	Bărbați, n=25	%
57-115 până la 500	20	80.0±8.16	21	84.0±7.48*
500-1000	5	20.0±8.16	4	16.0±7.48*
peste 1000	0	-	0	-

*p>0.05

Nivelul de uree în sânge a fost mărit la 11 femei și 9 bărbați, la restul era în limitele normei (*tabelul 11*).

Tabelul 11

Datele ureei în sânge

Ureea în sânge (mmol/l)	Femei, n=25	%	Bărbați, n=25	%
2,5-7,5	14	56.0±10.13	21	84.0±7.48 *
7, 6- 10,0	11	44.0±10.13	9	36.0 ±9.79 *
10,1-20,0	0	-	0	-
20,1- 40	0	-	0	-

*p>0.05

Discuții

Datele clinice și paraclinice obținute după cercetare au arătat că statutul social al pacienților a fost următorul: la femei 23 pacienți erau invalizi sau pensionari și 2 pacienți – lucrau, la bărbați – majoritatea – erau slujbași, 3 – angajați și 4 bolnavi au fost invalizi sau pensionari. Vârsta medie a pacienților studiați era următoarea – la femei 61,5 ±1,26 și la bărbați 48,0 ±1,04. Indicii masei corporale la bărbați a fost mai mare decât la femei: la 12 femei și la 14 bărbați a fost depistat obezitatea. Folosirea alcoolului mai mult decât de 30 g/zi a fost observat la bărbați la 14 pacienți, în comparație cu femeile – numai la 2 pacienți. Hipertensiunea arterială a fost depistată la 20 femei și 17 bărbați. Diureticele au administrat 16 femei și 11 bărbați. Repartizarea femeilor după formele de gută: forma juvenilă și în timpul sarcinei nu a fost depistată la femei – observate, o femeie cu forma premenopauzală și 24 femei la care guta s-a dezvoltat după instalarea menopauzei. O singură pacientă cu gută la vârsta de 38 de ani, avea anamneză eredocolaterală agravată, tata fiind diagnosticat cu gută și la această pacientă s-a observat o evoluție mai gravă a bolii. Repartizarea a 24 paciente la care guta s-a dezvoltat după menopauză este următoarea: la 6 femei guta s-a dezvoltat până la 5 ani după instalarea menopauzei, la 11 femei guta s-a dezvoltat până la 10 ani după instalarea menopauzei și la 7 femei guta s-a dezvoltat peste 10 ani după instalarea menopauzei. Evoluția gutei la aceste femei era lent progresivă. Din anamneză au fost identificați următorii factori de risc: 19 femei au avut hipertensiune arterială, 15 femei au fost cu obezitate, 4 femei au fost cu diabet zaharat tip 2, 3 femei au consumat alcool mai mult de 30 g/zi, o femeie era după chimioterapie. Tot ce este legat cu factorii de risc – alimentația, cu exces de purine – la femei nu a fost identificat ca factor de risc. La examenul obiectiv a fost depistat că numărul mediu de articula-

ții afectate la femei era 6 articulații, iar la bărbați – 5 articulații, durata medie a ultimei acutizării la femei a fost 3 săptămâni, dar la bărbați – 2. Frecvența medie a acutizărilor în an – la femei – 2 ori, la bărbați – 4 ori. Tofii au fost depistați mai des la bărbați – 18 cazuri, decât la femei – 5 persoane. La examinarea analizei generale a sângelui – la toți pacienții au fost depistați creșterea nivelului de leucocite și VSH cu diferite valori. La examinarea analizei generale a urinei a fost depistat prezența sărurilor de acid uric la 11 femei și la 19 bărbați. Analizei biochimice au arătat următoarele schimbări: nivelul mediu de acid uric în sânge la femei - 0,43 ±0.04 mmoli/l, la bărbați - 0,64 ±0.07 mmoli/l, nivelul mediu de acid uric în urină la femei – 2,8 mmoli/l/24 ore, la bărbați – 3,5 mmoli/l/24 ore. Glucoza în sânge la jeun era mai mare la bărbați - 6,1 ±0.52 mmoli/l, decât la femei - 5,5 ±0.86 mmoli/l. În lipidogramă a fost depistat că trigliceridele în sânge la femei era 2,4 mmoli/l, dar la bărbați – 3,2 mmoli/l, în comparația cu colesterolul – la femei invers nivelul era mai mare - 6,7 ±0.24 mmoli/l, decât la bărbați - 5,9 ±0.14 mmoli/l. Radiografia articulațiilor afectate a arătat că la 12 femei și la 19 bărbați au fost depistați chisturi subcondrale. La USG organelor interne s-a depistat următoarele schimbări: semne de diateză urică – la femei – 15 bolnavi, la bărbați – 5 bolnavi, calculi renali la femei – 7 bolnavi, la bărbați – 13 bolnavi, semne de pielonefrită cronică – la 21 femei și la 9 bărbați, steatoză hepatică – la 12 femei și la 14 bărbați, semne de pancreatită cronică – la 8 femei și 13 bărbați. A fost depistat că la femei există o asociere a altor patologii reumatice cu guta. La 14 femei – a fost depistată osteoartrita deformantă, la 5 femei – artrită psoriazică și la 3 femei – artrită reumatoidă. Au fost efectuate probele funcționale renale, care au arătat că filtrația glomerulară la 2 femei și 6 bărbați era mai mult de 90 ml/min, la 18 femei și 15 bărbați – de la 60 până la 90 ml/min și la 5 femei și 4 bărbați – filtrația glomerulară era de la 30 până la 60 ml/min. Rezultatele creatininei serice au arătat că la 20 femei și 21 bărbați au fost în limitele normei și numai la 5 femei și 4 bărbați au fost mărite mai mult de 115 mkmoli/l. Nivelul ureei în sânge a fost mărit la 11 femei și 9 bărbați, la restul era în limitele normei.

Concluzii

1. Guta este o afecțiune relativ rară la femei, dar adesea este greșit interpretată, probabil și datorită tiparului clinic diferit față de sexul masculin.

2. Din factorii de risc depistate la femei predomina Hipertensiunea arterială (76%), apoi în ordine descrescândă – obezitatea (60%), diabetul zaharat (16%), folosirea alcoolului (12%), și nu așa des depistat – ca factor după chimioterapie (2%).

3. Din particularitățile clinico-evolutive la femei

în cadrul gutei a fost depistat că în premenopauză debutul este adesea de tip acut, oligoarticular, în timp ce la femeile vârstnice este insidios, poliarticular, afectând preponderent articulațiile mici ale membrelor.

4. A fost depistată frecvența afectărilor organelor-țintă la femei în cadrul gutei cu următoarele date: din 25 femei:

I loc ocupă afectarea renală (84% femei cu Pielonefrită cronică, 60% - diateză urică);

al II-lea loc ocupă afectarea vasculară (la 80% din femei să depistează HTA);

al III-lea loc ocupă afectarea sistemului hepatobiliar (48% cu steatoză hepatică, 28% cu colecistită cronică calculoasă);

al IV-lea loc ocupă afectarea pancreasului (32% semne de pancreatită cronică și 16% cu diabet zaharat).

Recomandări practice

1. Diagnoza de gută este o indicație pentru o examinare complexă a pacientului de a identifica bolile cardiovasculare și tulburările metabolice asociate cu ateroscleroza.

2. Luând în considerație datele privind la riscul cardiovascular ridicat la pacienții cu gută, precum și prevalența mare a factorilor de risc la pacienții tineri, sunt încurajați să mențină controlul său ca să realizeze măsuri preventive în timp și de o monitorizare adecvată de tratament.

Bibliografie

1. Abbott R.D., Brand F.N., Kannel W.B. et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *În: J Clin Epidemiol* 1988;41:237-42.

2. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *În: J Rheumatol* 2002;29:2403-6.

3. Champion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *În: Am J Med* 1987;82:421-6.

4. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout. *În: Ann Intern Med* 2005;143:499-516.

5. Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *În: Am J Med* 2007;120:442-7.

6. Drum D.E., Goldman P.A., Jankowski C.B. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *În: Arch Intern Med* 1981;141:477-9.

7. Eastmond C.J., Garton M., Robins S. et al. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in

gout sufferers. *În: Br J Rheumatol* 1995;34:756-9.

8. Emmerson B.T. The management of gout. *În: N Engl J Med* 1996;334:445-51.

9. Emmerson B.T. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. *În: Ann Rheum Dis* 1998;57:509-10.

10. Facchini F., Chen Y.D., Hollenbeck C.B. et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *În: JAMA* 1991;266:3008-11.

11. Faller J., Fox I.H. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *În: N Engl J Med* 1982;307:1598-602.

12. Fam A.G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *În: J Rheumatol* 2002;29:1350-5.

13. Hak A.E., Choi H.K. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *În: Arthritis Res Ther* 2008;10:R116.

14. Hak A.E., Curhan G., Grodstein F.D. et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *În: Ann Rheum Dis* 2009. *E-pub ahead of print.*

15. Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *În: Ann Intern Med* 1976;85:447-52.

16. Lally E.V., Ho G.J., Kaplan S.R. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *În: Arch Intern Med* 1986;146:2221-5.

17. Macfarlane D.G., Dieppe P.A. Diuretic-induced gout in elderly women. *În: Br J Rheumatol* 1985;24:155-7.

18. Meyers O.L., Monteagudo F.S. A comparison of gout in men and women: a 10-year experience. *În: S Afr Med J* 1986;70:721-3.

19. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *În: Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.

20. Puig J.G., Michan A.D., Jimenez M.L. et al. Female gout: clinical spectrum and uric acid metabolism. *În: Arch Intern Med* 1991;151:726-32.

21. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *În: Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:539-50.

22. Prebis J.W., Gruskin A.B., Polinsky M.S. et al. Uric acid in childhood essential hypertension. *În: J Pediatr* 1981;98:702-7.

DEPENDENȚA EVOLUȚIEI SCLERODERMIEI SISTEMICE DE VÂRSTA PACIENTULUI

**Svetlana Agachi, conferențiar universitar, dr. în șt. med., Clinica Medicală nr. 5, IP
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,**

**Liliana Groppa, profesor universitar, dr. hab. în șt. med., șef Clinica Medicală nr. 5,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
șef Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,**

**Larisa Rotaru, conferențiar universitar, dr. în șt. med., Clinica Medicală nr. 5, IP
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cercetător științific
superior, Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,**

**Oxana Bujor, șef-secție Artrologie, IMSP SCR, colaborator științific stagiar, Laboratorul de
Reumatologie, IMSP SCR,**

**Rodica Usatîi, reumatolog, secția Artrologie, IMSP SCR, colaborator științific stagiar,
Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,**

Lilia Taran, reumatolog, secția Artrologie, IMSP SCR

svetaagachi@yahoo.com, +373069334927

Rezumat

Scopul studiului a fost determinarea particularităților clinico-paraclinice la pacienții cu sclerodermie sistemică în dependență de vârsta pacientului la debut. **Metode și material de cercetare.** Au fost cercetați complex 180 pacienți cu sclerodermie sistemică, dintre care doar 4 au fost de sex masculin. Vârsta medie a constituit 45,6 ani. Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor ACR (American College of Rheumatism) propuse în anul 1980. Pacienții incluși în studiu au fost repartizați în 2 grupe conform vârstei la debutul bolii – grupul 1 (146 pacienți) – cei cu debutul bolii până la 60 de ani și grupul 2 (34 persoane) – pacienții cu debutul bolii după 60 de ani. **Rezultate.** Pacienții din grupul 1 au fost diagnosticați mai frecvent cu forma difuză a bolii, cu ulcere digitale, pericardită, hipertensiune pulmonară și pneumopatie interstițială, iar cei din grupul 2 mai frecvent s-au prezentat cu forma limitată a bolii, cu afectarea articulară, valori înalte ale tensiunii arteriale sistemice și ale proteinei C reactive, dereglări de conducere (blocuri), disfuncția diastolică a ventricolului stâng, scăderea fracției de ejeție a ventricolului stâng cu diferența statistică semnificativă. **Concluzii.** Conform studiului efectuat pacienții cu debutul sclerodermiei sistemice după vârsta de 60 de ani mai frecvent dezvoltă forma limitată a bolii, afectări articulare, hipertensiune arterială, blocuri de conducere, disfuncție diastolică și sistolică a cordului și valori crescute ale Proteinei C reactive comparativ cu persoanele ce au dezvoltat maladia până la vârsta de 60 de ani.

Cuvinte-cheie: vârsta, scleroderma, debutul

Summary. The dependence of the evolution of systemic scleroderma on the age of the patient

The purpose of the study was to identify the clinico-paraclinical particularities found in patients with systemic scleroderma in dependence with the age of the patients at the onset of the disease. **Research methods and materials.** 180 patients with systemic scleroderma were thoroughly investigated, among which only 4 males. The average age was 45,6 years. The diagnostic was established according to the ACR (American College of Rheumatism) criteria proposed in 1980. The patients who were included in the study were separated in 2 groups according to their age at the onset of the disease (the beginning of the non-Raynaud manifestations). First group (146 patients) – the ones having the onset of the disease at an age younger than 60 years second group (34 patients) – the ones having the onset of the disease at an age older than 60 years. **Results.** The patients from the first group were diagnosed more frequently with a diffuse form of the disease, with the presence of digital ulcers, pericarditis, pulmonary hypertension and interstitial pneumopatis, while the patients from the second group more frequently presented with a limited form of the disease, with joint involvement, high levels of systemic arterial pressure and C reactive proteins, heart blocks, diastolic and systolic dysfunction of left ventricle, with significant statistical differences. **Conclusion.** According to the performed study, the patients with the onset of the systemic scleroderma after the age of 60 more frequently present with a limited form of the disease, with joint involvement, high levels of systemic arterial pressure and C reactive proteins, heart blocks, diastolic and systolic dysfunction of left ventricle compared to the patients who developed the disease after the age of 60.

Key words: age, scleroderma, onset

Резюме. Зависимость течения системной склеродермии от возраста больного

Цель исследования было обнаружение клинко-параклинических особенностей у больных системной склеродермией в зависимости от их возраста в дебюте болезни. **Материал и методы исследования.** Были ком-

плексно обследованы 180 больных системной склеродермией, среди которых только 4 были мужчинами. Средний возраст составил 45,6 лет. Диагноз был установлен согласно критериям ACR (American College of Rheumatism), предложенных в 1980 году. Больные, включенные в исследование, были распределены на 2 группы, согласно возрасту в дебюте болезни – в 1 группу вошли больные (146 человека) с началом болезни до 60 лет, а 2 группу составили больные (34 человека) с началом болезни после 60 лет. **Результаты.** Больные 1-й группы чаще были диагностированы как имеющие диффузную форму болезни, язвы пальцев, перикардит, легочную гипертензию, интерстициальную пневмопатию, тогда как у больных 2-й группы чаще были обнаружены лимитированная форма болезни, суставные поражения, повышенные уровни системного артериального давления и С реактивного белка, нарушения сердечной проводимости (блоки), диастолическая дисфункция левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка с статистически значимой разницей. **Выводы.** Согласно проведенному исследованию больные с началом болезни после 60 лет чаще развивают лимитированную форму болезни, суставные поражения, повышенные уровни системного артериального давления и С реактивного белка, нарушения сердечной проводимости (блоки), диастолическую дисфункцию левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка в сравнении с больными с началом болезни до 60 лет.

Ключевые слова: возраст, склеродермия, дебют

Introducere

Sclerodermia sistemică este o maladie difuză a țesutului conjunctiv cu multitudinea de variante de prezentare clinică și diverse scenarii evolutive.

Conform unor studii, unul dintre factorii care ar influența aceste aspecte se consideră a fi vârsta pacientului la debutul maladiei. Pacienții cu formele juvenile ale sclerodermiei sistemice mai rar dezvoltă afectare cutanată și au o rată de mortalitate mai mică, dar suferă mai frecvent de overlap sindrom, în special cu implicarea importantă a mușchilor scheletici [4]. În contrast, pacienții cu debutul bolii în vârsta medie suferă mai frecvent de ulcere digitale, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă diastolică [6]. Vârsta medie la debutul bolii conform datelor EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research) a constituit 44,8 ani pentru forma difuză și 47,9 ani pentru forma limitată a bolii [6]. Conform unui studiu nord American, vârsta la debutul bolii a fost de 55,5 ani. Incidența sclerodermiei sistemice cu debutul bolii peste 75 ani se consideră a fi aproximativ 20 din cazuri la un milion de populație anual, ce ar constitui 2–4% dintre toate cazurile de sclerodermie sistemică.

Puține studii efectuate în acest domeniu [1,7], au demonstrat că pacienții cu un debut tardiv al bolii au dezvoltat forme mai agresive ale maladiei. De fapt, riscul de deces crește cu 5% cu fiecare an adăugat la vârsta din momentul diagnosticării.

Un studiu publicat în 2011 [5], bazat pe analiza datelor a 123 pacienți cu debutul bolii după 75 ani comparativ cu bolnavii cu debutul bolii până la această vârstă, a demonstrat existența particularităților clinico-paraclinice la această categorie de pacienți (predominarea formei limitate, afectarea mai frecventă a cordului, creșterea mai frecventă a reactanților de fază acută etc.).

În studiul expus mai jos, am încercat să depistăm particularitățile la persoanele cu un debut tardiv al

sclerodermiei sistemice. Vârsta-reper a constituit 60 ani, motivul fiind numărul foarte mic al pacienților cu un debut mai tardiv de această vârstă în cohorta noastră de pacienți.

Obiective

Determinarea particularităților clinico-paraclinice la pacienții cu sclerodermie sistemică în dependență de vârsta pacientului la debut.

Metode și material de cercetare

Au fost cercetați complex 180 de pacienți cu sclerodermie sistemică, dintre care doar 4 au fost de sex masculin. Vârsta medie a constituit 45,6 ani. Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor ACR (American College of Rheumatism) propuse în anul 1980. Pacienții incluși în studiu au fost repartizați în 2 grupe conform vârstei la debutul bolii (debutul manifestărilor non-Raynaud) – grupul 1 (146 pacienți) - cei cu debutul bolii până la 60 de ani și grupul 2 (34 persoane) – pacienții cu debutul bolii după 60 de ani.

Dintre metodele paraclinice au fost folosite hemoleucograma, cercetarea reactanților de fază acută, a modificărilor imune, electrocardiografia, ecocardiografia 2D, radiografia cutiei toracice, spirografia, tomografia computerizată a cutiei toracice.

Rezultate

La analiza comparativă a celor două grupe au fost obținute diferențe statistice semnificative (Tabelul I).

Tabelul I

Datele analizei comparative ale celor două grupuri studiate

Datele clinico-paraclinice	Grupul 1 (n=146)	Grupul 2 (n=34)
Forma difuză a bolii,%	32,9	5,9
Forma limitată a bolii,%	49,3	70,6
Afectarea articulară,%	49,3	70,6
Ulcer digitale,%	43,9	23,5
Hipertensiune arterială sistemică,%	19,1	55,9

Proteina C reactiva crescută,%	28,8	52,9
Anticorpi anticentromer,%	65,1	91,2
Anticorpi antitopoizomeraza,%	24,7	2,9
Dereglări de conducere,%	8,2	26,5
Pericardită,%	6,2	2,9
Disfuncție diastolică a ventricolului stâng,%	4,1	20,6
Scăderea fracției de ejeecție a ventricolului stâng,%	1,4	35,3
Hipertensiune pulmonară,%	6,2	2,9
Pneumopatie interstițială,%	57,5	29,4

Nota: $p < 0,001$.

Pacienții din grupul 1 au fost diagnosticați cu forma difuză a bolii în 48 (32,9%) cazuri, iar cei din grupul 2 în 2 (5,9%), ($p < 0,001$). Respectiv, varianta limitată a fost stabilită la 98 (67,1%) pacienți din grupul 1 și 32 (94,1%) subiecți din grupul 2, ($p < 0,001$).

Afectarea articulară a fost observată în grupul 1 la 72 (49,3%) pacienți, pe când în grupul 2 – la 24 (70,6%) dintre bolnavi, ($p < 0,001$).

Prezența ulcerelor digitale sau a consecințelor lor a fost semnalată în grupul 1 la 64 (43,9%) dintre cei studiați, iar în grupul 2 doar la 8 (23,5%) dintre bolnavi ($p < 0,001$).

Valori înalte ale tensiunii arteriale sistemice au fost apreciate la 28 (19,1%) pacienți din grupul 1 și la 19 (55,9%) pacienți din grupul 2, ($p < 0,001$).

Valori crescute ale Proteinei C reactive au fost înregistrate la 42 (28,8%) bolnavi din grupul 1 și la 18 (52,9%) – cei din grupul 2, ($p < 0,001$).

Statutul imun s-a caracterizat prin prezența anticorpilor anticentromer la 95 (65,1%) pacienți din grupul 1 și 31 (91,2%) – la cei din grupul 2, ($p < 0,001$); antitopoizomeraza a fost depistată la 36 (24,7%) pacienți din grupul 1 și doar la 1 (2,9%) – din grupul 2, ($p < 0,001$).

La examenul electrocardiografic au fost diagnosticate dereglări de conducere (blocuri) la 12 (8,2%) dintre pacienții din grupul 1 și la 9 (26,5%) dintre cei din grupul 2, ($p < 0,001$).

La cercetarea ecocardiografică au fost depistate următoarele modificări: pericardita - la pacienții din grupul 1 la 9 (6,2%) și din grupul 2 la 1 (2,9%) subiect, ($p < 0,05$); disfuncția diastolică – la 6 (4,1%)

pacienți din grupul 1 și la 7 (20,6%) pacienți din grupul 2, ($p < 0,001$); scăderea fracției de ejeecție a ventricolului stâng – la 2 (1,4%) persoane din grupul 1 și 12 (35,3%) din grupul 2, ($p < 0,001$); hipertensiune pulmonară – la 9 (6,2%) bolnavi din grupul 1 și la 1 (2,9%) bolnav din grupul 2, ($p < 0,05$).

Prezența pneumopatiei interstițiale a fost diagnosticată la 84 (57,5%) persoane din grupul 1 și la 10 (29,4%) dintre cei din grupul 2, ($p < 0,001$).

Concluzii

Conform studiului efectuat pacienții cu debutul sclerodermiei sistemice după vârsta de 60 de ani mai frecvent dezvoltă forma limitată a bolii, afectări articulare, hipertensiune arterială, blocuri de conducere, disfuncție diastolică și sistolică a cordului, pericardită și valori crescute ale Proteinei C reactive comparativ cu persoanele ce au dezvoltat maladia până la vârsta de 60 de ani.

Bibliografie

1. Czirjak L., Nagy Z., Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. *Clin Rheumatol.* 1992;11:483–485.
2. Derk C.T., Artlett C.M., Jimenez SA. Morbidity and mortality of patients diagnosed with systemic sclerosis after the age of 75: a nested case-control study. *Clin Rheum* 2006; 25:831-4.
3. Mayes M.D., Lacey J.V. Jr., Beebe-Dimmer J., et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246-55.
4. Scalapino K., Arkachaisri T., Lucas M., Fertig N., Helfrich D.J., Londino A.V. et al. Childhood onset systemic sclerosis: Classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *Journal of Rheumatology.* 2006;33:1004–1013.
5. Thomas Hügle, Philipp Schuetz, Thomas Daikeler, et al. Late-onset systemic sclerosis—a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan;50(1):161-5.
6. Walker U.A., Tyndall A., Czirjak L. et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.
7. Weng H.H., Ranganath V.K., Oh M. et al. Differences in presentation of younger and older systemic sclerosis patients in clinical trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 62):S10-4.

STUDIUL VITAMINEI D LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Nadejda Ganea¹, doctorand, Liliana Groppa^{1,2}, dr. hab. în med., prof. univ., Eugeniu Russu^{1,2}, dr. în med., conf. univ., Victor Cazac^{1,2}, rezident, Popa Serghei¹, dr. în med., conf. univ.,

¹Laboratorul de Reumatologie, IMSP Spitalul Clinic Republican,

²Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Clinica Medicală Nr. 5, Departamentul Medicină Internă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail eugen_russu@yahoo.co.uk, tel. +37378542966,

Rezumat

Studiul s-a efectuat timp de un an, în care subiecții au primit suplimente de vitamina D și calciu, cu determinarea periodică markerilor metabolismului fosfo-calcic, cât și a densității minerale osoase. Majoritatea pacienților au prezentat creșteri considerabile ale vitaminei D serice, cât și creșterea densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare și șoldului. Rezultatele au arătat efectul benefic al suplimentării cu vitamina D și calciu la pacienții cu artrită reumatoidă.

Cuvinte-cheie: vitamina D, PTH, DXA

Summary. The study of vitamin D in patients with rheumatoid arthritis

The study was conducted for 1 year, during which the subjects received vitamin D and calcium supplements, with periodic assessment of calcium-phosphate metabolism markers, as well as bone mineral density. In most patients a significant rise in serum vitamin D was registered, with an improvement in hip and lumbar spine bone mineral density. The results confirmed the benefit of vitamin D and calcium supplementation in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: vitamin D, PTH, DXA

Резюме. Исследование витамина D у пациентов с ревматоидным артритом

Исследование проводилось в течение года, в протяжении которого пациенты получали добавки с витамином D и кальцием, с периодическим определением маркеров фосфо-кальциевого обмена, как и минеральной плотности костной ткани. У большинства пациентов выявилось значительное повышение уровня витамина D в крови, как и увеличение минеральной плотности костной ткани. Результаты выявили положительный эффект добавок с витамином D и кальцием у пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: витамин D, ПТГ, DXA.

Introducere

Artrita reumatoidă (AR) se definește drept o patologie inflamatorie autoimună, de etiologie necunoscută, cu evoluție cronică și progresivă, caracterizată prin artrită erozivă simetrică și manifestări polisistemice. Odată instalată, această maladie determină dezvoltarea destrucțiilor articulare care, ulterior, sunt urmate de producerea unui deficit funcțional, fapt ce reduce considerabil calitatea vieții pacienților. Deopotrivă cu sindromul articular, evoluția AR se complică frecvent prin asocierea manifestărilor sistemice care, în funcție de severitatea lor, pot influența semnificativ speranța de viață a pacienților.

Mecanismul de producere a bolii nu este pe deplin cunoscut. Se consideră că agentul cauzal este un element declanșator numai la un individ cu o mare susceptibilitate genetică. Procesul începe cu o sinovită inflamator-exsudativă ce progresează spre o formă proliferativă și infiltrativă. Rareori leziunile inflamatoare regresează, cel mai deseori boala având un mers progresiv. Leziunea principală este localizată la nivelul sinovialei articulare, cu formarea panusului sinovial.

Osteoporoza este o preocupare de linia întâi pe

frontul luptei cu suferința și moartea. Este o boală „silențioasă” până în momentul în care determină deformări ale scheletului și fracturi. Este supranumită și „hoțul tăcut” pentru că poate slăbi oasele timp de ani de zile fără să fie detectată. Artrita reumatoidă este un excelent model pentru înțelegerea consecințelor osoase locale și sistemice ale produsului inflamator.

Artrita reumatoidă continuă să fie una din provocările reumatologiei: etiologia este necunoscută, patogeneza sa este încă enigmatică, manifestările sale clinice sunt diverse, diagnosticul precoce este adesea dificil, evoluția sa este impredictibilă, prognosticul este variabil, dar de obicei nefavorabil, terapia sa este multidimensională, dar frecvent nesatisfăcătoare și în final, vindecarea este necunoscută.

Studiul de față a cercetat efectele unei suplimentări alimentare cu vitamina D și calciu la pacienții cu AR asupra modificărilor densității minerale osoase, prin tehnica DXA. Acest studiu reprezintă o abordare a managementului osteoporozei din cadrul AR prin modalitatea de suplimentare cu vitamina D și calciu, cât și o ușoară creștere a densității minerale osoase (BMD) la nivelul coloanei vertebrale lombare, cu o creștere semnificativă la nivelul șoldului.

Material și metode

Studiul clinic s-a efectuat pe un lot de 45 de pacienți (femei) cu artrită reumatoidă și vârsta cuprinsă între 55 și 72 ani ($67 \pm 5,1$ ani) cu deficit de vitamina D. La începutul studiului subiecții au fost supuși unui examen clinic complet și s-au făcut anumite determinări: 25(OH)D, calciul plasmatic și urinar, fosforul, precum și markerii osoși osteocalcina și C-telopeptida cross-linkată serică (CTX). Statusul densității minerale osoase a fost măsurat prin DXA la nivel lombar și femural; s-au efectuat radiografiile de coloană vertebrală pentru detectarea eventualelor fracturi osoase care ar putea influența rezultatele studiului.

Subiecții cu boli maligne, renale hepatice, tulburări gastrointestinale sau cu boli endocrine ce necesită terapie (excepție diabet zaharat tip 2 sau hipotiroidism) asociate cu anomalii la nivelul metabolismului calciului, precum și consumatorii cronici de alcool au fost excluși din acest studiu. Subiecții care au luat estrogeni, progesteron, glucocorticoizi, anticonvulsivante, suplimente de vitamina D sau altă medicație care ar putea influența metabolismul calcic sau osos în următoarele 12 luni, au fost excluși.

Studiul s-a efectuat pe durata unui an, perioadă în care toți subiecții au primit 800 mg carbonat de calciu (320 mg calciu elementar) și 125 UI (5000UI) vitamina D3 / zi.

Subiecții au fost examinați la fiecare 3 luni, când s-au prelevat probe de sânge pentru determinarea calciului, fosfatului, 25(OH)D, precum și urina de 24 de ore pentru determinarea calciului și creatininei.

La vizita de o lună și de 3 luni s-au măsurat de asemenea PTH-ul seric și markerii turnoverului osos (osteocalcina serică și CTX).

Din cei 45 de pacienți înscriși au încheiat studiul doar 40 (95,5%).

Dintre cei retrași un subiect a convocat motive personale, un altul a părăsit instituția și ceilalți trei au decedat (o femeie ce prezenta insuficiență cardiacă cronică și doi bărbați cu infarct miocardic).

Rezultate

Sindromul deficitului de vitamina D apare când concentrația acestuia este mai mică de 40 nmoli/L și

este găsit la pacienții cu anumite condiții patologice: osteoporoză, boli cardiace, hipertensiune arterială, boli autoimune, anumite forme de cancer, depresie, durere și fatigabilitate cronică.

Majoritatea pacienților studiați au prezentat după 6 luni de la începerea suplimentării, creșteri considerabile ale 25(OH), după cum se poate observa în tabelul 1. La sfârșitul studiului se constată creșteri semnificative ($R^2=0,7653$) de la un nivel de start mai mic de 40nmoli/L până la valori medii de aproximativ 127 nmoli/L.

Tabelul 1

Valorile 25(OH)D (nmoli/L) la pacienți pe parcursul studiului

	Media	Deviația standard	X ²
25OHD inițial	28.5311	3.5484	0,0001
25OHD după 3 luni	107.6525	41.85	0,0001
25OHD după 6 luni	120.8407	52.8063	0,0021
25OHD final (12 luni)	127.7432	36.7953	0,0054

Hormonul paratiroidian (PTH) joacă un rol crucial în menținerea homeostaziei atât a calciului, cât și a vitaminei D. Împreună cu PTH, calcitriolul de asemenea stimulează eliberarea calciului din oase, prin activarea osteoclastelor și determină o creștere a reabsorbției calciului la nivelul rinichiului. Cei doi parametri sunt implicați în inhibarea directă a secreției de PTH la nivelul glandei parotide (calciu și 1,25(OH)2D3).

Astfel, odată cu creșterea valorilor vitaminei D serice, la majoritatea pacienților s-a determinat o reducere a valorilor PTH seric (tabelul 2). Valorile medii ale PTH s-au redus de la 59.61 pg/ml la începutul studiului ($X^2 = 0,0001$) la 25.30 la 6 luni ($X^2 = 0,0001$) și 21.42 la sfârșitul studiului ($X^2 = 0,0054$).

La sfârșitul studiului, la pacienții studiați, s-a constatat prin metoda DXA o ușoară creștere a densității minerale osoase (BMD) la nivelul coloanei vertebrale lombare ($t=1,01$; $GL=83$; $p>0,05$), cu o creștere semnificativă la nivelul șoldului ($t=5,96$; $GL=83$; $p<0,001$).

De asemenea s-au constatat ușoare creșteri ale scorurilor T și Z, ne semnificative din punct de vede-

Tabelul 2

Variația nivelului PTH seric la lotul în studiu pe perioada studiului (pg/ml)

	Valoarea minimă	Valoarea maximă	Media	Deviația standard	X ²
PTH inițial (pg/ml)	10.00	181.00	59.6111	38.7256	0,0001
PTH după 6 luni (pg/ml)	0.5	91.00	25.3049	20.2728	0,0001
PTH după 9 luni (pg/ml)	3.00	74.00	21.3429	14.7008	0,0021
PTH final (12 luni) (pg/ml)	0.2	113.42	21.4245	21.8286	0,0054

re statistic, cu excepția scorului T la nivelul șoldului, unde creșterea a fost semnificativă:

Lombar

■ T t=1,62; GL=83; p>0,05

■ Z t=1,32; GL=83; p>0,05

Șold

■ T t=3,11; GL=83; p<0,001

■ Z t=1,91; GL=83; p>0,05

Parametrii urmăriți (25(OH)D, PTH, BMD lombară și de șold, scorurile T și Z la nivel lombar și la nivelul șoldului) au fost studiați și prin compararea mediilor.

Concluzii

Rezultatele au arătat efectul benefic al suplimentării cu vitamina D și calciu. Creșterea densității minerale osoase determină îmbunătățirea generală a stării de sănătate, deci creșterea calității vieții. Creșterea densității minerale osoase poate fi explicată prin mineralizarea osteoidului și prin diminuarea remodelării osoase în urma scăderii concentrației parathormonului. Aceste mecanisme pot produce împreună o creștere accentuată a densității osoase la populația, mai ales în vârstă, pe parcursul primului an de suplimentare cu vitamina D.

EFICACITATEA TRATAMENTULUI LOCAL CU UNG. VIPROSAL V LA PACIENȚII CU PATOLOGIA OSTEOARTICULARĂ

Liliana Groppa, dr. hab. în șt. med., prof. univ., șef Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Departamentul Medicina Internă, Svetlana Agachi, dr. în șt. med., conf. univ., Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Departamentul Medicina Interna, Oxana Bujor, colaborator științific stagiar, Laboratorul Reumatologie IMSP SCR, Usafii Rodica, colaborator științific stagiar, Laboratorul Reumatologie IMSP SCR

lgroppa@gmail.com, 079403519

Rezumat

Osteoartroza deformantă este cea mai frecventă suferință articulară și a doua cauză de handicap la persoanele de peste 50 de ani. Scopul și sarcinile studiului au fost eficacitatea în ameliorarea durerii cu unguent Viprosal V, toleranța și efectele secundare ale unguentului Viprosal V. În studiu au fost incluși pacienți cu dureri musculo-scheletale, care au primit tratament cu unguent Viprosal V, terapia standardă cu antiinflamatoare non-steroidiene și cu ambele preparate în combinație. În grupul de bază au fost incluși 30 de pacienți, care au primit tratament cu unguent Viprosal V și terapia cu antiinflamatoare non-steroidiene. În primul grup de control - au fost incluși 30 pacienți, care au primit terapia cu antiinflamatoare non-steroidiene și în al doilea grup de control - au fost incluși 30 pacienți, care au primit unguent Viprosal V.

Summary. Efficacy in pain relief with ointment Viprosal V, in patients with osteoarticular pathology

Terapia asociată cu antiinflamatoare non-steroidiene și Viprosal V a îmbunătățit starea generală a pacienților, și a redus semnificativ doza de antiinflamatoare non-steroidiene. Deforming Osteoarthritis is the most common joint pain and the second leading cause of disability in people over 50 years. Goal and tasks of the study were efficacy in pain relief with ointment Viprosal V, tolerance and side effects of ointment Viprosal V. In the study there were included patients with musculoskeletal pain who were treated with ointment Viprosal V, standard therapy with non-steroid drugs and with both of them in combination. In the core group there were included 30 patients who were treated with ointment Viprosal V and non-steroid drugs therapy. In the first control group – there were included 30 patients who received therapy with non-steroid drugs and the second control group – there were included 30 patients who received ointment Viprosal V. Combination therapy with non-steroid drugs and Viprosal V improved patients' general state, and significantly reduces the dose of non-steroid drugs.

Резюме. Эффективность мази Випросал В у пациентов с костно-суставной патологией

Деформирующий остеоартроз является наиболее распространенной причиной боли в суставах и второй ведущей причиной инвалидности у людей старше 50 лет. Цель и задачи исследования были определить эффективность мази Випросал В в облегчении боли, определение толерантности и побочных эффектов мази Випросал В. В исследовании были включены пациенты с мышечно-скелетной боли, которые получали мазь Випросал В, стандарт терапию нестероидными препаратами и с каждым из них в сочетании. В основной группе были включены 30 пациентов, которые лечились мазью Випросал В и нестероидными препаратами. В первой контрольной группе - были включены 30 пациентов, которые получали терапию нестероидными препаратами и второй контрольной

группе - были включены 30 пациентов, которые получали мазь Випросал В. Комбинированная терапия с нестероидными препаратами и Випросал В улучшило общее состояние пациента, а также помогло значительно снизить дозу нестероидных лекарственных препаратов.

Introducere. Afecţiunile musculo-scheletice afectează cel puţin 100 de milioane de oameni în Europa şi sunt prima cauză de incapacitate temporară sau permanentă de muncă - fiind responsabile de 50% din absenţele de la locul de muncă şi de 60% din cazurile de incapacitate permanentă de muncă. Anual, costurile totale implicate de impactul afecţiunilor musculo-scheletice asupra pieţei muncii şi suportate de statele europene se ridică la 240 miliarde euro. Osteoartrita deformantă este cea mai frecventă suferinţă articulară şi a doua cauză de invaliditate la persoanele de peste 50 de ani, după boala ischemică coronariană, ceea ce atrage după sine un impact economic enorm şi o transformă într-o adevărată problemă de sănătate publică. Incidenţa ei creşte cu vârsta, fiind maximă între 55-75 ani. Datele statistice diferă de la un studiu la altul, dar în medie se poate aprecia că: Afectarea clinică apare la 0,1% dintre persoanele de 25-35 ani, la 10% dintre cei de peste 65 ani şi 30% dintre cei de peste 75 ani.

Scopul şi sarcinile studiului: studiul eficacităţii ung. Viprosal V în calmarea durerii, toleranţa şi reacţiile adverse ung. Viprosal V. De a compara rezultatele tratamentului dintre grupa de bază şi cele de control.

Material şi metode: În studiu au fost incluşi pacienţi cu dureri musculo-scheletale, care au primit tratament cu ung. Viprosal V, terapia standardă cu AINS şi cu ambele preparate în combinaţie. În grupul de bază au fost incluşi 30 de pacienţi, care au primit tratament cu ung. Viprosal V şi terapia cu AINS. În primul grup de control - au fost incluşi 30 pacienţi, care au primit terapia cu AINS şi în al doilea grup de control - au fost incluşi 30 pacienţi, care au primit ung. Viprosal V.

Criteriile de includere a pacienţilor în studiu:

- Vârsta de la 18 până la 60 ani.
- Pacienţi cu diagnosticul: dureri musculo-scheletale, dorsalgii.
- Acordul pacientului şi colaborarea pe parcursul studiului.

- Acceptarea de a respecta indicaţiile medicului cu terapia AINS şi ung. Viprosal V pentru 7 zile.

În timpul studiului s-a colectat anamneza pacientului şi istoricul bolii, s-au efectuat examenele de laborator şi instrumentale, în conformitate cu diagnosticul. Intensitatea durerii a fost apreciată cu ajutorul scalei numerice a intensităţii durerii de la 0 până la 10 puncte. Intensitatea durerii s-a apreciat atât în stare de repaos, cât şi după activitatea fizică.

Rezultatele studiului

Din cei 30 de pacienţi din grupul 1 (ce au primit doar AINS) 7 au prezentat efecte adverse (30,4%) toate fiind reprezentate de manifestări ale tractului gastrointestinal. În grupul al 2-lea din cei 30 de pacienţi (ce au primit AINS + Viprosal V) nici unul din subiecţi nu a prezentat reacţii adverse sau intolerabilitate a tratamentului primit. Din cei 30 de pacienţi din grupul al 3-lea (au primit doar Viprosal V) au raportat efecte adverse 4 (15,38%) dintre care senzaţii de arsură, prurit şi hiperemia tegumentelor la locul aplicării.

Media durerii în repaus raportate la iniţierea tratamentului în primul grup a fost de $4,53 \pm 0,94$, în al doilea grup de $6,57 \pm 0,5$ şi de $6,3 \pm 0,65$ în grupul al treilea. Durerea la efort înainte de tratament a avut o medie de $6,03 \pm 0,76$ în grupul ce a primit AINS + Viprosal V, $6,37 \pm 0,76$ în grupul ce a primit doar AINS şi $6,5 \pm 0,63$ în grupul ce a folosit ca remediu preparatul Viprosal V.

Pentru grupul I de studiu, utilizarea preparatelor AINS şi Viprosal V a îmbunătăţit indicele mediu al durerii în repaus, după tratament cu 2,5 ($p < 0,001$) puncte, iar la efort cu 3 ($p < 0,001$) puncte (suma 5,5), pentru grupul al II-lea durerea în repaus a fost îmbunătăţită cu 2,9 ($p < 0,001$), iar la efort cu 2,64 ($p < 0,001$), (suma 5,54). Comparativ cu grupul al III-lea unde durerea evaluată în repaus a scăzut cu 1,47 ($p < 0,001$), iar la efort cu 1,4 ($p < 0,001$) după tratament, (suma 2,87).

Durerea medie rămasă, evaluată de către pacient, în procente, după tratament, a fost în medie $13,5\% \pm$

Tabelul 1

	Durere în repaus		Durere la efort		Durere rămasă (%)
	înainte	după	înainte	după	
Grupul 1 (AINS+Viprosal V)	4.53 ± 0.94	2.03 ± 0.61	6.03 ± 0.76	3.03 ± 0.81	13.50 ± 3.92
Grupul 2 (AINS)	6.57 ± 0.50	3.67 ± 1.32	6.37 ± 0.76	3.73 ± 1.17	38.33 ± 12.69
Grupul 3 (Viprosal V)	6.3 ± 0.65	4.83 ± 0.95	6.5 ± 0.63	5.1 ± 0.8	41.17 ± 8.17

3,97 pentru grupul I, $38,33\% \pm 12,69$ pentru al II-lea și $41,17\% \pm 8,17$ pentru grupul al III-lea tratat doar cu Viprosal V (tab.1).

Concluzii

Cea mai mare diferență în aprecierea durerii raportată de pacienți înainte și după tratament a fost înregistrată în grupul al II-lea, al pacienților tratați cu AINS. Rezultate practic identice au fost obținute și în grupul celor ce au primit tratament combinat cu Viprosal V și AINS. Deși, rezultatele au fost similare, efectele adverse au fost absente în grupul celor ce au primit tratament combinat, față de 30,4% la cei ce au primit doar AINS.

Cauzele posibile ale acestor rezultate sunt scăderea dozelor de AINS odată cu asocierea Viprosal V, ceea ce duce și la o scădere a incidenței și intensității reacțiilor adverse. Viprosalul V în monoterapie a demonstrat totuși o eficacitate relativ scăzută față de monoterapia cu AINS.

Cel mai mic indice al durerii rămase, raportat de pacienți în procente, a fost notat la subiecții grupului I, tratați cu AINS și Viprosal V, un rezultat semnificativ mai slab a fost raportat de pacienții tratați cu

AINS, grupul al II-lea, cel mai mic indice al eficacității (sau un procentaj al durerii rămase mai mare), a fost obținut de monoterapia cu Viprosal V.

Bibliografie

1. Altman R.D., Hochberg M.C., Moskowitz R.W., Schnitzer T.J. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1905e15.
2. Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329:1317e20.
3. Dawson J., Linsell L., Zondervan K., Rose P., Randall T., Carr A. et.al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology* 2004; 43:497e504.
4. Ofman J.J., MacLean C.H., Straus W.L., Morton S.C., Berger M.L., Roth E.A. et al. A meta-analysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 2002; 29:804e12.
5. Osteoarthritis. National clinical guideline for care and management in adults. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions for NHS, NICE 2008, London.

ESWL LA ETAPA ACTUALĂ: INDICAȚII, REZULTATE, EFICACITATE, COMPLICAȚII

**Bradu Andrei^{1,2}, asistent universitar, Galescu Andrei², medic urolog,
Oprea Andrei¹, dr. în șt. med., conferențiar universitar, Ceban Emil¹, dr. hab. în șt. med.,
conferențiar universitar,
USMF „Nicolae Testemițanu”
IMSP Spitalul Clinic Republican**

Email: andrei.bradu@usmf.md, +373 699 22 581

Rezumat

ESWL la etapa actuală: indicații, rezultate, eficacitate, complicații reprezintă experiența Clinicii de Urologie, Dializă și Transplant Renal în tratamentul litiazei renale și ureterale prin ESWL ca metodă de primă linie conform Ghidurilor locale și Internaționale.

Cuvinte-cheie: eswl, litiază, rinichi, ureter

Summary: ESWL nowadays: indications, results, efficacy, complications

ESWL nowadays: indications, results, efficacy, complications represent the experience of Department of Urology, Dialysis and Kidney Transplantation in treatment of renal and urethral lithiasis by ESWL as a method of treatment for first line according to the local and international guidelines.

Key words: eswl, lithiasis, kidney, ureter

Резюме. Ударно-волновая терапия на современном этапе: показания, результаты, эффективность и осложнения

Ударно-волновая терапия на современном этапе. На опыте Клиники Урологии, Диализа и Трансплантации Почек представлены показания, результаты, эффективность и осложнения лечения камней почек и мочеточников методом ударно-волновой терапии, являющейся методом выбора согласно локальным и международным гидуам.

Ключевые слова: ударно-волновая терапия, уролитиаз, почка, мочеточник

Introducere

Litiază urinară reprezintă o maladie cunoscută încă din antichitate, prevalența acestei afecțiuni fiind între 2% și 3% în populația generală [1]. Actualmente, și în Republica Moldova se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiază, care din anul 2005 și până în prezent se află pe primul loc în structura maladiilor din clinicile urologice, lăsând în urmă patologiile inflamatorii și adenomul de prostată, iar în Statele Unite ale Americii, prevalența bolii litiazice este de 6,3% în rândul bărbaților și 4,1% în rândul femeilor [4]. Prevalența urolitiază este de circa 10% din populația țării (Protocolul Clinic Național, 2009) [1]. Este bine cunoscut faptul că urolitiază afectează peste 70% din persoanele de vârstă productivă (20–50 de ani), fapt care duce la pierderea capacității de muncă [4,10,]. După datele unor autori, 8,9% din bărbați și 3,2% din femei, pe parcursul vieții, suportă urolitiază. Incidența litiază urinare este de trei ori mai mare la bărbați față de femei, iar probabilitatea ca un bărbat să dezvolte boală litiazică până la vârsta de 70 ani este de 1 la 3. Unii autori constată însă cifre mult mai ridicate la sexul masculin din cauza abuzului alimentar, regimului excesiv lucrativ, afecțiunilor uretro-prostatice și a altor factori care determină prevalența crescută a litiază [4,5,6]. O analiză mai recentă arată o creștere a resurselor de asistență medicală folosite pentru tratarea pacienților cu litiază urinară [5]. Creșterea aparentă a incidenței poate fi rezultatul unei creșteri reale, dar și a depistării litiază asimptomatice datorită investigațiilor imagistice mai performante, care a necesitat și apariția unor metode de tratament cât mai puțin invazive și, care să ofere o rezolvare cât mai rapidă a afecțiunii. De la prezentarea metodei la începutul anilor 1980 [1,7], litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL), a revoluționat tratamentul litiază urinare, în special, cea a tractului urinar superior. Metoda se bazează pe dezintegrarea calculilor prin unde de șoc produse în afara organismului, unde se penetrează țesuturile fără a produce leziuni ale acestora, acționând prin mai multe forțe mecanice și dinamice, cea mai importantă fiind considerată cavitația [7]. ESWL metodă modernă minim invazivă de tratament a litiază renoureterale și la baza metodei de dezintegrare a calculilor se realizează prin unde de șoc produse în afara organismului (extracorporeal), care penetrează țesuturile fără a produce leziuni ale acestora, fragmentele rezultate prin dezintegrarea calculilor (concremente), se elimină spontan prin urină. Metoda a fost elaborată ca urmare a colaborării dintre cercetătorii medicali și o firmă aerospațială – Dornier MedTeh [10,11]. La ora actuală, aproximativ 80 – 90% din calculii renoureterali au indicație de rezolvare prin ESWL, 8–10% prin tehnici endourologice (nefrolitotomie percutana-

tă, ureteroscopie antero- și retrogradă) și doar 1–2% pe cale chirurgicală clasică [12,13]. În 1971, prima dezintegrare a unui calcul urinar *in vitro* [14]. Pe 7 feb. 1980, a fost tratat cu succes, prin ESWL, primul pacient cu litiază renală, în Clinica de Urologie a Universității de Medicină din Munchen (*Dornier HM3*). 2 ani mai târziu a fost inaugurat primul centru de litotripsie extracorporeală cu unde de șoc (ESWL) în Clinica de Urologie Grosshadern din Munchen [14]. Primul litotriptor de serie (*Dornier HM3*) necesită o cameră prevăzută cu o cadă cu apă (sistemul de transmitere a undelor de șoc cu cea mai mică pierdere de energie între sursă și rinichi) în care era imersat pacientul anesteziat, ancorat într-un sistem de chingi. În ultimele 2 decenii litotriptoarele s-au modernizat foarte mult, s-au computerizat. Au apărut litotriptoare moderne (generațiile II și III), care au devenit mai ieftine, compacte și multifuncționale.

Indicațiile clasice ale litotripsiei extracorporeale nu s-au schimbat foarte mult. Se consideră că ESWL reprezintă prima opțiune terapeutică pentru pacienții cu litiază renală sau ureterală, proximală/distală, cu diametrul între 1–2 cm, care îndeplinesc următoarele condiții obligatorii pentru efectuarea cu succes a ESWL:

- Rinichi funcțional urografic.
 - Rinichi fără o dilatație importantă a cavităților pielocaliceale.
 - Cale urinară liberă distal de sediul litiază supuse tratamentului prin ESWL [1,4,8].
- Contraindicații absolute:
- Insuficiența renală acută obstructivă și insuficiența renală cronică.
 - Infecții acute ale parenchimului și ale căilor urinare (pielonefrită acută, pionefroză, urosepsis).
 - Litiază pe rinichi nefuncțional.
 - Obstrucția necorectată a căii urinare în aval (stenoza de tijă calicială, stenoza de joncțiune pieloureterală, stenoză ureterală).
 - Dezechilibru fluido-coagulant (coagulopatii netratate).
 - HTA necontrolată terapeutic [14].
- Contraindicații relative:
- Tulburări de ritm și de conducere, pacienții cu pace-maker cardiac.
 - Tulburări metabolice necorectate (DZ decompensat, ciroză hepatică decompensată).
 - Tuberculoză activă.
 - Aneurismul de aortă sau calcifieri ale arterei renale.
 - Contraindicații tehnice (obezitate mai mult de 130 kg, pacienți mai mari de 2 m sau mai mici de 1 m).
 - Deformări ale coloanei vertebrale, micului bazin sau extremităților.

• Tratament medicamentos pentru afecțiuni asociate (tratament antiagregant-anticoagulant) [1,2,7,8].

Obiectivele studiului

Evaluarea rolului litotriției extracorporeale în tratamentul lititazei și aprecierea gradului de fragmentare al calculilor în funcție de caracteristicile acestora, evaluarea gradului de eliminare a fragmentelor de calculi, exprimat prin rata de „stone-free”, analiza eficienței și complicațiile litotriției extracorporeale cu unde de șoc (ESWL) în tratamentul litiază renouretali. Ne-am mai propus să stabilim gravitatea complicațiilor ESWL, rata de apariție a acestora în funcție de caracteristicile metodei de fragmentare, precum și a măsurilor necesare pentru rezolvarea lor.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în Clinica Urologie și Nefrologie Chirurgicală a Spitalului Clinic Republican în perioada anilor Martie 2011 – Septembrie 2014 pe un lot de 1422 pacienți, diagnosticați cu litiază renouretală tratați prin ESWL cu litotriptorul **Modulith SLK Storz Medical**. Repartizarea pacienților în dependență de sex: 870 (61,1%) au fost de sex masculin, și 552 (38,8%) au fost de sex feminin (Fig. 1).

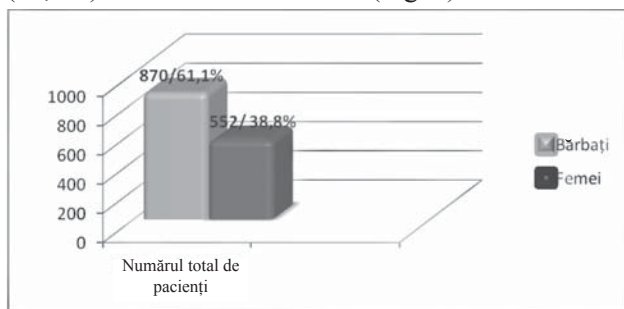


Fig. 1. Repartizarea pacienților în dependență de sex.

Repartizarea pacienților conform grupelor de vârstă: 18-30 ani au fost 190(13,3%) pacienți, 31-60 ani au fost 995(70%) pacienți, peste 61 ani 237(16,6%) pacienți (Fig.2). În dependență de partea afectată pacienți cu calculi localizați pe partea dreaptă au fost 690(48,5%), stânga 732(51,4%) (Fig. 3).

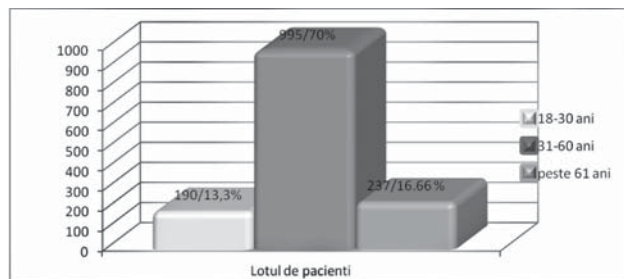


Fig. 2. Repartizarea pacienților conform grupelor de vârstă

În dependență de partea afectată pacienți cu calculi localizați pe partea dreaptă au fost 690(48,5%), stânga 732(51,4%) (Fig. 3).

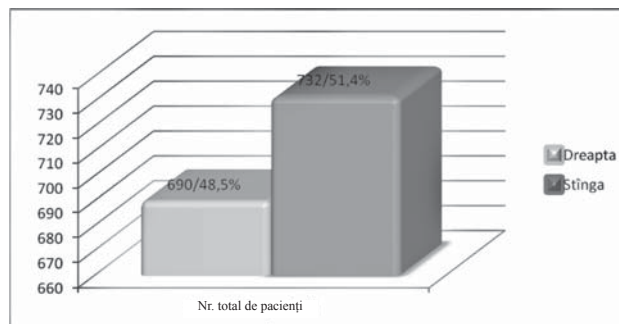


Fig. 3. Repartizarea pacienților în dependență de partea afectată

Distribuția calculilor la nivel renal: 897(63%) pacienți, ureter 525(37%) pacienți. La majoritatea sesiunilor de ESWL am utilizat analgetice din grupa AINS cu administrarea intravenoasă.

Rezultate

Criteriile de analiză a rezultatelor au fost: rata succesului, numărul de eșecuri, timpul de rezolvare a calculilor, complicațiile și modul de rezolvare a lor. Din numărul total de 1422 de pacienți au fost efectuate 2043 ședințe de ESWL (Fig. 4).

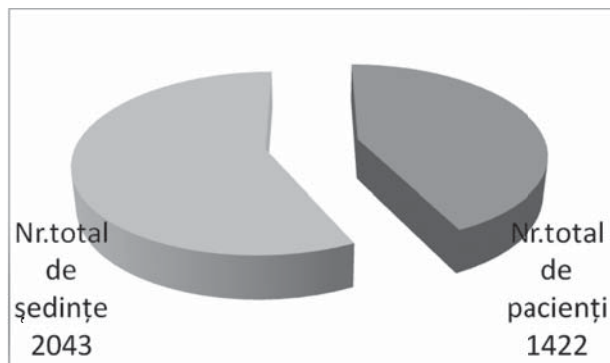


Fig. 3. Numărul total de ședințe/Numărul total de pacienți

La 177 (12,4%) pacienți au fost necesare două ședințe, la 89 (6,3%) pacienți au fost necesare trei ședințe, la 24 (1,68) pacienți ședința nu a fost efectivă. Repartizarea pacienților în funcție staționar / ambulator: Ambulator au fost efectuate ESWL la 1237(86,9%), în staționar la 185(13,1%) pacienți (Tab. 1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție staționar / ambulator

	Nr. total de pacienți	
	n	%
Ambulator	1237	86,9
Staționar	185	13,1

Dintre bolnavii prezenți la control am evaluat rata de stone-free la 77%. Putem presupune însă că o bună parte din pacienții care nu s-au mai prezentat la control fiind probabil asimptomatici, sunt tot

liberi de calculi, ceea ce ar duce la creșterea ratei de stone-free. Am practicat litotriție extracorporeală la 24 bolnavi (1,68%) cu rinichi unic congenital, chirurgical. La 6 (0,42%) pacienți a fost efectuată ESWL fără prezența stentului în căile urinare, deoarece calculul a fost prezent în partea inferioară a ureterului și a fost posibilă fixarea ecoghidată cu rezolvarea calculului din prima sesiune. În celelalte 18 (1,26%) pacienți a fost instalat sonda autostatică în căile urinare, apoi efectuată ESWL. Menționăm că în caz de necesitate bolnavii cu rinichi unic au fost spitalizați având monitorizată urmărirea diurezei, temperaturii pentru a depista din timp eventualele complicații survenite și pentru a efectua măsuri terapeutice de rezolvare a acestora.

Discuții

Tratamentul litiazei renale presupune apelarea la mijloacele moderne de abordare cum ar fi: ESWL, ureteroscopie sau nefrolitotomie percutanată și, numai în cazuri selecționate practicându-se pielolitomia clasică [13,14].

Litotriția extracorporeală cu unde de șoc s-a impus în întreaga lume ca metodă de primă intenție pentru tratamentul calculilor urinari, fiind cea mai puțin invazivă (dar nu lipsită de complicații) ce acoperă 80-90% din indicațiile de tratament [13,14].

Concluzii

- La momentul de față, ESWL este tratamentul de elecție pentru litiaza renouretală, care se aplică la aproximativ 70% din totalul pacienților litiazici.

- ESWL este metoda de tratament ce se poate practica atât la copii, cât și la vârstnici. Nu necesită anestezie decât în mod excepțional (copii, manevre endoscopice); în mod curent se practică analgezia intravenoasă.

- Complicațiile ESWL sunt în marea lor majoritate minore (hematurie tranzitorie, colici).

- Complicații severe (hematoame renale, steinstrasse, stare septică) apar la un procent mic de bolnavi, care în majoritatea cazurilor se pot rezolva tot prin intervenții minim invazive (endoscopice sau percutanate).

- Rata de stone-free la pacienții care s-au prezentat la control post ESWL a fost de aproximativ 77%.

- ESWL se poate practica în siguranță și cu rezultate bune și la bolnavii cu litiază pe rinichi unic. Este necesară spitalizarea acestor bolnavi pentru urmărirea atentă post ESWL, cât și pentru a depista eventualele complicații (anurie, ureterohidronefroza infectată) și rezolvarea lor în timp util.

- Eșecurile sunt rezolvate în marea majoritate prin metode de tratament minim invazive (URS, meatotomie, NLP) ce presupune un serviciu de urologie cu posibilități multiple de rezolvare a litiazei renouretale.

- Cu toate că ESWL este o procedură de tratament relativ anodină și cu complicații rare, uneori pot apărea complicații severe post ESWL, care nerecunoscute și netratate la timp pot chiar pune în pericol viața pacientului.

- ESWL trebuie practică de medici urologi, bine pregătiți, în servicii de urologie dotate cu posibilități multiple de abordare a litiazei reno-ureterale.

Bibliografie

1. Emil Ceban, „Tratamentul multimodal al nefrolitiazei complicate” Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău 2014.

2. Wen C.C., Nakada S.Y. Treatment selection and outcomes: renal calculi. *Urol Clin North Am* 2007 Aug;34(3):409-19.

3. Miller N.L., Lingeman J.E.. Management of kidney stones. *BMJ* 2007 Mar;334(7591):468-72.

4. Musa A.A. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):19-22.

5. Mohayuddin N, Malik HA, Hussain M, et al. The outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for renal pelvic stone with and without JJ stent-a comparative study. *J Pak Med Assoc* 2009 Mar;59(3):143-6.

6. Albanis S., Ather H.M., Papatsoris A.G. et al. Inversion, hydration and diuresis during extracorporeal shock wave lithotripsy: does it improve the stone-free rate for lower pole stone clearance? *Urol Int* 2009;83(2):211-6.

7. Aboumarzouk O.M., Monga M., Kata S.G. et al. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones >2cm: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2012 Oct;26(10):1257-63.

8. Handa R.K., Bailey M.R., Paun M. et al. Pretreatment with low-energy shock waves induces renal vasoconstriction during standard shock wave lithotripsy (SWL): a treatment protocol known to reduce SWL-induced renal injury. *BJU Int* 2009 May;103(9):1270-4.

9. Hussain M., Acher P., Penev B. et al. Redefining the limits of flexible ureterorenoscopy. *J Endourol* 2011 Jan;25(1):45-9.

10. Wendt-Nordahl G., Mut T., Krombach P. et al. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? *Urol Res* 2011 Jun;39(3):185-8.

11. Hyams E.S., Munver R., Bird V.G. et al. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. *J Endourol* 2010 Oct;24(10):1583-8.

12. Prabhakar M. Retrograde ureteroscopic intrarenal surgery for large (1.6-3.5 cm) upper ureteric/renal calculus. *Indian J Urol* 2010 Jan-Mar; 26(1):46-9.

13. Riley J.M., Stearman L., Troxel S. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm. *J Endourol* 2009 Sep;23(9):1395-8.

14. Aboumarzouk O.M., Kata S.G., Keeley F.X. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD006029.

PATOMORFOZA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE: EXPERIENȚA DE 30 DE ANI

Adrian Tănase, dr. hab. în șt. med., prof. univ.^{1,2}, Petru Cepoida, dr. în șt. med.²

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Secția Hemodializă și Transplant Renal, IMSP Spitalul Clinic Republican

atanase2005@yahoo.com

Rezumat

Studiul retrospectiv efectuat se bazează pe 2 loturi de pacienți, care au suportat insuficiență renală acută în două perioade distincte de timp. Analiza efectuată are drept obiectiv determinarea particularităților etiopatogenetice și evolutive ale insuficienței renale acute în funcție de perioadă evaluată. În rezultatul cercetării științifice efectuate a fost demonstrat faptul că de la începutul secolului XXI s-a majorat frecvența insuficienței renale acute grave, ponderea formei renale ale insuficienței renale acute cu creștere simultană a letalității determinate de această patologie. Din punct de vedere etiologic observăm o majorare procentuală a sepsisului, intervențiilor cardiochirurgicale și nefritei interstițiale acute în calitate de cauză a insuficienței renale acute. În același timp, s-a micșorat statistic semnificativ incidența unor astfel de factori etiologici ca patologia obstetricală și ginecologică, precum și a dereglărilor hidroelectrolitice.

Summary. Pathomorphosis of the acute kidney failure: the 30 years' experience

This retrospective study includes 2 groups of patients who suffered from acute kidney failure in two distinctive time periods. The carried out analysis was aimed to determine the evolutive and etiopathogenetic peculiarities of the acute kidney failure depending on the studied period. This study has demonstrated that from the beginning of the XXI century the frequency of the acute kidney failure, the percentage of the renal form of acute kidney failure and lethality from this pathology have increased. From etiological point of view on can observe definitely increased percentage of sepsis, open heart surgery and acute interstitial nephritis as the main causes of modern acute kidney failure. In the same time, there is a significant decrease in incidence of such pathologies as obstetrical and gynecological diseases as well as hydroelectrolytic disturbances.

Резюме. Патоморфоз острой почечной недостаточности: опыт 30 лет лечения

Выполненное ретроспективное исследование основывается на обследовании 2-х групп пациентов, которые перенесли острую почечную недостаточность в течение 2-х различных временных периодов. Целью выполненного анализа было установление особенностей этиопатогенеза и клинического течения острой почечной недостаточности в зависимости от временного промежутка её развития. Результаты проведенного исследования показали, что с начала XXI столетия увеличилась частота тяжёлой острой почечной недостаточности с одновременным нарастанием смертности, вызванной этой патологией. При анализе относительной частоты различных причин острой почечной недостаточности мы можем наблюдать возрастание частоты сепсиса, осложнений операций на открытом сердце и острого интерстициального нефрита. В то же время, заметно снижение встречаемости в качестве причин острой почечной недостаточности акушерско-гинекологической патологии и нарушений водно-электролитного баланса.

Introducere

Pe parcursul ultimilor decenii asistăm la un proces continuu de creștere a incidenței insuficienței renale acute [4]. Simultan, se schimbă și raportul între patologii responsabile pentru dezvoltarea acestei entități nozologice potențial letale. Analiza patomorfozei etiologiei, patogenezei și caracterului complicațiilor insuficienței renale acute se exercită pe exemplul staționarului terțiar cu Centrul de dializă care a funcționat neîntrerupt pe parcursul a mai mult de 30 de ani.

Material și metode

În cadrul lucrării științifice actuale am comparat incidența și rezultatele tratamentului formei grave ale insuficienței renale acute în IMSP Spitalul Clinic Republican pe parcursul celor două perioade distincte de timp. Primul lot de pacienți cuprinde 398

de bolnavi, care au fost supuși tratamentului insuficienței renale acute în cadrul Centrului de Dializă și Transplant renal IMSP Spitalul Clinic Republican între anii 1979-2000 (22 de ani). Această grupă de pacienți a inclus 254 (63,8%) bărbați și 144 (36,2%) femei. Vârsta lor medie a fost egală cu $30,4 \pm 2,2$ de ani. Cea de a doua grupă cuprinde 220 de pacienți, tratați între anii 2001-2012 (12 de ani): 133 (60,5%) de bolnavi au fost bărbați și 87 (39,5%) femei. Vârsta medie a pacienților din acest lot a fost egală cu $39,3 \pm 2,5$ de ani, ceea ce este semnificativ mai mare în comparație cu vârsta medie a pacienților din grupa precedentă ($p < 0,01$). Prelucrarea matematică a materialului acumulat s-a efectuat cu ajutorul programei Statistica 7.0. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic veridice.

Rezultate

Dacă raportăm numărul total de cazuri de insuficiență renală acută gravă înregistrată pe parcursul ambilor perioade, atunci putem constata că numărul lor mediu pe an practic nu s-a schimbat, fiind egal cu 18,33 cazuri / an în a doua perioadă, vs 18,01 cazuri / an în prima perioadă. Dar, în acest context este necesar de subliniat că până în anul 2000 practic toți pacienții cu insuficiență renală acută au primit tratament prin dializă preponderent în Centrul de Dializă și Transplant renal IMSP Spitalul Clinic Republican. Începând cu anul 2000 s-a început deschiderea centrelor noi, care au acumulat un număr substanțial de pacienți cu insuficiență renală acută. Spre exemplu, între anii 2007-2012 raportul pacienților cu insuficiență renală acută gravă tratați în Centrul de Dializă și Transplant renal IMSP Spitalul Clinic Republican față de restul centrelor de dializă a fost 130:165. Astfel, în realitate, după anul 2000, numărul cazurilor de insuficiență renală acută practic s-a dublat.

Cauzele principale ale IRA la pacienții tratați pe parcursul primei perioade studiate sunt expuse în Tabelul 1.

Tabelul 1

Cauzele IRA la pacienții tratați între anii 1979-2000

Cauza IRA	Numărul absolut de cazuri	Numărul relativ de cazuri
Șoc	66	16,7%
Intoxicațiile exogene	62	15,7%
Patologia obstetricală și ginecologică	50	12,7%
Dereglările echilibrului hidrosalin	44	11,1%
Nefrita interstițială acută	27	6,8%
Sepsis	22	5,6%
IRA obstructivă	14	3,6%
Crush-syndrom	19	4,9%
Distrucțiile și supurațiile renale	22	5,6%
Leptospiroza	19	4,1%
Hipovolemia	19	4,1%
Sindromul hepatorenal	8	2,1%
Glomerulonefrita rapid progresivă	7	1,8%
Alte cauze	19	4,9%
Total:	398	100,0%

Cum este demonstrat în Tabelul 1, șocul și intoxicațiile exogene au fost cauzele cele mai frecvente ale insuficienței renale acute, fiind răspunzătoare pentru 16,7% și 15,7%, respectiv. De asemenea, cu frecvența înaltă ca factorul etiologic al insuficienței renale acute s-a întâlnit patologia obstetricală și ginecologică, care a fost diagnosticată la 12,7% pacienți, precum și

dereglările echilibrului hidrosalin, depistate la 11,1% bolnavi. Incidența altor cauze ale insuficienței renale acute grave a fost mult mai mică, sub 5%, cu excepția nefritelor interstițiale acute, determinate la 6,8% pacienți. Pe parcursul ultimului deceniu frecvența IRA practic s-a dublat, cum deja a fost menționat anterior. Suplimentar, s-a modificat radical și ponderea diferitor entități nozologice în lista cauzelor insuficienței renale acute (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2

Cauzele IRA la pacienții tratați între anii 1979-2000

Cauza IRA	Numărul absolut de cazuri	Numărul relativ de cazuri (%)
Șoc	40	18,2%
Intoxicații exogene	39	17,7%
Patologia obstetricală și ginecologică	1	0,5%
Dereglările echilibrului hidrosalin	11	0,5%
Nefrita interstițială acută	27	12,3%
Sepsis	23	10,5%
IRA obstructivă	26	11,8%
Crush-syndrom	10	4,5%
Distrucțiile și supurațiile renale	0	0%
Leptospiroza	1	0,5%
Hipovolemia	13	5,9%
Sindromul hepatorenal	6	2,6%
Glomerulonefrita rapid progresivă	11	5,0%
Alte cauze	12	5,5%
Total:	220	100,0%

Evaluarea dinamică a incidenței diferitor cauze ale insuficienței renale acute a determinat că ponderea unor factor a rămas cvasiconstantă și în același timp într-un număr de cazuri se observă o modificare semnificativă a procentajului unor patologii cauzale. Ponderea șocului ca cauză a insuficienței renale acute practic nu s-a schimbat, cu o majorare statistic nesemnificativă, de la 16,7 până la 18,2%. De asemenea, nesemnificativ a crescut procentajul intoxicațiilor exogene, de la 15,7 până la 17,7%. În același timp, s-a redus evident rata patologiei obstetricale și ginecologice ca cauză a insuficienței renale acute, de la 12,7 până la 0,5% ($p < 0,01$), precum și a dereglărilor echilibrului hidroelectrolitic, de la 11,1 până la 5% ($p < 0,01$). Spre deosebire de patologiiile sus-numite, ponderea nefritelor interstițiale acute practic s-a dublat, de la 6,8 până la 12,3% ($p < 0,01$), ca și sepsisului, ponderea căruia s-a majorat de la 5,6% până la 10,5% ($p < 0,01$). Actualmente asistăm la o majorare statistic semnificativă a ponderei insuficienței renale acute obstructive, de obicei, provocate de diferite patologii

urologice: de la 3,6% până la 11,8% ($p < 0,01$). Rata crush-syndrom-ului a oscilat între 4,9% și 4,5%. Deoarece, în perioada anilor 2001-2012 nu am diagnosticat cazuri de insuficiență renală acută cauzată de formele purulente și distructive de pielonefrită acută primară, ponderea acestei patologii s-a micșorat de la 5,6% până la 0%. În același timp, au fost înregistrate cazuri de IRA produse de pielonefrită secundară, pe fondal de nefrolitiază. Statistic semnificativ a scăzut incidența leptospirozei, de la 4,1% până la 0,5% cazuri. S-a majorat ponderea hipovolemiei, de la 2,1% până la 5,5%, și sindromului hepatorenal, de la 2,1% până la 2,6% cazuri. De asemenea, mai frecvent s-a întâlnit glomerulonefrita rapid progresivă, ponderea cărei s-a majorat de la 1,8% până la 5%. Contribuția altor patologii a rămas practic neschimbată, cu o creștere statistic nesemnificativă de la 4,9% până la 5%.

Considerând modificări semnificative în ponderea diferitor factori etiologici ai insuficienței renale acute, s-a modificat și distribuția cazurilor de IRA conform formei patogenetice (Fig.1 și 2). În special, este necesar de menționat majorarea ratei de IRA postrenală, de la 3,6% până la 11,8% ($p < 0,01$) și IRA renale – de la 47,4% până la 61,8% ($p < 0,01$) pe contul micșorării simultane a formei prerenale de IRA, de la 49% până la 26,4% ($p < 0,01$). Creșterea ponderii IRA renale, de regulă asociate cu o evoluție mai gravă a IRA, s-a tradus într-o letalitate semnificativ mai mare în lotul II (42,7% vs 22,9%, $p < 0,01$) (Fig. 3 și 4).

Discuții

Creșterea incidenței, precum și patomorfoza insuficienței renale acute din punct de vedere etiologic, patogenetic și evolutiv pe parcursul ultimului deceniu

este condiționată de îmbătrânirea generală a populației [2], precum și implementarea metodelor noi de diagnostic [3] și tratament [1]. Referitor la patomorfoza IRA în Republica Moldova, studiată în baza experienței de peste 30 de ani, este necesar de subliniat rolul optimizării tratamentului antibacterian și ameliorarea generală a situației epidemiologice vis-a-vis de anumite maladii (reducerea rolului cauzal al formelor distructive și purulente ale pielonefritei primare, scăderea îmbolnăvirii cu leptospiroză). Practic nu s-a schimbat procentul intoxicațiilor exogene ca cauza IRA. Ca și în alte țări ale lumii observăm o creștere semnificativă a nefritei interstițiale acute postmedicamentoase și glomerulonefritei rapid progresive.

Concluzii

Pentru Republica Moldova este caracteristică o creștere semnificativă, de 2 ori, a incidenței insuficienței renale acute grave, începând cu secolul XXI. De asemenea, s-a mărit evident vârsta medie a pacienților tratați cu insuficiență renală acută gravă. Deoarece s-a majorat ponderea pacienților cu forma renală a insuficienței renale acute, simultan a crescut și mortalitatea asociată cu această patologie. Printre factorii etiologici ai insuficienței renale acute s-a majorat ponderea relativă a unor astfel de patologii ca sepsisul și nefrita interstițială acută. Suplimentar, creșterea numărului de operații pe cord deschis a contribuit la majorarea numărului de pacienți cu insuficiență renală acută secundară după intervențiile cardiocirurgicale. În același timp, s-a redus rolul etiologic a unor astfel de factori ca patologia obstetricală și ginecologică, precum și a dereglărilor echilibrului hidrosalin.

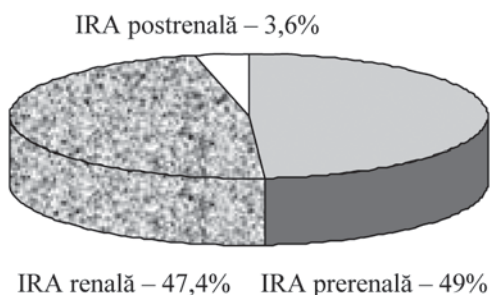


Figura 1. Distribuția cazurilor IRA în funcție de forma patogenetică (lotul I)

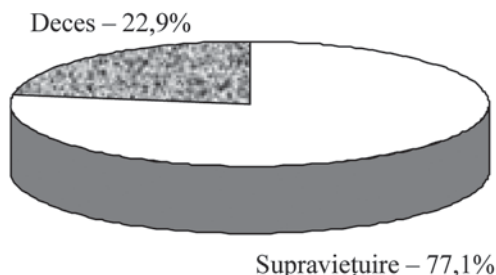


Figura 3. Letalitatea în IRA (lotul I)

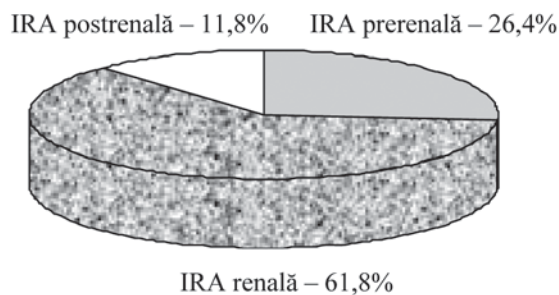


Figura 2. Distribuția cazurilor IRA în funcție de forma patogenetică (lotul II)

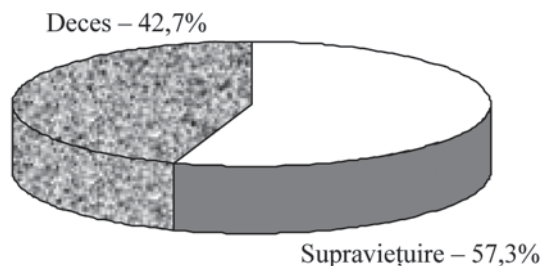


Figura 4. Letalitatea în IRA (lotul II)

Bibliografie

1. Boerrigter G., Hocher B., Lapp H. Changes in renal function in congestive heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013 Dec;10(4):285-95.
2. Glasscock R., Rule A., The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(3):270-7.
3. James M., Samuel S., Manning M. et al., Con-

trast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(1):37-43.

4. Landoni G., Bove T., Székely A. et al., Reducing mortality in acute kidney injury patients: systematic review and international web-based survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Dec;27(6):1384-98.

RELANSAREA TRANSPLANTULUI RENAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Adrian Tănase, dr. hab. în med., profesor universitar^{1,2}, Igor Codreanu², Sergiu Gaibu²

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Secția Hemodializă și Transplant Renal, IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

În lucrare sunt expuse rezultatele efectuării transplantului renal în ultimii 3 ani, în conformitate cu actele legislative și normative elaborate începând cu anul 2008. Au fost studiate intervențiile chirurgicale cu folosirea rinichiului de la donator în viață (13 operații) și 5 operații cu rinichi de cadavru de la donator decedat în „moarte cerebrală”, efectuate în perioada 06.12.2011-06.09.2014 în secția Hemodializă și Transplant Renal a IMSP SCR. Au fost analizați o serie de indici, inclusiv supraviețuirea pacienților și a transplantului renal postoperator și la distanță. Cu toate că supraviețuirea pacienților și a grefonului în intervențiile cu rinichi de la donator în viață este mai mare de cât în cazurile operațiilor cu rinichi de cadavru, utilizarea organelor de la persoanele decedate este o soluție importantă în reabilitarea și tratamentul radical al pacienților ce suferă de insuficiență renală cronică terminală.

Summary. Reviving renal transplantation in Republic of Moldova

The paper present the results of renal transplantation in the last three years, in accordance with laws and regulations designed starting from 2008. We studied the surgeries with the use of live donor kidney (13 operations) and 5 operations with kidney from deceased „brain death” donors, made during 06.12.2011-06.09.2014 in the Hemodialysis and Renal Transplantation department, IMSP SCR. Were analyzed a number of indices, including patient and kidney graft survival after the surgery and at long distance. Although patients and graft survival with kidneys from living donor are higher comparing with the cases of cadaveric kidney transplantation, the use of organs from deceased persons is an important solution in rehabilitation and radical treatment of patients suffering from terminal chronic renal failure.

Резюме. Возобновление операций по пересадки почки в Республике Молдова

В работе представлены результаты операций по пересадки почки за последние 3 года, в соответствии с законодательными и нормативными актами принятыми начиная с 2008 года. Были изучены хирургические вмешательства с использованием почек от живых доноров (13 операций) и 5 трансплантаций с использованием трупных донорских почек при «смерти мозга», выполненных в Центре Гемодиализа и Трансплантации Почки Республиканской Клинической Больнице. Проанализированы ряд показателей, в т.ч. выживаемость пациентов и пересаженных органов в послеоперационном периоде до настоящего времени. Несмотря на то, что показатели выживаемости при операций с использованием почек от живого донора выше, чем в случаях пересадки с трупными донорскими почками при «смерти мозга», использование органов от умерших является важным методом реабилитации и радикального излечения больных с терминальной хронической почечной недостаточности.

Introducere

Activitățile de transplant în Republica Moldova au început cu cele de țesuturi de os cortical în anii '60 ai secolului XX, realizate de medici specialiști traumatologi. Transplantul de organe își are începutul odată cu intrarea în vigoare a ordinului Ministerului Sănătății al URSS Nr. 153 din 22 februarie 1982 cu privire la „Dreptul de prelevare și conservare a rinichilor pentru transplant în RSSM” și Hotărârea Pre-

zidiului Consiliului Științific al Academiei de Științe a URSS din 29 iunie 1982 despre „Dreptul de a efectua operațiile de transplant renal în Spitalul Clinic Republican, al Ministerului Sănătății R. Moldova”.

Primul transplant renal de la donator fără activitate cardiacă (moarte biologică) a fost efectuat pe data de 24 septembrie 1982 în cadrul Centrului de Hemodializă și Transplant Renal al Spitalului Clinic Republican, realizat de o echipă compusă din specialiști

din Moskova și Chișinău (Pavel Filipțev, Mihail Bârsan, Adrian Tănase și Victor Sagatovici). În perioada anilor 1982-1999 s-au înregistrat 196 de prelevări de rinichi de cadavru în „moarte biologică” și 242 operații de transplant renal.

Pe 25 iunie 1999 a fost adoptată prima Lege a Republicii Moldova cu Nr.473-XIV „Privind transplantul de organe și țesuturi umane”. Activitatea Centrului de Hemodializă și Transplant Renal în perioada anilor 2000-2008 a fost bazată pe noua legislație în domeniu, în urma căreia s-au efectuat 21 de operații de transplant renal: 15 intervenții cu rinichi de la donatori vii înrudiți și 6 de la donatori de cadavru în „moarte cerebrală”. Cu regret, această lege nu a contribuit la majorarea pacienților transplantați. Concomitent au apărut mai multe informații referitor la prelevarea ilicită a organelor pentru transplant peste hotarele țării, inclusiv și de la cetățenii R.Moldova. Deoarece legea nr. 473-XIV a fost imperfectă, experții Consiliului Europei în cadrul Programului Comun al COE-CE pentru Republica Moldova au confirmat situația complicată din domeniul transplantologiei din țara noastră și a fost elaborat de comun acord un plan concret de lansare a unei noi legi, bazate pe știință și valorile europene. Astfel, a fost adoptată legea Nr. 42 din 06.03.2008 – „Privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane”. Ulterior prin Hotărârea de Guvern Nr. 386 din 14.05.2010 a fost instituită Agenția de Transplant din R.Moldova, instituție obligatorie în conformitate cu noua lege adoptată. Toate aceste acte legislative și normative au permis reluarea operațiilor de transplant renal la finele anului 2011. Aprobarea de către Guvernul R.Moldova a Programului național de Transplant (Hotărârea Nr. 756 din 09.10.2012), care cuprinde viziunea de ansamblu și principiile de bază ale dezvoltării transplantului în Republica Moldova pe un termen de 5 ani – 2012-2016, a contribuit la un nivel net calitativ demararea activității în domeniul vizat. Grație colaborării cu specialiștii și experții în domeniul transplantului de organe din Belgia, Franța, Spania, România a fost posibil de a efectua mai multe intervenții în cadrul SCR dar și am beneficiat de stagieri peste hotare a persoanelor implicate în domeniul transplantului de rinichi.

Scopul și obiectivele studiului

Scopul studiului constă în analiza rezultatelor transplantului renal efectuate în conformitate cu Legea Nr. 42 din 06.03.2008 „Privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane”. Au fost analizate rezultatele operațiilor cu utilizarea rinichilor de la donator în viață, precum și de la donator în „moarte cerebrală” în conformitate cu compatibilitatea perechii „donator-recipient”. S-au studiat o serie de indici

postoperator, inclusiv de supraviețuire a pacienților și rinichilor transplantați.

Material și metode

Au fost studiate rezultatele intervențiilor chirurgicale efectuate în perioada 06.12.2011-06.09.2014 în secția Hemodializă și Transplant Renal a IMSP SCR. În total s-au efectuat 18 operații de transplant renal, inclusiv, 13 cu rinichi de la donator în viață (lotul I) și 5 cu rinichi prelevați de la persoane în „moarte cerebrală” (lotul II). S-au analizat compatibilitatea HLA a perechelor „donator-recipient” în dependență de numărul de antigeni, gradul de rudenie pentru rinichii de la donatori în viață, timpul de reluare a funcției grefonului postoperator. Au fost studiate supraviețuirea pacienților și a grefonului în perioada nominalizată.

Rezultate

Lotul I: În decurs de 2 ani și 9 luni au fost efectuate 13 intervenții de transplant renal cu rinichi de la donator în viață. Vârsta medie a donatorilor a fost de 54,6 ani, iar vârsta medie a recipientilor 36,1 ani. Dintre ei, 7 bărbați și 6 femei. În conformitate cu gradul de rudenie a perechelor „donator-recipient”, 11 au fost înrudiți și 2 neînrușiți. Atât donatorii, cât și recipientii au fost examinați în conformitate cu protocolul adoptat, iar la donatori în mod obligator s-a efectuat tomografia computerizată a rinichilor în varianta angiografică. Aceasta a permis în mod planificat de examinat vasele renale și de apreciat concret rinichiul care urma să fie prelevat pentru transplant.

În conformitate cu compatibilitatea HLA, toate reacțiile „cross-match” au fost negative, iar coincidența a constituit de la 2 la 4 locusuri a câte 1-2 allele. Toate nefrectomiile la donatori s-au efectuat prin lombotomie, retroperitoneal, cu mobilizarea maximă a vaselor renale și ureterului.

Din 13 operații de transplant renal, la 9 pacienți funcția transplantului a fost reluată „pe masa de operație”, la 1 pacient la a 4-a zi postoperator, la 1 pacient la 8-a zi și la 1 pacient la a 24-a zi după transplantare. În mediu, perioada de oligoanurie (IRA a transplantului renal) a constituit 12 zile. Doar la un pacient funcția grefonului nu sa restabilit și a fost înlăturat îndată pe masa de operație (tromboză intrarenală, diagnosticată inclusiv și morfopatologic). La 1 pacient din 13 operați cu rinichi de la donator în viață peste 15 luni după transplantare a survenit „nefropatia cronică de transplant” ca consecința rejecțiilor acute repetate și asocierea unei maladii concomitente (tuberculoza pulmonară). Pacientul a fost inclus din nou în program cu hemodializă. Astfel, în Lotul I supraviețuirea pacienților postoperator a constituit 100,0%, iar supraviețuirea rinichilor transplantați – 92,3%%. Peste 2 ani după operații

supraviețuirea pacienților a rămas aceeași, iar a grefonului – 85,6%;

Lotul II. În perioada nominalizată s-au mai efectuat 5 operații transplant renal cu rinichi de cadavru în „moarte cerebrală”. În total au fost examinați în conformitate cu actele normative la Lege, 7 donatori în moarte cerebrală. La 4 din ei s-a efectuat prelevarea a 8 rinichi. Vârsta medie a donatorilor în „moarte cerebrală” a fost de 52,7 ani.

În conformitate cu indicațiile și contraindicațiile clinice și imunologice, au fost efectuate 5 operații transplant renal. Vârsta medie a recipienților 36,6 ani. Compatibilitatea HLA a constituit 1-3 locusuri a câte 1-2 alele.

Reluarea funcției grefonului a fost următoarea: 1 pacient „pe masa de operație”, 1 pacient la a 7-a zi, 1 pacient la a 17-a zi, la 1 pacient la 19-a zi. În mediu, la 4 pacienți durata oligoanuriei postoperator a constituit 10,75 zile (IRA provocată de necroza tubulară acută). Doar într-un singur caz, funcția rinichiului transplantat nu a fost reluată, iar pacienta a decedat peste 11 zile din cauza unor complicații hemoragice provocate de patologii concomitente ce s-au agravat pe fond de tratament imunosupresiv postoperator. Funcția rinichilor la cei 4 pacienți transplantați din

Lotul II este stabilă, fără semne de rejete acute. Supraviețuirea pacienților și a grefonului postoperator în momentul de față constituie 80%.

Supraviețuirea pacienților din ambele loturi în perioada nominalizată constituie 94,5%, iar supraviețuirea grefonului – 88,9%.

Concluzii:

1. Reluarea operațiilor de transplant renal în Moldova a format un context juridic favorabil pentru dezvoltarea în continuare a domeniului, cu realizarea transplanturilor atât de la donatori în viață, cât și de la cadavru în „moarte cerebrală”.

2. Adoptarea unor acte legislative și normative noi, precum și colaborarea intensivă internațională în domeniul vizat au contribuit la majorarea indicilor de supraviețuire a pacienților supuși intervențiilor chirurgicale și a rinichilor transplantați.

3. Cu toate că indicii de supraviețuire în cazurile utilizării rinichilor de la donatori în viață sunt mai performanți, comparativ cu intervențiile cu rinichi de la donatori în moarte cerebrală, practica mondială și personală arată că utilizarea organelor de la donatorii decedați este o soluție majoră ce contribuie esențial la reabilitarea și tratamentul radical al pacienților ce suferă de insuficiență renală cronică terminală.

REZULTATELE UTILIZĂRII PREPARATULUI *TUTUKON* ÎN PRACTICA UROLOGICĂ

Pavel Banov, doctorand^{1,2}, Emil Ceban, dr. hab. în șt. med., conferențiar universitar^{1,2},

Adrian Tănase, dr. hab. în șt. med., profesor universitar^{1,2},

Andrei Galescu, medic urolog²,

Dorin Tănase, dr. în șt. med., medic urolog²,

¹USMF ”Nicolae Testemițanu”, catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală,

²Clinica Urologie SCR, secția Endourologie

banov.pavel@gmail.com, +373 69080331

Rezumat

Urolitiaza este cea mai răspândită patologie urologică în lume. Această patologie este descrisă ca formarea calculilor în sistemul urinar. În conformitate cu pronosticul, urolitiaza are o continuă tendință ascendentă datorită schimbărilor semnificative în natură și în calitatea alimentelor, acțiunea nefastă a mediului ambiant și factorilor sociali, metabolici și infecțioși. Necătând la aplicarea și implementarea pe scară largă a metodelor eficiente în diagnosticarea și tratamentul urolitiazii, incidența formării calculilor și recurența rămâne înaltă (30 – 70%). În studiu este determinată eficacitatea utilizării preparatului *TUTUKON*® în tratamentul complex la pacienții cu urolitiază.

Cuvinte-cheie: urolitiaza, tratament, fitoterapie

Summary. The results of using *TUTUKON* remedy in urological practice

Urolithiasis is one of the most common urologic diseases in the world. It describes the formation of urinary calculi in the urinary system. According to forecasts, urolithiasis has a continuing upward trend due to a significant change in the nature and quality of nutrition, increase of negative environmental and social factors. Despite the large-scale implementation and application of highly effective methods for urolithiasis diagnosis and treatment, the incidence of stone formation

and recurrence remains high (30-70%). In study was determine the effectiveness of usage TUTUKON® in the complex treatment in patients with urolithiasis.

Key words: urolithiasis, treatment, phytotherapy

Резюме. Результаты применения препарата *TUTUKON* в урологической практике

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одна из самых распространенных урологических заболеваний в мире, характеризующаяся образованием камней в мочевыводительных путях. МКБ имеет постоянную тенденцию к росту в связи с существенным изменением характера и качества питания, ухудшения экологических и социальных факторов. Несмотря на широкое применение высокоэффективных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, заболеваемость и рецидивирование МКБ остаются высокими (30-70%). В исследовании определена эффективность применения препарата *TUTUKON*® в комплексном лечении больных с мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, лечение, фитотерапия

Actualitatea temei

Urolitiaza reprezintă o patologie destul de răspândită, cu o frecvență estimată între 5,0 și 12,0% în populația generală. În Arabia Saudită (și țările tropicale) acest indice este și mai mare, iar în unele cazuri depășește 20% [1].

Prevalența acestei maladii este de circa 10% în populația Republicii Moldova (Protocolului Clinic Național, 2009) [2].

La nivel global se atestă o creștere a incidenței urolitiazii cu 7 – 10% (până la 30%) în fiecare an, iar odată cu încălzirea globală rata de creștere a acestui indice este în continuare ascensiune. Majorarea cheltuielilor pentru tratamentul urolitiazii numai în SUA este de 25% anual, ceea ce constituie 0,9-1,3 mld \$ [3].

Litiaza reduce durata medie de viață de la 5 până la 20% din bolnavi. Până la 11% din pacienții tratați devin invalizi [4]. Recidivele urolitiazii sunt depistate în 50-67%, iar după datele unor cercetători ajunge la 87% din cazuri în primele 3-5 ani după evinimentul primar [5]. În Republica Moldova nefrolitiaza recidivantă constituie 38% din cazuri la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale [4].

O particularitate aparte a litiazii urinare o reprezintă calculii reno-ureterali de dimensiuni mici, neobstructivi, cu o durată mică de persistență în ureter, neinfecțați, care au o probabilitate mare de eliminare spontană. Tratamentul medical al acestor concremente include măsurile de expulsie a calculului pe cale naturală, alături de tratamentul profilactic al recidivelor și infecțiilor urinare [6, 7, 8]. Tratamentul conservator al litiazii reno-ureterale este folosit pe larg și indicat în toate cazurile, atunci când calculul nu provoacă dereglarea pasajului urinar, schimbări hidronefrotoice și nu sunt semne de pielonefrită [6]. S-a demonstrat că un procentaj foarte ridicat (31-95%) de calculi reno-ureterali se pot elimina spontan [9].

Un rol aparte în tratamentul litiazii renale îi revine preparatelor fitoterapeutice. Utilizarea terapiei în patologii renale cunoaște o istorie multiseclară.

Necâtând la faptul, că în sec. XX industria farmaceutică a cunoscut dezvoltări vertiginoase și a contribuit la apariția multiplelor preparate sintetice, totuși în unele situații preparatele fitoterapeutice au unele avantaje. Au un risc scăzut de dezvoltare a reacțiilor adverse, un spectru larg de utilizare și pot fi administrate timp îndelungat [10].

Fitoterapia este o metodă de tratament în diferite maladii, bazată pe folosirea plantelor medicinale și preparatelor complexe din ele.

Avantajele preparatelor fitoterapeutice sunt:

- Efecte adverse minime.
- Interacțiune minimă dintre medicamente.
- Lipsa riscului disbiozei și superinfecției.
- Posibilitatea folosirii îndelungate.
- Diversitatea efectului.

Dezavantajele preparatelor fitoterapeutice sunt:

- Componenta chimică instabilă.
- Diferența mare individuală în efecte farmacologice.
- Baza de dovezi insuficientă.

Unul din preparatele fitoterapeutice, care se utilizează pe larg în tratamentul urolitiazii este *TUTUKON* (Deținător de Certificat de înregistrare: Compania Grand Medical Group AG, Elveția; Producător: Compania – Laboratorio Miguel y Garriga SA, Barselona, Spania; Anul fondării – 1927). *TUTUKON* este utilizat de peste 80 de ani în așa țări ca Danemarca, Norvegia, Portugalia, Spania, Marea Britanie, Italia, Olanda, Belgia, Luxemburg, precum și în țările Americii de Nord și Sud; are Calitate europeană GMP.

TUTUKON este un hidrolizat obținut în procesul distilării următoarelor ingrediente de origine vegetală (tabelul 1): *Enguissetum arvensis* (Coadă-calului tulpină) – 570 mg; *Spergularia rubra* (*Spergularia rubra* în întregime) – 330 mg; *Peumus boldus* (*Boldo frunze*) – 280 mg; *Opuntia ficus indica* (*Opuntia ficus-indica flori*) – 170 mg; *Sideritis angustifolia* (*Sideritis angustifolia eflorescențe*) – 170 mg; *Rozmarinus officinalis* (*Rozmarin frunze*) – 170 mg; *Cynodon dactylon* (*Pirul-gros rădăcină*) – 170 mg;

Melissa officinalis (Roiniță frunze) – 170 mg (în 100 ml de soluție orală).

Preparatul fitoterapeutic a fost studiat în țările europene (Italia - P. Lissoni, 1994; G. Farioli, 1995; Spania - M. Guijarro, B. Molina, 2005), precum și în unele țări din spațiul postsovietic (Azerbadjan – A.K.Babaev, I.M. Gamidov, 2008-2010; Uzbekistan – F.A.Akilov, T.H.Soliev, 2011; A.A. Gabullaev, S.S. Kariev, 2011) [11].

Proprietățile de bază ale preparatului TUTUKON confirmate în studiile efectuate sunt: efectul diuretic, antiinflamator, litolitic, coleretic, spasmolitic, antibacterian și antioxidant.

Preparatul TUTUKON nu influențează fluctuațiile concentrației de antibiotic în urină, (spre deosebire de diureticele sintetice) și are un efect antibacterian suplimentar. Deasemenea, TUTUKON previne formarea de calculi și contribuie la dizolvarea calculilor prin normalizarea echilibrului cristalo-coloidal în urină și nu influențează asupra echilibrului electrolitic al organismului (efect diuretic, pastrează K în organism). TUTUKON este indicat în cazuri de: formarea excesivă a sărurilor în rinichi (urați, oxalați, fosfați, carbonați); calculi renali de dimensiuni mici; manifestări disurice; infecții ale tractului urinar: cistite, uretrite, pielonefrite; spasmul căilor urinare și biliare; profilaxia recurenței după îndepărtarea calculilor. Contraindicațiile preparatului sunt: hipersensibilitate la componentele preparatului, afecțiuni hepatice, obstrucția căilor biliare, glomerulonefrita, epilepsia.

În studiul lui A.Cihotua (2013) a fost demonstrat că administrarea preparatului TUTUKON, comparativ cu terapia convențională, are ca rezultat o creștere a diurezei, restabilirea pH-ului urinar, precum și o re-

ducere semnificativă a leucocituriei, a procesului inflamator în rinichi după administrarea timp de 1 lună. Rezultatele veridice obținute din studiile clinice constituie un temei pentru a recomanda includerea preparatului TUTUKON în schema terapeutică de bază, în tratamentul pacienților cu litiază renală în calitate de medicament. Preparatul TUTUKON influențează semnificativ asupra normalizării diurezei zilnice, pH-ului urinar și acțiune antiinflamatorie semnificativă. Efectul diuretic va contribui, la rândul său, la o eliminare mai rapidă a fragmentelor de calcul după Lititriția Extracorporeală [11].

Rezultatele studiului efectuat de către prof. Sultanov S.N. au conchis, că TUTUKON la gravide cu infecții ale tractului urinar poate fi administrat pentru stimularea diurezei, ameliorarea simptomelor de infecție a tractului urinar și pentru ameliorarea proceselor inflamatorii, în calitate de terapie antibacteriană [12].

Scopul studiului: Evaluarea eficacității fitopreparatului TUTUKON în tratamentul urolitiaziei.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea eficacității preparatului TUTUKON în litiaza ureterală (1/3 inferioară), cu dimensiunea calculilor până la 7 mm.

2. De a evalua eficacitatea și durata eliminării fragmentelor calculilor după ESWL.

3. Evaluarea eficacității și durata eliminării fragmentelor calculilor după URS cu litotreție de contact.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 60 de pacienți cu urolitiază primară și recurentă, tratați în clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu” și Spitalul Clinic Republican în perioada februarie – septembrie anului 2014.

Tabelul 1

Conținutul preparatului TUTUKON, substanțe active și efectele lor

Denumirea plantei	Substanțe active	Diuretic	Antioxidant	Antiinflamator	Antibacterian	Coleretic	Litolitic	Spasmolitic
Coadă-calului: tulpină	Saponine equizetonină; flavonoide;	+	+	+	+	+	+	+
Spergularia rubra: planta în întregime	Flavonoide, apigenină, luteolină	+	+	+			+	
Boldo: frunze	Boldin, flavonoide,	+	+	+	+	+		
Opuntia ficus-indica: flori	Acizi organici, polizaharide	+		+				
Sideritis angustifolia: flori	Uleiuri esențiale acizi fenolcarbonici			+	+			
Rozmarin: frunze	Alcaloizi, acid rosmarinic, ulei esențial	+	+	+	+	+		+
Pirul-gros: rădăcină	Glucide elemente de acizi organici	+						
Roiniță: frunze	Acid rosmarinic, flavonoide		+	+				+

Pacienții au fost repartizați aleator conform loturilor de studii în două grupuri: Lotul I (Lot de bază) - 30 de pacienți, care au fost supuși terapiei standard cu adaus de TUTUKON®, 45 ml, de 3 ori pe zi, și Lotul II (Lot de conrol) - 30 de pacienți supuși terapiei standard.

Prezența urolitiaziei a fost confirmată prin ultrasonografie și / sau examinarea radiologică a tractului urinar superior.

Pacienții au fost analizați în dependență de vârstă, sex, dimensiunea calculului și localizarea acestuia.

Criterii de includere în studiu:

- Vârsta pacienților: 19-80 ani.
- Sexul – indiferent.
- Pacienți cu urolitiază – nefro- sau ureterolitiază.
- Pacienți cu infecția tractului urinar (ITU), faza nonactivă.
- Pacienți după litotrițir extracorporeală (ESWL).
- Pacienți după ureteroscopie (URS).
- Lipsa indicațiilor pentru drenarea căilor urinare superioare în mod urgent profilaxia dezvoltării pielonefritei acute).

Au fost excluși pacenții cu calculi coraliformi, prezența ITU (faza activă) și / sau bolilor grave cronice concomitente.

Pacienții au fost monitorizați timp de 2 săptămâni.

Conform obiectivelor studiului, pentru evaluarea eficacității tratamentului au fost folosite ulterioare criterii:

1. Volumul diurezei zilnice;
2. Severitatea leucocituriei, bacteriuriei;
3. pH urinar;
4. Rata de expulzare a calculului;
5. Evaluarea sindromului algic conform Scara

Analagic-Vizuală (VAS), necesitatea administrării analgeticilor;

6. Numărul de accese de colică renală;

7. Timpul de eliminare a calculului (zile), fragmentelor restante (SteinStrase);

8. Manifestarea efectelor adverse ale preparatului TUTUKON.

Datele cantitative au fost descrise cu ajutorul mediei, erorii standard mediei. Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a folosit programul SPSS 17. Pentru toate testele statistice s-a utilizat ca și prag de semnificație alfa 0,05. Toate testele statistice au fost bilaterale. Pentru testarea diferenței între eșantioane s-a utilizat testul Student dacă datele erau normal distribuite, respectiv, testul Wilcoxon, dacă datele nu erau normal distribuite. Pentru prelucrarea statistică a fost utilizat și testul exact Fisher.

Rezultate

În studiu au fost incluși 24 femei și 36 bărbați. Vârsta pacienților a variat între 24 și 61 ani, cu o medie de 45±6,8 ani. Studiul a fost finisat, fără excluderea pacienților cauzată de efecte adverse a preparatului TUTUKON.

Nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative între lotul studiat și cel control, conform vârstei, sexului, dimensiunilor și localizării calculului etc.

În Lotul I (TUTUKON) diureza zilnică a crescut cu 500 ml (42%). Efectul antibacterian este demonstrat în studiu prin micșorarea ratei bacteriuriei. Prin micșorarea leucocituriei se observă efectul antiinflamator. Dinamica indicilor sus-numiți este prezentată în figura 1.

Rata eliminării spontane a fragmentelor dezinte-

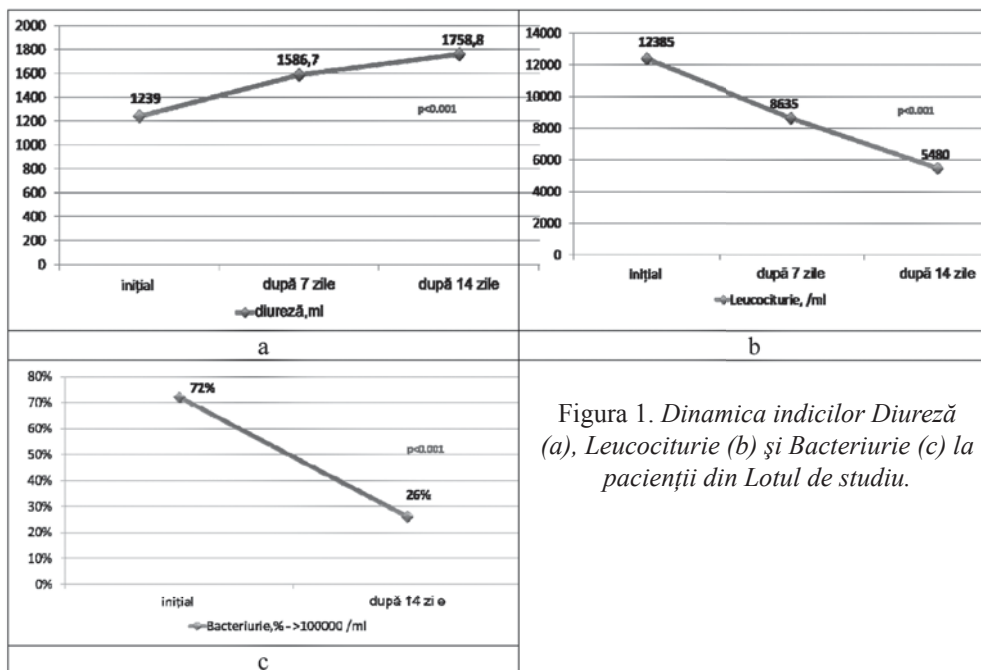


Figura 1. Dinamica indicilor Diureză (a), Leucocitrie (b) și Bacteriurie (c) la pacienții din Lotul de studiu.

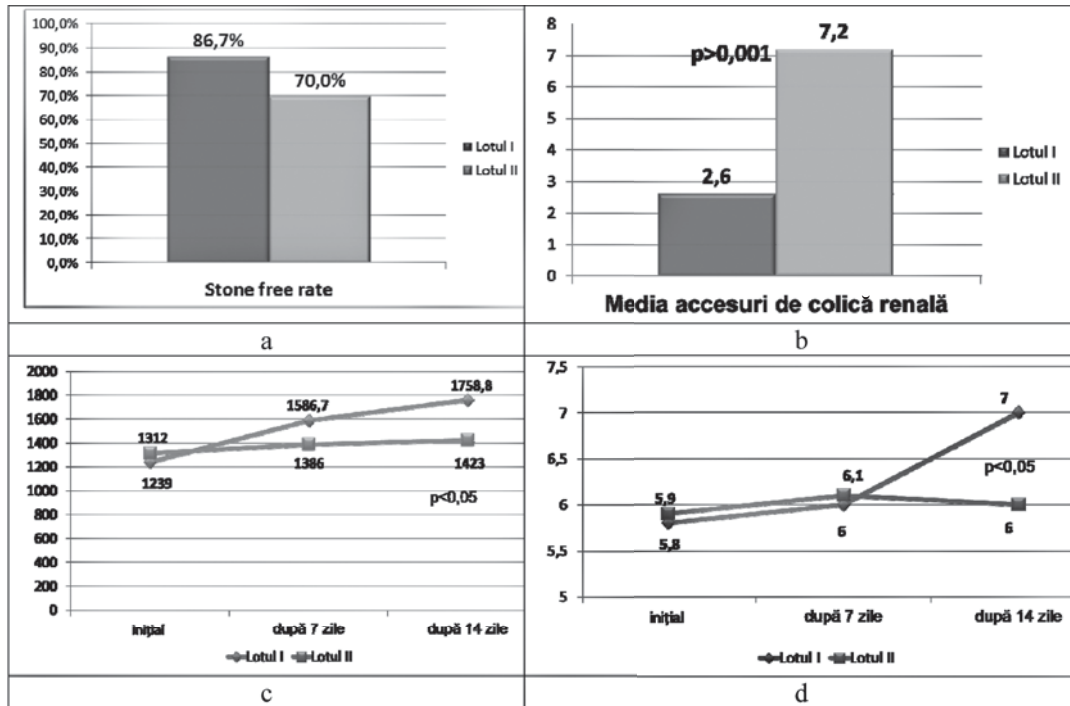


Figura 2. Rezultatele comparării (a) ratei StoneFree, (b) mediei de accese de colica renală, (c) volumului diurezei și (d) pH-ului urinar la pacienții din loturile studiate

grate a fost de 86,7% în Lotul I (26/30), comparativ cu 70,0% (21/30) în Lotul II. Colica renală a fost înregistrată în $2,6 \pm 0,3$ cazuri (Lotul I) comparativ cu $7,2 \pm 0,8$ (Lotul II) $p > 0,001$. Scorul VAS a fost de 4 puncte în Lotul I și 7 puncte în cel control. Creșterea diurezei zilnice a fost statistic semnificativă comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$). Creșterea pH urinar în lotul de bază a fost statistic semnificativă comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$). Rezultatele comparării indicilor studiați sunt prezentate în figura 2.

Concluzii

1. Folosirea preparatului TUTUKON veridic semnificativ mărește diureza zilnică la pacienții cu urolitiază.

2. Adușul de TUTUKON în tratamentul postoperator (ESWL; URS) a calculilor, reduce timpul de expulsie a fragmentelor dezintegrate, numărul de accese a colicii renale și eventual necesitatea administrării analgeticilor.

3. Folosirea preparatului TUTUKON micșorează bacteriuria și leucocituria la pacienții cu urolitiază.

4. TUTUKON a demonstrat lipsa efectelor adverse semnificative, în același timp fiind o opțiune de tratament sigur și eficient.

Bibliografie

1. Sarica Kemal, Cihangir Cetinir. Epidemiology of pediatric urolithiasis. Journal of Pediatric Biochemistry 4 (2014) 77–80.

2. Tănase Adrian, Ceban Emil et al. UROLITIAZA LA ADULT. Protocol clinic național. Chișinău 2009, 56 p.

3. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.

4. Ceban Emil. Tratamentul multimodal al nefrolitiazăi complicate. Chișinău: CEP Mescina. 2013, 216 p.

5. Robertson W.G. Chapter 53 in *Urinary Tract Stone Disease*, Editors: Rao N.P., Preminger G.M. 2011 pp. 641–651.

6. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство.- Москва, М.- 1986.- 396 стр.

7. Popescu Eugeniu I. *Urologie Clinică*. București 1997.- România.- Litiata urinară P.141-152.- Litiata ureterală P. 153-161.

8. Sinescu I., Gluck G., *Tratat de Urologie*, Vol II, București 2008., p. 1063-1076.

9. Sinescu I. *Urologie Clinică* // București, 1998.- România.

10. Geavlete Petrișor. *Compendiu de Patologie urologică*. Editura Copertex S.R.L. București 1999.- România.- P.203-256.

11. Cihotua A. „Evaluarea eficienței preparatului TUTUKON în tratamentul diverselor forme de litiata renală”- Centrul Național de Urologie „A. Țulukidze”, Georgia, Tbilisi, 2013.

12. Sultanov S.N. Utilizarea clinică a medicamentului TUTUKON în tratamentul gravidelor cu infecții ale tractului urinar. Institutul de Cercetări Științifice Obstetrică și Ginecologie, Uzbekistan, 2013.

REFERATE GENERALE

FIBRILAȚIA ATRIALĂ DUPĂ INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ PE CORD

Liliana Cotorobai, medic cardiolog categoria I, Departamentul Cardiochirurgie, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Moldova,
Aureliu Batrânac, cardiochirurg, dr. în med., conf. cercet.,
șef al Departamentului Cardiochirurgie, Spitalul Clinic Republican,
Chișinău, Moldova

lcotorobai@yahoo.com, tel.060607111

Rezumat

Această aritmie, la prima vedere benignă, apărută după intervenția chirurgicală pe cord, este asociată cu multiple complicații ce pun viața în pericol. Complicațiile raportate în diferite studii sunt: infarctul miocardic, simptome persistente de insuficiență cardiacă congestivă, accidente vasculare cerebrale, insuficiența respiratorie, diferite complicații infecțioase, insuficiență renală, hipotensiune severă și șoc, insuficiența multisistemică și, arest cardiopulmonar. Fibrilația atrială postoperatorie induce o incidență majoră a mortalității atât precoce, cât și tardivă. Scopul acestei analizări este de a oferi expunerea factorilor de risc preoperatori, intraoperatori, postoperatori a fibrilației atriale după intervenția chirurgicală pe cord prin explicarea lor. Prezentarea caracteristicilor clinice, paraclinice predictive în apariția acestei aritmii. Se menționează metodele preventive adecvate antiaritmice și non-antiaritmice; toate fiind la baza micșorării incidenței FAPO și a complicațiilor ei, perioada spitalizării și nu în ultimul rând micșorarea cheltuielilor instituției medicale.

Summary. Atrial fibrillation after cardiac surgery

This „benign” arrhythmia, at first sight, seen after cardiac surgery is associated with many complications, some of which are life-threatening. Many studies have reported that postoperative atrial fibrillation is associated with myocardial infarction, persistent congestive heart failure symptoms, stroke, respiratory failure, various infection complications, renal failure, severe hypotension and shock, multisystemic failure, and cardiopulmonary arrest. Atrial fibrillation after cardiac surgery is associated with a high risk of early and late mortality. The purpose of this review is to provide explanation of some pre,intra and post-operative risk factors associated with atrial fibrillation following cardiac surgery. Presentation of clinical, ECG and EchoCG characteristics that are predictive for postoperative atrial fibrillation. It is mentioned the appropriate measures in prevention of POAF which include antiarrhythmic and non-antiarrhythmic methods. All of them are at the base on lowering the incidence of POAF and its complications, the hospital length of stay and not at last the hospital expanses.

Резюме. Послеоперационная мерцательная аритмия в кардиохирургии

Это «доброкачественная», на первый взгляд, аритмия после операции на сердце связана со многими осложнениями, некоторые из которых являются опасными для жизни. Многие исследования показали, что в послеоперационном периоде этими осложнениями являются: инфаркт миокарда, стойкие симптомы застойной сердечной недостаточности, инсульт, дыхательная недостаточность, различные инфекционные осложнения, почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипотензия и шок, мультисистемная недостаточность и остановка сердца. Мерцательная аритмия после операции на сердце связана с высоким риском ранней и поздней смертности. Целью данного обзора является предоставление объяснений некоторых пред, внутри- и послеоперационных факторов риска, связанных с мерцательной аритмией в кардиохирургии. Объясняются клинические, ЭКГ и ЭхоКГ признаки, которые являются предсказателями послеоперационной мерцательной аритмии. Предоставляются соответствующие меры в предотвращении послеоперационной мерцательной аритмии, которые включают антиаритмические и не антиаритмические методы. Все они находятся в основе снижения заболеваемости послеоперационной мерцательной аритмией и её осложнений, срок пребывания в больнице, и не в последнюю очередь больничные расходы.

Incidența fibrilației atriale după bypass coronarian este raportat ca fiind foarte diferită, de la 5-70%[3,4]. Un studiu larg, prospectiv, observațional, internațional a 4675 pacienți, publicat în 2004, arată că apariția

FA postbypass este 32.2%. Aceasta variază între diferite regiuni: spre exemplu, în SUA-33.7%, Canada-36.6%, Europa-34%, Anglia-31.6%, America de Sud-17.4%, Asia-15.7%.

Această variație este legată de diferite categorii de pacienți, de durata diferită și metodele de cercetări a aritmiei, la fel și folosirea medicamentelor cu scop profilactic.

O incidență mai înaltă a FAPO a fost raportată după intervenția chirurgicală valvulară (33-49%) [5] și în operații combinate valvular/bypass coronarian (36-63%) [5,6], pe când cea mai joasă incidență este observată după transplant de cord (11%) [6].

Fibrilația atrială postoperatorie cel mai frecvent este detectată la a doua zi postoperator și este frecvent autolimitată și de o durată scurtă [1]. Până la 80% din pacienți se restabilește ritmul sinusal timp de 24 ore și până la 98% - timp de 6 săptămâni [2].

Predictorii FAPO includ o varietate de factori de risc mulți dintre care sunt nemodificabili și unii sunt ca rezultat a intervenției chirurgicale. Din predictorii semnificativi, nemodificabili sunt: vârsta peste 65 ani [10,11,13], sexul masculin [12,17,19,20], fibrilația atrială preoperator [19,21,25]. Pentru fiecare 10 ani după vârsta de 65 riscul fibrilației postbypass crește cu 20%. Schimbările structurale de vârstă cum ar fi dilatarea atrială, hipertrofia, fibroza și amiloidoza senilă astfel fiind numit miocard heterogen, fiind apoi supus traumei operatorii și ulterior inflamației și edemului postoperator, devine un țesut mozaic cu perioade refractare diferite cu conductibilitate susceptibilă la activitate ectopică cu formare de multiple circuite de reîntrare; se produce o remodelare electrică atrială (atriu anizotrop) care contribuie la menținerea și vulnerabilitatea dezvoltării fibrilației atriale [7,8]. Două treimi din fibrilația atrială postbypass apare la a doua sau a treia zi ce se corelează cu perioada inflamației sistemice [24,25], a miocardului și a pericardului [13], și extinderea atrială crescută probabil cauzată de volumul intravascular mărit.

Efectul androgenilor asupra tonusului simpatic și diferența în orientarea fibrelor miocardice sunt posibilele cauze care predispun bărbații la o incidență crescută a aritmiilor atriale postbypass.

Dezechilibrul autonom postoperator este considerat ca sensibilizator a miocardului către stresori aritmogeni [14-18]. Caracteristicile electrofiziologice a celulelor atriale, durata potențialului de acțiune, refractaritatea și viteza de conductibilitate sunt toate modulate în direcții opuse de influența vagală și simpatică. Tonusul vagal înalt favorizează macro-reintrarea, în timp ce creșterea tonusului simpatic favorizează automatism anormal și activitate declanșatorie. Fluctuațiile tonusului autonom, inițial creșterea adrenergică urmată de predominare semnificativă a tonusului vagal au fost observate chiar înainte de debutul FA la unii pacienți [14,18].

Beta blocarea cronică crește sensibilitatea mio-

cardului către influența simpatoadrenergică; retragerea beta blocantelor în prezența tonusului postoperator simpatoadrenergic înalt poate duce la activitate ectopică declanșând FA [22].

Alți predictorii care au fost identificați sunt durata prelungită a undei P [23,24,25,] în special în combinație cu funcția ventriculară stânga joasă, [22], maladia coronariană dreapta [24,25] și dilatarea atrială [25]. Nu demult, Roshanali et al. [27] a descris un nou parametru ecocardiografic-interval electromecanic atrial măsurat folosind DopplerEcoCG tisular-pentru predicția FAPO după bypass coronarian, ce are 100% sensibilitate și 94.8% specificitate.

De menționat și factorii intraoperatorii ca fiind predictorii a FAPO. Importanță are durata timpului de clampare a aortei. În seriile lui Matthew și colegii, incidența FA a crescut cu 2.7% pe oră cu creșterea duratei clampării aortale [21]. Canularea bicavală [18,27] și ventul prin vena pulmonară superioară dreapta, [18,27] produc arii noi de discordanță în miocardul atrial deja anizotrop ceea ce crește mai mult riscul de FA după bypass coronarian.

Alimentarea cu sânge a atriilor este relativ slabă și cardioplegia orientată în principiu spre ventriculi, ca rezultat nu se produce o protecție adecvată a atriilor. Recuperarea atrială după arest cardioplegic are loc înainte de recuperarea ventriculară. Recuperarea treptată a ratei metabolice atriale în absența perfuziei, și cu hipotermie inadecvată, poate duce la leziuni ischemice. Aceasta deasemenea parțial explică incidența crescută a fibrilației atriale după intervenția chirurgicală combinată valvulară/bypass coronarian, [18] unde perioada ischemică e mai îndelungată.

Disfuncția miocardică ce necesită măsuri de suport, pot fi ca rezultat a miocardului preoperator compromis, tehnica joasă de prezervare a miocardului, ischemia sau infarctul intraoperator, sau poate fi ca o manifestare a miocardului hibernat. Necesitatea pentru suport cardiovascular cu inotropi, [18] pompa intraaortică cu balon, [19] sau stoparea treptată a mașinii CEC – toate au fost asociate cu incidență înaltă a fibrilației atriale.

Postoperator, hipocaliemia și hipomagneziemia provoacă excitabilitate crescută a miocardului și conductibilitate anormală; hipertensiunea cauzează creșterea postsarcinii și suprasolicitare miocardică; hipotensiunea duce la ischemie miocardică; suprasolicitarea cu volum cauzează injurie prin extinderea miocardului; miocardul sensibil supus hipoxiei și fluctuațiilor acidobazice; ventilația prelungită produce extinderea inimii drepte; febra și septicemia – toate cresc susceptibilitatea atriilor către fibrilația atrială.

Caracteristicile clinice:

Mulți pacienți cu fibrilație atrială sunt asimpto-

matici [28] sau prezintă complicații ca rezultat a fibrilației atriale. Alții pot prezenta: palpitații, dispnee, dureri anginoase, transpirații abundente sau hipotensiune.

Majoritatea epizoadelor aritmice (76.8%) postoperator sunt diagnosticate prin ECG monitoring continuu. Această prevalență este redusă la 17.5% doar prin ECG și numai 12.8% prin examinare fizică a pacientului [1].

Strategii de prevenire a FAPO cu preparate antiaritmice

Într-o meta-analiză, tratamentul profilactic pentru reducerea FAPO a micșorat perioada spitalizării respectiv și costul, însă nu a avut efect semnificativ asupra incidenței accidentelor vasculare cerebrale și mortalității [29]. O altă analiză [30] a evaluat 29 de trialuri și au găsit că amiodarona și pacing-ul sunt metode de prevenire pentru scurtarea perioadei de spitalizare pentru FAPO. Însă numai amiodarona are un impact semnificativ în reducerea accidentelor vasculare cerebrale postoperator (OR 0.54, 95% CI 0.30-0.95).

Deci, din opțiunile medicamentoase numai amiodarona este un convertor efectiv a FA în ritm sinus, pe când beta blocatorii sunt doar medicamente efective în perioada perioperatorie.

Beta blocatorii

O meta-analiză a 31 de trialuri clinice randomizate a ajuns la concluzia că beneficiul tratamentului preoperator cu beta blocante și continuarea în perioada postoperatorie reduce apariția FAPO [30].

Halonen et al. [31] a raportat că metoprololul i/v inițiat precoce postchirurgical a fost bine tolerat și superior administrării orale împotriva FA, probabil din cauza absorbției micșorate din tractul gastrointestinal în perioada postoperatorie timpurie după bypass-ul cardiopulmonar (răspuns inflamator sistemic). La fel, administrarea preoperatorie a beta blocantelor a redus mortalitatea perioperatorie de la 3.4% la 2.8% (OR 0.8, 95% CI 0.78-0.82) [32].

Ghidurile Asociației Americane de Chirurgie Cardiothoracică ferm recomandă administrarea preoperatorie sau timpuriu postoperator a beta blocantelor pacienților supuși bypassului coronarian [33].

Asociația Europeană de Chirurgie Cardiothoracică recomandă beta blocantele ca alegere de prima linie în prevenirea FAPO la toți pacienții supuși intervenției chirurgicale pe cord, numai dacă nu sunt contraindicate.

Sotalol

Cinci studii randomizate au arătat un avantaj statistic semnificativ a sotalolului asupra beta blocantelor în reducerea FAPO. Alte două studii nu au arătat beneficiu semnificativ al sotalolului [34]. Câteva tri-

aluri au folosit preoperator 40 mg în trei prize zilnic sau 80 mg de două ori pe zi continuând postoperator, și acest regim nu a fost asociat cu creșterea efectelor adverse.

Meta-analiza a 4 trialuri (Sotalol vs beta blocante împotriva FAPO) a arătat că sotalolul e mult mai efectiv decât beta blocatorii [35].

Rezultate similare au fost arătate de Burgess et al. [30] în meta-analiza a 7 trialuri clinice randomizate.

Amiodarona

Este efectivă în profilaxia FAPO în comparație cu grupele de control arătate în câteva largi meta-analize a trialurilor clinice randomizate, deși doza, metoda de administrare, durata tratamentului sunt vaste [30,36].

Trialul AFISTII a arătat beneficiul combinării i/v și p/o începută în perioada postoperatorie precoce în comparație cu placebo: FAPO a avut loc în 22.1% vs 36.6% din pacienți; P=0.037 [37].

O meta-analiză recentă a 14 trialuri clinice randomizate (n=2864) în clarificarea dozei optime și durata profilactică a FAPO cu amiodaronă, s-a ajuns la concluzia că nu este diferență semnificativă în supresia FAPO între doza mică (<3000 mg), medie (3000-5000 mg) sau înaltă (>5000 mg) (P=0.238), și nu este o diferență în inițierea administrării amiodaronei preoperator sau postoperator (P=0.862) [38].

Asociația Europeană a Chirurgiei Cardiothoracice recomandă amiodarona pentru prevenirea FAPO la toți pacienții supuși intervenției chirurgicale pe cord atunci când beta blocatorii sunt contraindicați.

Pacing-ul temporar

Studii pentru Overdrive Temporary Pacing în prevenirea FAPO sunt mici cu protocoale diferite de pacing.

Meta-analizele publicate arată că numai pacing-ul biatrial are un avantaj în supresia FA după intervenția chirurgicală în comparație cu grupele de control [30,36]. Cu referință către recomandările ghidurilor Asociației Europene de Chirurgie Cardiothoracică, pacing-ul biatrial semnificativ scade apariția FAPO.

Magneziul

Este foarte efectiv în reducerea FAPO. Însă, nivelul de magneziu trebuie corectat în acelaș fel ca și nivelul de potasiu deoarece ei cu siguranță au impact asupra incidenței fibrilației atriale. Magneziul e cofactor a Na-K ATP-zei ce regulează gradientul transmembranal a natriului și potasiu [39] și, scăderea nivelului de magneziu postoperator este asociat cu un risc înalt de FAPO [40].

O meta-analiză largă [35] a determinat că magneziu e superior terapiei tradiționale antiaritmice în prevenirea FAPO: numărul ce necesită magneziu este 13, în comparație cu antiaritmicele tradiționale (beta blocatori 7, sotalol 5, amiodaron 7).

Analiza studiilor ce au permis administrarea post-operatorie a beta blocatorilor nu au găsit un beneficiu semnificativ a magneziului în prevenirea FAPO (OR 0.83, 95% CI 0.60-1.16).

Alte medicamente:

Digoxina nu a arătat nici un beneficiu în profilaxia FAPO (OR 0.97, 95% CI 0.62-1.49).

O analiză de subgrupă în meta-analiza blocantelor canalelor de calciu au arătat că non-dihidropiridinele supresează semnificativ aritmiile supraventriculare postchirurgicale (OR 0.62, 95% CI 0.41-0.93), însă cu o heterogenitate înaltă ($P=0.03$) [41].

Medicamente non-antiaritmice în prevenirea FAPO

Statinele (inhibitorii HMG Co-A)

Puține studii au examinat administrarea statinelor în relație cu dezvoltarea FAPO și, e foarte clar că mai multe studii sunt necesare. Mecanismul antiaritmice posibil poate fi explicat prin efectul lor asupra inflamației [42-45], efect antioxidant [46,47], efect antiaritmice datorită stabilizării canalelor ionice, [48] rol în remodelarea matricii extracelulare, [49] inhibarea sintezei de izoprenoizi care au abilitatea de a reversa remodelarea atrială structurală mediată de angiotensina II.

Primul trial randomizat, placebo controlat e ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia after cardiac surgery) ce a studiat administrarea statinelor în reducerea postoperatorie a incidenței FA. Acest trial a arătat o scădere semnificativă în apariția FAPO după pre-tratament cu atorvastatină. Mai mult ca atât, durata spitalizării a fost mai mică în grupa cu atorvastatină în comparație cu placebo ($P=0.001$). Tratament cu statine până la bypass coronarian deasemenea a arătat micșorarea mortalității perioperatorii într-un studiu larg, retrospectiv [50].

A fost observată o micșorare semnificativă a mortalității cardiace precoce post-bypass arătată de trialul McSPI (the Multi Center Study of Perioperative Ischemia) (OR 0.25, 95% CI 0.07-0.87, $P<0.03$) [51].

Deci, necătând la incidența mică a rabdmiolizei cauzată de doze mari, tratamentul cu statine arată a fi folositor în special înainte de bypass coronarian.

Blocatorii sistemului renin-angiotensin-aldosteron. Blocarea SRAA micșorează riscul de apariție de novo a FA și este benefic în prevenirea secundară a FA, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă. Oricum, rezultate extrase din 2 trialuri clinice randomizate (AFIST II, AFIST III) nu a determinat vreun beneficiu în administrarea preoperatorie a IEC și BRA în supresia fibrilației atriale postoperatorii [52].

Diverse

Stresul oxidativ este implicat în patogeneza FA, și unele studii au testat agenții antioxidativi pentru supresia FAPO. Posibilele efecte benefice a vitaminei C [53] și n-acetilcisteinei [54] au fost sugerate în privința aceasta.

Ghidurile Colegiului American a Medicilor Toracici la fel recomandă hipotermia moderată (spre exemplu, 34°C), folosirea pericardiotomiei posterioare ca posibilele strategii intraoperatorii preventive în reducerea FAPO, deși evidența robustă a acestor strategii este mult limitată.

Există câteva evidențe contradictorii în privința avantajului bypassului off-pump asupra bypassului cu CEC în reducerea ratei FAPO. Unele meta-analize au arătat că bypassul coronarian efectuat off-pump semnificativ au micșorat incidența FAPO în comparație cu cel efectuat cu CEC [55,56], însă meta-analiza lui Burgess et al. [30] nu a arătat o heterogenitate înaltă ($P<0.001$) și limitarea de studii în privința fibrilației atriale postoperatorii fiind punct final primar.

Recent, Turk et al. [57] a raportat un studiu prospectiv a incidenței FAPO în bypassul coronarian efectuat off-pump vs CEC și nu a găsit nici o diferență semnificativă în aceste două tehnici privind prevenirea fibrilației atriale postoperatorii.

Unele aspecte practice în managementul fibrilației atriale postoperatorii

Digoxina, din cauza efectului inotrop moderat, este util în atingerea rapidă a răspunsului ventricular în pacienții instabili. Dacă este hemodinamic stabil, alegerea medicamentului trebuie să fie în baza funcției ventriculare. Amiodarona este cel mai pe larg folosit atât în controlul frecvenței ventriculare, cât și pentru conversia în ritm sinusal la pacienții cu funcție ventriculară joasă sau normală. În cazul funcției ventriculare bune, sotalolul poate fi utilizat pentru conversia în ritm sinusal. Cardioversia electrică este indicată pacienților hemodinamic instabili sau simptomatici. Pacienților stabili alegerea este sau conversia electrică peste 24-48 ore de terapie medicamentoasă, sau cardioversia electrică dacă nu este restabilit ritmul sinusal după 3-4 săptămâni de anticoagulare adecvată și terapie antiaritmice.

Bibliografie

1. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H. et al.: Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996, **94**(3):390-39.
2. Auer J., Weber T., Berent R. et al.: Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2005, **20**(5):425-431.
3. Lauer M.S., Eagle K.A., Buckley M.J., DeSanctis

RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;5:367-368.

4. White H.D., Antman E.M., Glynn M.A., Collins J.J., Cohn L.H., Shemin R.J., Friedman P.L. Efficacy and safety of timolol for the prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984;70:479-484.

5. Almassi G.H., Schowalter T., Nicolosi A.C., Aggarwal A., Moritz T.E., Henderson Wg, Tarazi R., Shroyer L., Sethi G.K., Grover F.L., Hammermeister K.E. Atrial fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226:501-513.

6. Cresswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-549. • Van Wagoner DR, Pond LA, Lamorgese M *et al.* Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-36.

7. Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca⁺⁺ channel abnormalities, cause, consequence or innocent bystander? *Circ Res* 1999;85: 473-6.

8. Moe G.K., Abildskov J.A. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.

9. Cox J.L. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:405-09.

10. Cresswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49.

11. Jais P., Haissaguerre M., Shah D.C. *et al.* A focal source of AF treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.

12. Willems S.T., Weiss C.H., Meinertz T.H. Tachyarrhythmias following coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, mechanisms, and current therapeutic strategies. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:232-7.

13. Bettoni M., Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:2753-9.

14. Schauerte P., Scherlag B.J., Patterson E. *et al.* Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:592-9.

15. Zimmermann M., Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:285-91.

16. Kanoupakis E.M., Manios E.G., Mavrakis H.E. *et al.* Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am J Cardiol* 2000;86:954-8.

17. Dimmer C., Tavernier R., Gjorgov N., Van Nooten G., Clement D.L., Jordaens L. Variations in autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998;82(1):22-5.

18. Almassi G.H., Showalter T., Nicolosi A.C., Aggarwal A., Moritz T.E., Henderson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Surg* 1997; 226:501-13.

19. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H., Rizzo R.J., Couper G.S., Vander Vliet M. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390-7.

20. Frost L., Molgaard H., Christiansen E.H., Hjortholm K., Paulsen P.K., Thomsen P.E. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992;36:253-61.

21. Matthew J.P., Parks R., Savino J.S., Friedman A.S., Koch C., Mangano D.T. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilisation. Multicentre study of perioperative ischemia research group. *J Am Med Assoc* 1996;276:300-06.

22. Fuller J.A., Adams G.G., Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:821-5.

23. Passman R., Beshai J., Pavri B. *et al.* Predicting post-coronary bypass surgery arrhythmias from preoperative electrocardiogram. *Am Heart J* 2001;142:806-10.

24. Ducceschi V., D'Andrea A., Liccardo B. *et al.* Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:435-9.

25. Zaman A.G., Alamgir Zaman F., Richens T., Williams R., Rothman M.T., Mills P.G. The role of signal averaged P-wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;77:527-31.

26. Aytemir K., Aksoyek S., Ozer N., Aslamaci S., Oto A. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: P wave signal averaged ECG, clinical and angiographic variables in risk assessment. *Int J Cardiol* 1999;69(1):49-56.

27. Roshanali F., Mandegar M.H., Yousefinia M.A., Rayatzadeh H., Alaeddini F., Amouzadeh F. Prediction of atrial fibrillation via atrial electromechanical interval after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007;116:2012-2017.

28. Landymore R.W., Howell F. Recurrent atrial arrhythmias following treatment for postoperative atrial fibrillation after coronary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:436-439.

29. Zimmer J., Pezzullo J., Choucair W., Southard J., Kokkinos P., Karasik P., Greenberg M.D., Singh S.N. Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2003;91:1137-1140.

30. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2846-2857.

31. Halonen J., Hakala T., Auvinen T., Karjalainen J., Turpeinen A., Uusaro A., Halonen P., Hartikainen J., Hippela M. Intravenous administration of metoprolol is more effective than oral administration in prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2006;114 (Suppl.1):I-1-I-4.

32. Ferguson T.B. Jr, Coombs L.P., Peterson E.D. Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. Pre-operative B-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA* 2002;287:2221–2227. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R., Ewy G.A., Fonger J., Gardner T.J., Gott J.P.
33. Herrmann H.C., Marlow R.A., Nugent W.C., O'Connor G.T., Orszulak T.A., Rieselbach R.E., Winters W.L., Yusuf S., Gibbons R.J., Alpert J.S., Eagle K.A., Garson A. Jr, Gregoratos G., Russel R.O., Smith S.C. Jr. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1262–1347.
34. Patel A., Dunning J. Is sotalol more effective than standard beta-blockers for prophylaxis of atrial fibrillation during cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:147–150.
35. Shiga T., Wajima Z., Inoue T., Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmia after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;117:325–333.
36. Crystal E., Connolly S.J., Sleik K., Ginger T.J., Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:75–80.
37. White C.M., Caron M.F., Kalus J.S., Rose H., Song J., Reddy P., Gallagher R., Kluger J. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). *Circulation* 2003;108 (Suppl. II):I-200–II-206.
38. Buckley M.S., Nolan P.E. Jr, Slack M.K., Tisdale J.E., Hilleman D.E., Copeland J.G. Amiodarone prophylaxis after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007;27:360–368.
39. Fanning W.J., Thomas C.S. Jr, Roach A., Tomich R., Alford W.C., Stoney W.S. Jr. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1991;52:529–533.
40. Kalman J.M., Munawar M., Howes L.G., Louis W.J., Buxton B.F., Gutteridge G., Tonkin A.M. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709–1715.
41. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S., Rao V., Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1496–1505. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E., Di Sciascio G.
42. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455–1461.
43. Chello M., Carassiti M., Agro F., Mastroberto P., Pugliese G., Colonna D., Covino E. Simvastatin blunts the increase of circulating adhesion molecules after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:605–609.
44. Chello M., Mastroberto P., Patti G., D'Ambrosio A., Cortes Morichetti M., DiSciascio G., Covino E. Simvastatin attenuates leukocyte-endothelial interactions after coronary revascularization with cardiopulmonary bypass. *Heart* 2003;89:538–543.
45. Chello M., Patti G., Candura D., Mastrobuoni S., Di Sciascio G., Agro F., Carassiti M., Covino E. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2006;34:660–667.
46. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225–248.
47. Shishehbor M.H., Brennan M.L., Aviles R.J., Fu X., Penn M.S., Sprecher D.L., Hazen S.L. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426–431.
48. Pound E.M., Kang J.X., Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res* 2001;42:346–351.
49. Marin F., Pascual D.A., Roldan V., Arribas J.M., Ahumada M., Tornel P.L., Oliver C., Gomez-Plana J., Lip G.Y., Valdes M. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006;97:55–60.
50. Pan W., Pintar T., Anton J., Lee V-V., Vaughn W.K., Collard C.D. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110(Suppl. II):II-45–II-49.
51. Collard C.D., Body S.C., Sherman S.K., Wang S., Mangano D.T., Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) research group, Inc; Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:392–400.
52. White C.M., Kluger J., Lertsburapa K., Faheem O., Coleman C.I. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:817–820. Carnes C.A., Chung M.K., Nakayama T., Nakayama H., Baliga R.S., Piao S.
53. Kanderian A., Pavia R.L., McCarthy P.M., Bauer J.A., Van Wagoner D.R. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89:E32–E38.
54. Ozaydin M., Peker O., Erdogan D., Kapan S., Turker Y., Varol E., Ozguner F., Dogan A., Ibrism E. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J* 2008;29:625–631.
55. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-

analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1510–1515.

56. Raja S.G., Behranwala A.A., Dunning J. Does off-pump coronary artery surgery reduce the incidence of

postoperative atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:647–652.

57. Turk T, Vural H., Eris C., Ata Y., Yavuz S. Atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a prospective, matched study. *J Intern Med Res* 2007;35:134–142.

TEMPERATURA OPTIMALĂ ÎN OPERAȚIILE CU CIRCULAȚIE EXTRACORPORALĂ ȘI PROTECȚIA CEREBRALĂ (Revista literaturii)

Guzgan Iurie*, dr. în med., conf. cercet., **Moscalu Vitalie***, dr. în med., conf. cercet.,
Manolache Gheorghe*, dr. în med., conf. cercet., **Vârlan Eugen***, chirurg perfuziolog,
Țurcan Grigore*, cardiocirurg, **Batrânac Aureliu***, dr. în med., conf. cercet.,
*IMSP Spitalul Clinic Republican, Departamentul Cardiocirurgie,

*IMSP Institutul de Cardiologie

iurie@ yahoo.com tel.069257177

Rezumat

Scopul studiului este determinarea parametrilor optimali ai temperaturii sângelui în bypassul cardiopulmonar (BCP) cu referință la protecția creierului. A fost efectuată prospecțiunea literaturii în conformitate cu factorii posibili de influență: hipotermia moderată, hipotermia profundă cu arest circulator, hipotermia. Accentul a fost pus pe gradientul și gradul de încălzire, stabilindu-se ca optimală limita de încălzire a sângelui la ieșire din oxigenator la nivelul de până la 37°C. Pentru operațiile cardiocirurgicale cu arest circulator este recomandat un gradient dintre temperatura sângelui din returul venos și cel arterial la ieșirea din oxigenator ce nu va depăși 10°C. Rămân controversate datele referitoare la acțiunea hipotermiei asupra creierului. Lipsesc date consistente despre necesitatea ieșirii din BCP la temperatura de 34°-35°C. Totuși, monitorizarea strictă a temperaturii pe tot parcursul BCP rămâne ca o condiție obligatorie pentru prevenirea disfuncțiilor cerebrale ulterioare.

Cuvinte-cheie: cardiocirurgie, bypass cardiopulmonar, temperatura, creier

Summary. Optimal temperature in operations with cardiopulmonary bypass and cerebral protection (Review)

The aim of the study is to determine the optimum parameters of cardiopulmonary bypass blood temperature (CPB) with reference to brain protection. Literature review was performed according to possible factors of influence: moderate hypothermia, circulatory arrest, deep hypothermia, hyperthermia. Emphasis was placed on the gradient and degree of heating, establishing the optimal limit heating level of oxygenator outlet blood to 37°C. For cardiac surgery operations with CPB and circulatory arrest recommended temperature gradient between the arterial outlet blood and venous return blood have not to exceeding 10°C. Remain controversial data on the action of hypothermia on the brain. Consistent arguments about the need for weaning from BCP at 34°-35°C are missing. However, monitoring of temperature throughout the CPB remains as a prerequisite for subsequent cerebral dysfunction prevention.

Key words: cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, temperature, brain

Резюме. Оптимальная температура в операциях с искусственным кровообращением и защита головного мозга (Обзор литературы)

Цель исследования состоит в определении оптимальных параметров температуры в операциях с искусственным кровообращением (ИК) относительно защиты головного мозга. Были исследованы литературные источники в соответствии с возможными факторами влияния: умеренная гипотермия, глубокая гипотермия с циркуляторным арестом, гипертермия. Акцент был сделан на градиент и степень нагрева крови, выходящего из оксигенатора, при этом был установлен оптимальный предел нагрева до 37°C. Для операций на сердце с циркуляторным арестом рекомендуется температурный градиент между кровью венозного возврата и артериальной кровью на выходе из оксигенатора, не превышающий 10°C. Остаются спорными данные о воздействии гипотермии на головной мозг. Также недостаточно данных в пользу необходимости выхода из ИК при температуре 34°-35°C. Тем не менее, тщательный контроль температуры на всем протяжении ИК остается в качестве обязательного условия для предотвращения последующей дисфункции головного мозга.

Ключевые слова: кардиохирургия, искусственное кровообращение, температура, головной мозг

Introducere

Deși chirurgia cardiacă permite adesea supraviețuirea ca unica șansă, ea de asemenea provoacă și o traumă semnificativă pentru organism cu prejudicii multiple la nivelul diferitor compartimente ale homeostazei. Prejudiciile se manifestă cu disfuncții ale organelor vitale, în special leziuni cerebrale, care apar ca rezultat al acestor perturbări de ordin inflamatoriu, hemostatic și al stresului oxidativ. Prejudicii semnificative cerebrale pot apărea după chirurgia cardiovasculară majoră. În ciuda progresului în chirurgie, anesteziei și strategiilor neuroprotectoare incidența accidentului vascular cerebral în perioada postoperatorie rămâne 2-5% în timp ce alte disfuncții neurologice temporare (DNT) și cognitive pe termen lung au o rată și mai mare - 4-8%. Incidența problemelor cerebrale este deosebit de mare la pacienții după protezarea arcului și aortei ascendente, în special în arest circulator cu hipotermie profundă (ACHP) [7,9].

Prevenirea și tratamentul perioperator al leziunilor cerebrale rămân dificile, deoarece mecanismele ce stau la bază sunt asociate cu leziuni de ischemie-reperfuzie – prejudiciu indus de BCP și ACHP, care sunt încă incomplet studiate. În strategiile de management al temperaturii sunt incluse metode de protecție pentru a atenua leziunile cerebrale.

Hipotermia în BCP

Tradițional se consideră că hipotermia în BCP are efecte protective globale pentru organe. Hipotermia, având în același timp efect de supresiune a metabolismului cerebral (aproximativ 6-7% pentru fiecare grad scăzut), posibil că are și alte efecte neuroprotectoare care sunt mediate de căi non-metabolice. Hipotermia moderată are efect multimodal în creierul ischemic, inclusiv blocarea eliberării de glutamat [11], reducerea influxului de calciu [12], accelerarea recuperării sintezei proteinelor [13], scăderea activității protein-membranice C [14], alungirea timpului până la debutul de depolarizare [15], reducerea formării radicalilor liberi de oxygen [16] și suprimarea activității oxidului nitric [17]. Este probabil că efectul aditiv al acestor mecanisme asigură neuroprotecția în hipotermie. Deși, în calitate de argumente experimentale ale beneficiului hipotermiei ca neuroprotecție sunt multiplele exemple clinice, până recent au fost aduse puține argumente pentru eficacitatea acestuia în arestul circulator [18-21].

Hipotermia profundă și arestul circulator

Fără îndoială, hipotermia a permis progresul chirurgiei cardiovasculare pentru salvarea multor vieți. Un exemplu în acest sens sunt intervențiile pe cord și aortă, care necesită ACHP. Arestul circulator total este critic pentru realizarea unor intervenții ca exemplu chirurgia arcului aortei, embolectomia pulmona-

ră. Deși, utilizarea acestor temperaturi poate servi în mod cert pentru a conserva funcțiile organelor, în deosebi a creierului, temperatura țintă reală din arest, precum și strategia folosită pentru obținerea temperaturii propuse la reîncălzire a fost supusă revizuirii considerabile în ultimele decenii. Mai multe modificări pentru alegerea metodelor și locului de canulare, tehnici de perfuzie (mai ales perfuzia cerebrală) au permis din nou modificarea strategiei în hipotermie. În plus, în afară de utilizarea hipotermiei profunde în chirurgia arcului aortei, utilizarea tehnicilor de perfuzie selectivă, antegradă/retrogradă a creierului este parte esențială pentru strategia neuroprotectorie la pacienții supuși arestului circulator cu hipotermie profundă.

Experiența clinicii pare a fi un factor important pentru alegerea tehnicii specifice: 22-28° de răcire pentru ACHP se efectuează de rutină cu ajutorul mașinii de CEC și ținta temperaturii variază între +18 - +22°C. Perfuzia cerebrală selectivă, fie prin canularea directă a trunchiului brahiocefalic sau a anastomozii grefă la a. axilară, permite livrarea fluxului cu debit scăzut (5-25 ml/cg) pentru perfuzia cerebrală antegradă cu o țintă a tensiunii arteriale de 50-60 mm Hg. (masurată prin cateterul radial din dreapta). Aspectele metodei de perfuzie cerebrale anterograde variază în dependentă de locul canulării, fluxul, presiunea medie arterială, locul de monitorizare a presiunii precum și temperatura nominală de perfuzie selectivă. Perfuzia selectivă, antegradă, combinată cu ACHP și hipotermie mai moderată (interval +25°-28°) pare să fie asociată cu rezultate cerebrale rezonabile [29].

Temperatura de compromis

În afară de utilizarea hipotermiei profunde în arest circulator strategia de temperatură optimă în chirurgia cardiacă a fost dezbătută de zeci de ani. Cele mai ilustrative date care prezintă avantajele și dezavantajele diferitor strategii ale valorilor temperaturii pe parcursul BCP au parvenit în ultimii 15-20 ani. La sfârșitul anilor 1990, BCP normotermic, împreună cu cardioplegia continuă caldă au fost revizuite datorită efectelor potențiale de protecție a miocardului. (30°-33°) Efectele posibile a BCP cald au fost investigate deoarece există o suspjecție că funcțiile cerebrale ar putea fi compromise mai mult. Au fost întreprinse studii clinice mari cu examinarea efectului regimului de temperatură asupra funcțiilor cerebrale după chirurgia cardiacă. Deși, studiile efectuate de grupul de cercetători Warm Heart de către universitatea din Emory [34] și apoi mai târziu de la universitatea Duke [35] au fost bazate pe metodologii diferite, au avut rezultate neurocognitive foarte asemănătoare. [36,37], în schimb cu rezultate remarcabile diferite referitoare la accidentul vascular cerebral [30]. Nici

unul din studii nu a demonstrat beneficiul neuroprotector al hipotermiei pentru funcțiile neurocognitive. Un studiu mai recent de către Natham și colaboratorii, de asemenea nu a reușit să demonstreze nici un beneficiu al hipotermiei asupra funcțiilor neurocognitive [38]. Grupul de cercetători din studiul Warm Heart Trial și cercetătorii Duke în mod similar nu au arătat nici o diferență în ce privește accidentul vascular cerebral. Acest lucru a fost în contrast cu studiul Emory care a demonstrat un efect negativ aparent (accidente vasculare cerebrale frecvente) ce a fost cel mai probabil cauzat de o ușoară hipertermie (câteva grade) pe parcursul BCP. Aceste divergențe de rezultate ar putea fi parțial explicate prin diferențele dintre modul cu care a fost monitorizată temperatura (de exemplu nazofaringe în raport cu vezica urinară), care au fost temperaturile de vârf și valorile minime și, cum a fost dirijată temperatura - activ sau spontan. Cel mai relevant pentru problema de accident vascular cerebral a fost că la cercetătorii Emory pacienții au fost încălziți activ, ceea ce, în sine, nu este dăunător, în cazul în care se efectuează cu precizie. Mai mult, ei nu determinau t° nazofaringeană, ceea ce face foarte probabil că au expus creierul la t° hipertermice. Aceste date sugerează că încălzirea activă pentru menținerea temperaturii la/sau mai mare decât 37°C poate prezenta un risc inutil de accident vascular cerebral. Extrem de important pentru regimul temperaturii este cu ce precizie se măsoară temperatura în situațiile în care creierul este în pericol. Întrucât măsurarea temperaturii în interiorul creierului nu poate fi practic realizată, atunci în mod sigur ar trebui ales un surrogat al t° cerebrale. Acesta include t° nazofaringeană, precum și temperatura membranei timpanice. Cele mai invazive t° surrogate cerebrale ce au fost folosite reprezintă măsurarea temperaturii bulbului jugular cu un termometru plasat retrograd de vena jugulara internă [39]. Este clară existența unui gradient de temperatură între aceste diferite locuri de măsurare pe corp. În timpul perioadelor de flux rapid în BCP (cum ar fi timpul de încălzire) [40], gradientul de t° existent între locul de măsurare și temperatura cerebrală, poate denatura temperatura reală a creierului.

Rolul hipertermiei în afectările cerebrale

Legată de problema t° și afectarea organelor se află hipertermia care se situează pe poziție contrară opusă față de hipotermie și, care într-un mod disproporțional, are efecte și mai negative [11]. Deși, studiile normotermice versus hypotermice în BCP, menționate anterior [30,34,35] nu au demonstrat efectele neuroprotectoare, o explicație a lipsei efectului poate servi supraîncălzirea iminentă ce apare la finele CEC. Întrădevăr, Grigore și coautorii [41] au studiat efectele diferitor intervale de timp a încălzirii asupra de-

reglărilor neurocognitive post CEC. Acești cercetători au comparat încălzirea convențională „rapidă” cu încălzirea „lentă” și au găsit o incidență mai mică de disfuncții neurocognitive după 6 săptămâni de la operația pe cord în cazul al doilea. Aceste intervale lente de încălzire au fost însoțite de picuri mai mici a temperaturii cerebrale în timpul reîncălzirii în comparație cu observațiile anterioare a încălzirii rapide, care poate duce la dezvoltarea accidentală a hipertermiei cerebrale [42]. Prin reducerea tempoului de încălzire, se preîntâmpina depășirea temperaturii și se evită astfel efectele negative ale hipertermiei cerebrale. Argumente în sprijinul conceptului ca limitarea supraîncălzirii poate fi neuroprotectorie au fost aduse de Natham și alții [43], care au demonstrat beneficiul neurocognitiv pentru pacienții care au avut o reîncălzire treptată și menținută între $34\text{-}36^{\circ}\text{C}$ pe o perioadă prelungită de 12 ore postoperator. *De facto*, efectul benefic a fost obținut datorită evitării hipertermiei cerebrale în timpul supraîncălzirii dar nu a hipotermiei prelungite [43]. Aceste studii ale hipertermiei împreună cu datele de t° postoperatorie demonstrează că febra postoperatorie precoce este asociată de o problemă neurocognitivă mai gravă [44], sugerând că evitarea hipertermiei poate fi benefică pentru categoria dată de pacienți.

În perioada postoperatorie este la fel de important de a respecta managementul temperaturii pentru a evita leziunile cerebrale la pacienți după intervențiile chirurgicale.

Grocott și colaboratorii au demonstrat raportul direct între hipertermia postoperatorie și pierderile cognitive până la 6 săptămâni după intervenția chirurgicală [44]. Nu este clar, însă, dacă această hipertermie este direct responsabilă de declinul cognitiv, sau este secundară leziunilor cerebrale în sine, cum ar fi lezarea zonei de termoreglare a hipotalamusului. Toate aceste date necesită a fi luate în considerație în perioada postoperatorie pentru a lua măsuri de prevenire a hipertermiei și tulburărilor cognitive asociate. Astfel nu avem nici o dovadă convingătoare a studiilor clinice despre faptul că hipotermia ușoară în timpul BCP fără arest circulator profund ar avea efect neuroprotector. O posibilă explicație pentru acest lucru este că orice grad de neuro protecție oferit de hipotermie este negat de perioada de reîncălzire care urmează [41]. Acțiunea nefastă a hipertermiei atât intra- cât și postoperatorii, se extinde și asupra altor organe și sisteme, în special a rinichilor [45] – un subiect care trebuie discutat aparte ulterior. Oricum, pentru a avea un consens și o standardizare a condițiilor proprii unui BCP satisfăcător este necesar de a stabili niște reguli tipizate. O recentă (2013) trecere în revistă a literaturii dedicate regimului de temperaturi

de către autorii americani Baker R. et al. [46] aduce în discuție momentele cheie, care ar asigura totuși un rezultat stabil după BCP. Din circa 50 de surse au fost identificate principalele recomandări pentru a menține un regim de temperatură adecvat.

Recomandări bazate pe evidențe (ramân deschise pentru discuții)

1. Recomandare (Nivelul I de evidență [47])

a. temperatura sângelui arterial la ieșirea din oxigenator trebuie interpretată ca surogat pentru monitorizarea temperaturii cerebrale pe parcursul BCP. De aceea este necesară instalarea unui senzor de temperatură calibrat *in-line* pentru oxigenator (grad de recomandare B).

b. Gradientul maximal de răcire și intervalul de răcire pentru perfuzia hipotermică nu ar trebui să depășească niciodată 10°C (grad de recomandare B).

2. Recomandare (Nivel de evidență II):

a. Aplicarea cateterului Swan Ganz sau înregistrarea temperaturii nazofaringiene este rezonabilă pentru perioada de ieșire de la BCP și postoperator precoce (grad de recomandare C).

b. limitarea temperaturii sângelui la ieșire din oxigenator la 37°C este recomandată pentru a evita hipertermia cerebrală (grad de recomandare C).

c. Asigurarea gradientului maximal de încălzire și a ratei de încălzire de la hipotermie să nu depășească 10°C între temperatura de intrare (venoasă) și ieșire (arterială). Acestea sunt recomandate pentru a evita hipertermia cerebrală (grad de recomandare C).

d. Pentru BCP de rutină (hipotermie superficială sau ușoară) pentru a obține temperatura dorită este rezonabil de a menține un gradient de temperatură admisibil dintre sângele venos și arterial de < 4° și t° de ieșire a sângelui arterial < 37°C (grad de recomandare C).

e. Pentru BCP hipotermic (t° arterială < 30°C) pentru a obține t° dorită la ieșire de pe BCP, este benefic de a menține gradientul de 10° C dintre temperatura sângelui la returnul venos și ieșirea sângelui arterial, și t° maximă de ieșire a sângelui de până la < 37°C (grad de recomandare C).

3. Nu sunt recomandări referitoare la o temperatură mai joasă de 37°C la ieșirea din BCP.

a. Problema temperaturii optimale pentru ieșirea de pe CEC într-un nivel de temperatură mai jos (34-35°C) a trezit permanent discuții pro și contra. Nu am găsit nici o recomandare pentru a o folosi ca ghid și, deci, rămâne de studiat în continuare acest aspect.

Concluzii

Importanța de a înregistra și a raporta corect temperatura pe toată durata BCP nu poate fi neglijată. Din păcate, nu sunt multe articole care ar reuși să documenteze și să fixeze strategiile regimului optimal de temperatură pe perioada BCP și postoperator precoce.

Dar practica cotidiană ne obligă să elaborăm un standard de management al temperaturii în BCP pentru a evita complicațiile nedorite pentru sistemul nervos central.

Bibliografie

1. Okita Y., Takamoto S., Ando M., Morota T., Matsu-kawa R., Kawashima Y. Mortality and cerebral outcome in patients who underwent aortic arch operations using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: no relation of early death, stroke, and delirium to the duration of circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:129-138.

2. Reich D.L., Uysal S., Sliwinski M., Ergin M.A., Kahn R.A., Konstadt S.N., McCullough J., Hibbard M.R., Gordon W.A., Griep R.B. Neuropsychologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:156-163.

3. Augoustides J.G., Floyd T.F., McGarvey M.L., Ochroch E.A., Pochettino A., Fulford S., Gambone A.J., Weiner J., Raman S., Savino J.S., Bavaria J.E., Jobs D. R. Major clinical outcomes in adults undergoing thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest: quantification of organ-based perioperative outcome and detection of opportunities for perioperative intervention. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:446-452.

4. Ergin M.A., Galla J.D., Lansman L., Quintana C., Bodian C., Griep R.B. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:788-797; discussion 797-789.

5. Ergin M.A., Uysal S., Reich D.L., Apaydin A., Lansman S.L., McCullough J.N., Griep R.B. Temporary neurological dysfunction after deep hypothermic circulatory arrest: a clinical marker of long-term functional deficit. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1887-1890.

6. Ehrlich M.P., Ergin M.A., McCullough J.N., Lansman S.L., Galla J.D., Bodian C.A., Apaydin A.Z., Griep R.B. Predictors of adverse outcome and transient neurological dysfunction after ascending aorta/hemiarch replacement. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1755-1763.

7. Fleck T.M., Czerny M., Hutschala D., Koinig H., Wolner E., Grabenwoger M. The incidence of transient neurological dysfunction after ascending aortic replacement with circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1198-1202.

8. Reich D.L., Horn L.M., Hossain S., Uysal S. Using jugular bulb oxyhemoglobin saturation to guide onset of deep hypothermic circulatory arrest does not affect post-operative neuropsychological function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:401-406; discussion 406-408.

9. Ehrlich M.P., Schillinger M., Grabenwoger M., Kocher A., Tschernko E.M., Simon P., Bohdjalian A., Wolner E. Predictors of adverse outcome and transient neurological dysfunction following surgical treatment of acute type A dissections. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:I318-323.

10. Michenfelder J., Milde J. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology* 1991;75:130-136.

11. Busto R., Globus M., Dietrich W., Martinez E.,

- Valdes I., Ginsberg M. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989;20:904-910.
12. Bickler P.E., Buck L.T., Hansen B.M. Effects of isoflurane and hypothermia on glutamate receptor-mediated calcium influx in brain slices. *Anesthesiology* 1994;81:1461-1469.
13. Widmann R., Miyazawa T., Hossmann K. Protective effect of hypothermia on hippocampal injury after 30 minutes of forebrain ischemia in rats is mediated by postischemic recovery of protein synthesis. *J Neurochem* 1993;61:200-209.
14. Busto R., Globus M., Neary J., Ginsberg M. Regional alterations of protein kinase C -activity following transient cerebral ischemia: Effects of intras ischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1994;63:1095-1103.
15. Nakashima K., Todd M.M., Warner D.S. The relation between cerebral metabolic rate and ischemic depolarization. A comparison of the effects of hypothermia, pentobarbital, and isoflurane. *Anesthesiology* 1995;82:1199-1208.
16. Globus M., Busto R., Lin B., Schnippering H., Ginsberg M. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: Effects of intras ischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995;65:1250-1256.
17. Kader A., Frazzini V., Baker C., Solomon R., Trifiletti R. Effect of mild hypothermia on nitric oxide synthesis during focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1994;35:272-277.
18. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G., Smith K. -Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
19. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
20. Clifton G.L., Miller E.R., Choi S.C., Levin H.S., McCauley S., Smith K.R., Jr., Muizelaar J.P., Wagner F.C., Jr., Marion D.W., Luerksen T.G., Chesnut R.M., Schwartz M. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-563.
21. Todd M.M., Hindman B.J., Clarke W.R., Torner J.C. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005;352:135-145.
22. Kuniyama T., Grun T., Aicher D., Langer F., Adam O., Wendler O., Saijo Y., Schafers H.J. Hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for neurologic morbidity in aortic surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:712-718.
23. Schepens M.A., Dossche K.M., Morshuis W.J., van den Barselaar P.J., Heijmen R.H., -Vermeulen F.E. The elephant trunk technique: operative results in 100 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:276-281.
24. Bavaria J.E., Pochettino A., Brinster D.R., Gorman R.C., McGarvey M.L., Gorman J.H., Escherich A., Gardner T.J. New paradigms and improved results for the surgical treatment -of acute type A dissection. *Ann Surg* 2001;234:336-342; discussion 342-333.
25. Westaby S., Katsumata T., Vaccari G. Arch and descending aortic aneurysms: influence of perfusion technique on neurological outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:180-185.
26. Di Eusanio M., Di Eusanio G. Cerebral protection during surgery of the thoracic aorta: a review. *Ital Heart J* 2004;5:883-891.
27. Di Eusanio M., Wesselink R.M., Morshuis W.J., Dossche K.M., Schepens M.A. Deep hypothermic circulatory arrest and antegrade selective cerebral perfusion during ascending aorta-hemiarch replacement: a retrospective comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:849-854.
28. Kamiya H., Hagl C., Kropivnitskaya I., Weidemann J., Kallenbach K., Khaladj N., Haverich A., Karck M. Quick proximal arch replacement with moderate hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1055-1058.
29. Zierer A., El-Sayed Ahmad A., Papadopoulos N., Moritz A., Diegeler A., Urbanski P.P. Selective antegrade cerebral perfusion and mild (28 degrees C-30 degrees C) systemic 6hypothermic circulatory arrest for aortic arch replacement: results from 1002 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1042-1049.
30. The Warm Heart Investigators: Randomized trial of normothermic versus hypothermic-coronary bypass surgery. *Lancet* 1994;343:559-563.
31. Gaillard D., Bical O., Paumier D., Trivin F. A review of myocardial normothermia: its theoretical basis and the potential clinical benefits in cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2000;8:198-203.
32. Nicolini F., Beghi C., Muscari C., Agostinelli A., Maria Budillon A., Spaggiari I., Gherli T. Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:986-993.
33. Panos A.L., Deslauriers R., Birnbaum P.L., Salerno T.A. Perspectives on myocardial protection: warm heart surgery. *Perfusion* 1993;8:287-291.
34. Martin T., Craver J., Gott J, Weintraub W, Ramsay J, Mora C, Guyton R. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994;57:298-302.
35. Grigore A.M., Mathew J., Grocott H.P., Reves J.G., Blumenthal J.A., White W.D., Smith P.K., Jones R.H., Kirchner J.L., Mark D.B., Newman M.F. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001;95:1110-1119.
36. Mora C., Henson M., Weintraub W., Murkin J, Martin T. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:514-522.
37. McLean R.F., Wong B.I., Naylor C.D., Snow W.G., Harrington E.M., Gawel M., Fremes S.E. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994;90:250-255.
38. Nathan H.J., Rodriguez R., Wozny D., Dupuis J.Y., Rubens F.D., Bryson G.L., Wells G. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: five-year fol-

low-up of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1206-1211.

39. Cook D.J., Oliver W.C., Jr., Orszulak T.A., Daly R.C. A prospective, randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1020-1029.

40. Stone J.G., Young W.L., Smith C.R., Solomon R.A., Wald A., Ostapkovich N., Shrebnick D.B. Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology* 1995;82:344-351.

41. Grigore A.M., Grocott H.P., Mathew J.P., Phillips-Bute B., Stanley T.O., Butler A., Landolfo K.P., Reves J.G., Blumenthal J.A., Newman M.F. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;94:4-10.

42. Grocott H.P., Newman M.F., Croughwell N.D., White W.D., Lowry E., Reves J.G. Continuous jugular venous versus nasopharyngeal temperature monitoring during hypothermic cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:312-316.

43. Nathan H.J., Wells G.A., Munson J.L., Wozny D. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Circulation* 2001;104:185-91.

44. Grocott H.P., Mackensen G.B., Grigore A.M., Mathew J., Reves J.G., Phillips-Bute B., Smith P.K., Newman M.F. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2002;33:537-541.

45. Newland R., Tully P., Baker R. Hyperthermic perfusion during cardiopulmonary bypass and postoperative temperature are independent predictors of acute kidney injury following cardiac surgery. *Perfusion*. 2013 May;28(3):223-31.

46. Baker R., Engelman R., Likosky D., Grigore A., Dickinson T., Hammon J. Review of Draft Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass Guideline. http://amsect.societyhq.com/meetings/best_practices/2013/syllabus/docs/Ses1%20Baker.pdf

47. P. Burns, MPH, R. Rohrich, M.D., K. Chung. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011 July;128(1):305-310.

CONDUITA GRAVIDELOR CU VICII CARDIACE DOBÂNDITE

**Olga Cuşnir, Anatolie Țîmbalari, Gheorghe Manolache, dr. în med., conf. cerc.,
Departamentul Cardiochirurgie, IMSP Spitalul Clinic Republican,
Chisinau, Republica Moldova**

cusnir.olga@meta.ua tel. mob: 079662018

Rezumat

Valvulopatiile reprezintă una din multiplele boli cardiovasculare, care afectează un număr mare de gravide, necesită proceduri standartizate de diagnostic și conduita terapeutică de durată. Aproximativ 0, 4-4% din totalitatea sarcinilor sunt complicate de patologia cardiacă, care constituie cauza mortalității materne în mai mult de 1/3 din cazuri, 20% din sarcini cu patologia valvulară fiind însoțite de complicații fetale. Chirurgia neonatală actuală permite supraviețuirea pâna la vârsta adultă a fetițelor cu malformații congenitale, ele fiind mai numeroase decât cele cu boala cardiacă reumaticală 75% versus 25%. Raritatea afectării reumatismale cardiace poate fi o cauză a omiterii diagnosticării ei, dispneea fiind atribuită în mod eronat sarcinii, astmului și, nu a stenozei mitrale sau hipertensiunii pulmonare. Valvulopatiile sunt frecvent diagnosticate în sarcină, atunci când solicitarea cardiacă le declanșează simptomatologia. Tahicardizarea excesivă reprezintă expresia eșecului adaptativ cardiac la condiții gestaționale, demască o discrepanță între condițiile hemodinamice necesare unei sarcini fiziologice și cele pe care le poate oferi cordul patologic. Managementul sarcinii când gravida este protezată cu o valvă mecanică este destul de controversat și nu există încă niciun consens universal. Strategia tratamentului anticoagulant se alege în timpul sarcinii, existând un risc crescut de complicații atât la mamă, cât și la făt: avort, hemoragii placentare, tromboze valvulare. Terapia optimă se consideră aceea, care asigură efectul anticoagulant adecvat și rata complicațiilor hemoragice minimă.

Cuvinte-cheie: sarcina, valvulopatii cardiace, proteze valvulare

Summary. The conduct of pregnant women with acquired heart defects

Valvulopathies represent one of the multiple cardiovascular diseases, which affect a large number of pregnant women that necessitate standard diagnostic procedures and a specific long-term follow-up. Approximately 0. 4-4% of the total pregnancies are complicated by cardiac pathology, that causes maternal mortality rate in more than 1/3 of cases, 20% of pregnancies with valvular disease are accompanied with foetal complications. Current neonatal surgery allows the survival of the girls with congenital cardiac malformations till adulthood which are more numerous than those with rheumatic heart disease 75% versus 25% of the cases. Low incidence of rheumatic heart disease can be a cause of diagnosis failure,

dyspnea being wrongly attributed to pregnancy, asthma, but not due to mitral stenosis or pulmonary hypertension. Valvulopathies are frequently diagnosed during pregnancy, when cardiac overload causes the symptoms. Excessive tachycardia is an expression of adaptive cardiac failure to the gestational conditions, exposes a discrepancy between hemodynamic conditions necessary in physiologic pregnancy and those that are due to diseased heart. Management of pregnancy when pregnant is a mechanical valve prosthesis is quite controversial and there is still no consensus universal. Strategies choose anticoagulant during pregnancy, there is an increased risk of complications as both mother and fetus: abortion, placental hemorrhage, thrombosis is considered optimal valvular. Therapy therefore ensuring adequate anticoagulation and bleeding complications minimum rate.

Key words: pregnancy, valvular pathology, artificial heart valves

Резюме. Ведение беременных женщин с приобретенными пороками сердца

Пороки сердца являются одной из многочисленных сердечно-сосудистых заболеваний большого количества беременных женщин которые требуют унификации диагностических процедур и длительного специфического лечения. От 0, 4 до 4% беременностей осложняются сердечной патологией, которая является причиной материнской смертности в более чем 1/3 случаев, 20% беременностей с клапанной патологией сопровождаются осложнениями у плода. Девочки с врожденными пороками развития сердца, достигших детородного возраста, являются более многочисленными, чем те, с ревматической болезни сердца -75% по сравнению с 25%. Относительно редкое ревматическое поражение сердца у беременных может служить причиной диагностических ошибок. Отдыхку относят к беременности или бронхиальной астме, а не к симптомам митрального стеноза или лёгочной гипертензии. Ведение беременности у женщин с механическим протезами клапана является дискутабельным. Тактика антикоагулянтной терапии устанавливается во время беременности. Существует повышенный риск осложнений как для матери так и для плода: аборт, плацентарное кровоизлияния, тромбоз клапанов. Терапия является оптимальной если достигается адекватный антикоагулянтный эффект при минимальных геморрагических осложнениях.

Ключевые слова: беременность. Пороки сердца. Искусственные клапаны сердца

Aproximativ 0, 4-4% din totalitatea sarcinilor sunt complicate de patologia cardiacă, care constituie cauza mortalității materne în mai mult de 1/3 din cazuri, 20% din sarcini cu patologia valvulară fiind însoțite de complicații fetale.

În sarcină, organismul femeii suferă o serie de modificări hemodinamice fiziologice: creșterea volumiei cu 50%; scăderea rezistenței vasculare sistemice cu 21% și a rezistenței vasculare pulmonare cu 34%; scăderea TA sistolice cu 15 mm/Hg și a TA diastolice; creșterea frecvenței contracțiilor cardiace în repaos cu 10-20 bătăi pe min, rezultând o creștere de 30-50% a debitului cardiac în special prin creșterea volum bătăie pâna la 34 de săptămâni de amenoree [1].

Travaliul și nașterea cresc suplimentar debitul cardiac și TA, mai ales concomitent contracțiilor uterine, cu creșterea consecutivă a consumului de oxigen. După naștere, compresiunea venei cave inferioare este îndepărtată, cu creșterea întoarcerii venoase, ceea ce duce la augmentarea debitului cardiac și la suprasolicitarea cardiacă.

Presarcina și debitul cardiac în postpartum precoce sunt crescute prin sângele adus în circulație de contracții uterine, expunând lăuzele cu valvulopatii la riscul de edem pulmonar acut.

Diagnosticul patologiei cardiace în sarcină este dificil, luând în considerație că în multe cazuri, în ab-

sența patologiei pot fi prezente: dispneia, scăderea toleranței la efort fizic, amețeli, edeme periferice. Însă apariția unor simptome poate pleda pentru patologia cardiacă: accesele nocturne de sufocare, dureri precordiale, tuse nocturnă, apariția unor sufluri cardiace noi, ralurilor pulmonare, hepatomegaliei.

Cel mai important factor ce influențează rezultatul final al sarcinii, este clasa funcțională a insuficienței cardiace a pacientei. Mortalitatea maternă a paciențelor cu clasa funcțională I-II (NYHA) este mai mică de 1%, în timp ce riscul de deces în cazul clasei funcționale III-IV crește până la 5-15%. În timpul perioadei de sarcină gradul insuficienței cardiace în mediu va crește cu o singură clasă funcțională, deși, aceste schimbări sunt strict individuale. În studiul [22] cu 64 de gravide cu patologia valvulară, la 26% de paciente s-a determinat agravarea insuficienței cardiace cu o clasă funcțională. De cele mai dese ori, aceasta se întâmplă în al II-lea trimestru. Într-un alt studiu [20], unde au fost monitorizate paciente cu stenoză mitrală, în cazul formelor ușoare și moderate, s-a constatat o deteriorare nesemnificativă a tabloului clinic. La toate pacientele cu stenoză mitrală severă, insuficiența cardiacă a crescut cu 1-2 clase funcționale. În studiu retrospectiv (Otto. J) care a inclus 486 de gravide cu boala reumatică a cordului, 113(22, 6%) paciente prezentau insuficiență cardiacă III-IV(NYHA). În total au fost înregistrate 10 (2,1) decesuri materne, din care

8 paciente aveau din start III-IV (NYHA). Într-un alt studiu (21) cu un grup eterogen de femei gravide cu vicii cardiace dobândite (25%) și vicii cardiace congenitale (75%), cel mai important predictor de morbiditate și mortalitate a fost prezența disfuncției ventricolului stâng (FE<40%). Pe lângă aceasta, la factorii de risc importanți s-au atribuit evenimente cardiace ischemice anterioare, aritmiile (care necesitau tratament), NYHA III-IV sau cianoza, boala obstructivă a inimii stângi (aria orificiului aortal<1,5 cm², aria orificiului mitral<2 cm²), obstrucția tractului de ejecție a ventricolului stâng cu gradient>30 mm/Hg. Posibilitățile complicațiilor cardiovasculare la gravide fără factori de risc a fost 4%, cu un factor de risc-27%, și 62% cu 2 sau mai mulți factori de risc.

Gradul de risc al gravidelor valvulopate se apreciază după următoarele criterii:

1. *Criterii de risc scăzut: - asimptomatice-pauci-simptomatice:*

-clasa NYHA I-II (funcție ventriculară bună, fără compromitere hemodinamică);

-fără stenoză mitrală, stenoză de arteră pulmonară, sau stenoza severă de valvă aortică;

-fara hipertensiune pulmonară;

-nu necesită anticoagulare.

2. *Criterii de risc crescut: -absența criteriilor de încadrare în risc scăzut:*

-clasa NYHA III-IV indiferent de cauză (fără rezerva cardiovasculară) sau NYHA II la stenoza valvulară mitrală.

Insuficiența cardiacă clasa II-IV (NYHA) și obstrucția inimii stângi sunt predictor ai complicațiilor neonatale : naștere prematură, sindrom de detresă respiratorie și deces [2,3,4,5,6].

Cardiologii practică medicina pe baza evidențelor obținute din studii randomizate, dar în ceea ce privește managementul sarcinii, nu există astfel de dovezi. Atât medicii, cât și pacientele sunt probabil rezervați în a participa la astfel de studii și selectarea unui număr adecvat de paciente e dificilă. Medicamentele care sunt prescrise în sarcină au intrat în practică curentă fără studii clinice și continuă să fie utilizate atâta timp, cât nu apar efectele adverse. Anticoagulantele orale se utilizează la gravide cu proteze valvulare și sunt o excepție pentru că nu există o alternativă eficientă.

Stenoza mitrală

Stenoza mitrală este cea mai frecventă afectare a valvei mitrale la gravide (aproape întotdeauna de natură reumatismală) [9,10]. Mortalitatea gravidelor cu stenoza mitrală asimptomatică este mai mică de 1%. În stenoza mitrală severă, acest indicator crește până la 5%. Riscul decesului fetal crește în dependență de agravarea insuficienței cardiace, în clasa funcțională IV (NYHA) ajungând până la 30%. Stenoza mitrală

severă în 80% din cazuri este asociată cu complicații din partea gravidei (edem pulmonar, astm cardiac) sau a fătului (detresa respiratorie, nașterea prematură, decesul fătului).

Echo-CG și ECG susțin diagnosticul clinic de stenoză mitrală (facies mitralis, zgomotul I întărit, clacment de deschidere a valvei mitrale, suflul diastolic apexian), permit evaluarea gradului stenozei mitrale, a consecințelor acesteia: dilatarea atriului stâng, hipertensiune pulmonară, suprasolicitare de presiune a ventricolului drept, decompensarea ventricolului drept.

Prezintă risc crescut în special forma severă de stenoză mitrală, cu aria orificiului <1,5 cm². Faptul că în sarcină crește presiunea în atriul stâng și gradientul transmitral, în trimestrul II-III poate determina complicații ca edem pulmonar, aritmii, insuficiență cardiacă, hipotrofie fetală. Din aceste motive, se recomandă monitorizare atentă și evaluarea Echo CG a gradientului mediu transmitral, a presiunii pulmonare în luna a III-a de amenoree, luna a V-a, apoi lunar.

Gravidele cu stenoză mitrală trebuie să respecte următoarele principii: limitarea activității fizice până la repaos la pat, limitarea aportului de sare, limitarea aportului de lichide, oxigenoterapie. Tratamentul gravidei cu stenoza mitrală include: betablocantele selective, dacă presiunea în artera pulmonară>50 mm/Hg, iar pacienta este simptomatică și diuretică, dacă persistă semne de stază pulmonară.

Betablocantele selective au interacțiune redusă cu contractilitatea uterină și previn sau tratează tahicardia pentru optimizarea umplerii diastolice [8]. Doza crescută de betablocante este frecvent necesară la sfârșitul sarcinii. Diureticele trebuie utilizate judicios pentru diminuarea stazei venoase sistemice și pulmonare cu grijă de a evita hipotensiunea și tahicardia, precum și perfuzia uteroplacentară [8,16]. Medicul cardiolog trebuie să indice heparinoterapia: în timpul repaosului la pat, aritmii supraadăugate, atriul stâng dilatat. Tratament medical ineficient (persistența hipertensiunii pulmonare, insuficienței cardiace III-IV (NYHA)) impune o conduită chirurgicală, din cauza prezentei riscului crescut de edem pulmonar acut cu risc vital maternofetal intra sau postpartum [7,8], situații în care se practică valvuloplastie percutană mitrală cu balon sau comisurotomie închisă. Se recomandă ca medicul cardiolog să utilizeze Echo CG pentru aprecierea probabilității succesului operației corectoare a stenozei mitrale. Se poate aplica scorul Wilkins bazat pe flexibilitatea valvelor, fuziunilor subvalvulare și calcificarea cordajelor [3,11,12].

Valvuloplastia percutană cu balon e sigură pentru gravide cu risc minim de tamponadă cardiacă sau de embolie pulmonară. Constă în introducerea unui ca-

teter cu un balon până la nivelul valvei mitrale prin vena femorală-vena cavă inferioară-atriul drept-sept interatrial-atriul stâng-valva mitrală. Prin umflarea balonului la nivelul valvei mitrale stenozante se dilată orificiul stenozat. Dilatarea se obține până la 80% din stenozele mitrale care au scor echografic mai mic de 8. Aplicată la peste 200 de pacienți cu rezultate bune hemodinamice a înlocuit chirurgia valvei mitrale [26], permite îmbunătățirea stării generale, funcției cardiace, riscul de deces fetal în uter fiind 2-12%. Permite continuarea sarcinii până la nașterea vaginală a unui nou-născut sănătos [7,17,18]. Contraindicații: recurgitare mitrală moderat-severa, calcificarea valvei mitrale, tromb în atriu stâng. Complicațiile tehnicii sunt: insuficiența de valve mitrală, defect septalatrial restant punționării septului interatrial, embolii periferice printr-un fragment de thrombusatrial imobilizat de cateter. Pacientele fără calcificări, fără deformații subvalvulare sunt cele mai indicate pentru această procedură.

Comisurotomie mitrală închisă prezintă riscul mortalității materne -1,7%, și, riscul mortalității fetale 5%. Se practică toracotomia și se introduce un dejet, de obicei dejetul arătător prin urechiușa stângă până la orificiul mitral, se încearcă ruperea comisurilor sudate sau cu ajutorul unui dilatator transventricular. Tactica e bună pentru bolnave cu scor echografic mai mic de 8, fără trombi în atriu stâng. Valvulotomie pe cord închis în scop profilactic e contraindicată la gravide cu stenoza mitrală severă, fără hipertensiune pulmonară cu toleranța funcțională bună.

Comisurotomie mitrală pe cord deschis se face după oprirea cardiacă și by-pass cardiopulmonar. Se deschide atriu, se curăță de trombi, se incizează valvele sudate și se fac separări de cordaje fuzionate, se debridează valvele de calciu și se fac eventualele corecții ale insuficienței mitrale.

Înlocuirea valvulară cu proteza biologică sau mecanică în timpul sarcinii în condiții de circulație extracorporală, prezintă riscul de moarte fetală -20%. Chirurgia pe cord deschis în sarcină trebuie efectuată doar când e risc vital matern cu condiția extragerii unui făt viabil în prealabil. Chiar în condiții ideale, incluzând tehnicile de by-pass cardiopulmonar care permit debite mari, există incidență mare de suferință fetală, pierderi de sarcină [8,14,15].

Stenoza aortică

La gravide stenoza aortică este mai rară decât stenoza mitrală, fiind congenitală sau de natură reumatică (caz în care se poate asocia cu alte valvulopatii). Simptomatologia și semiologia stenozei aortice depind de gradul ei. Medicul cardiolog trebuie să indice evaluarea severității afectării valvulare cu ajutorul Echo CG și ECG. Echo CG e necesară pentru

confirmarea stenozei aortice, evaluarea mecanismului acesteia, aprecierea severității stenozei și a consecințelor acestei patologii (dimensiunile și funcția ventricolului stâng), diagnosticul altor valvulopatii asociate, evaluarea posibilităților terapeutice (valvulotomia cu balon) sau chirurgicale (înlocuirea valvulară cu proteză). E necesar de apreciat severitatea stenozei aortice la gravide, ținând cont că determinarea ariei valvulare este un criteriu orientativ mai bun decât gradientul de presiune transvalvular, deoarece la gravide circulația hiperdinamică poate duce la supraestimarea acestuia.

Medicul cardiolog trebuie să evalueze criteriile de probabilitate a toleranței sarcinii la gravide cu stenoza aortică:

- ECG în repaos normal, fără subdenivelarea segmentului ST;
- ECG de efort normal, creșterea concordantă a tensiunii arteriale și alurii ventriculare, fără modificări ST;
- Funcție bună a ventricolului stâng;
- Echo CG Doplerpregestațional a valvei aortice (gradient presional de vârf < 80 mm/Hg, gradient presional mediu < 60 mm/Hg).

Gravidele cu stenoza aortică moderată ușoară sau moderată asimptomatică anterior sarcinii, de obicei tolerează bine sarcina. Pacientele cu stenoza aortică severă (aria orificiului < 1 cm², gradientul mediu transvalvular peste 40 mm/Hg, viteza getului peste 4 m/s, simptomatică, de obicei, prezintă agravarea ei în timpul sarcinii. Este prezent riscul de insuficiență acută a ventricolului stâng, dacă aria valvulară < 0,5 cm² și gradientul de presiune mediu transvalvular > 50 mm/Hg [5]. Valva aortică bicuspidă prezintă riscul de disecție de aortă.

Medicul cardiolog trebuie să utilizeze beta-blocantele în sarcina în caz de stenoza aortică severă asimptomatică (se permite umplerea coronariană). Se asociază repaos la pat și oxigenoterapia. Se evită administrarea diureticelor în absența stenozei aortice severe cu scopul prevenirii accentuării hipotensiunii și tahicardiei materne. Se poate utiliza digoxina la pacienți cu fracție de ejeecție redusă.

E necesar să se respecte indicațiile de corecție prenatală a stenozei aortice:

- gravidele cu stenoza severă, simptomatică;
- gravidele cu clasa III-IV (NYHA).

Datorită riscurilor vitale materne și/sau fetale [7] pe care le presupune intervenția chirurgicală de corecție a viciului cardiac, se recomandă valvuloplastia percutană cu balon a valvei aortice preconcepțional la pacienți cu aria valvulară < 1 cm².

Se indică tratament chirurgical în sarcină la gravide cu stenoza aortică:

- dacă tratamentul medicamentos e ineficient;

- de urgență la gravide în stare critică.

Valvuloplastia percutană cu balon e de preferat când se poate efectua, dar și ea e riscantă în timpul sarcinii [7,8]. Indicațiile procedurii: stenoza aortică simptomatică severă cu condiția ca valva aortică să fie pliabilă. Contraindicații la efectuarea intervenției: valva aortică calcificată, recurgitare de valvă aortică severă. Se recomandă medicului cardiolog intervenționist să aleagă momentul intervenției în trimestrul II de sarcină. E moment optim deoarece embriogeneza este finalizată și se evită acțiunea negativă a substanțelor ionice de contrast folosite, pe tiroida fătului în trimestrul III. Doza de radiație pe abdomenul matern-0, 06-0, 2 rad [3]. Deasemenea, există o asocieră între valva aortică bicuspidă și dilatarea rădăcinii aortei, cu risc de disecție spontană de aortă, uzual întâlnită în trimestrul III, mai ales, dacă mai coexistă o coarctare de aortă [8,19].

Se indică by-pass cardiopulmonar în stenoza aortică simptomatică severă ca alternativă la valvuloplastie percutană cu balon cu condiția extragerii prin operația cezariană a unui făt viabil.

Medicii trebuie să încerce să mențină sarcina până la viabilitatea fetală. Pentru diminuarea mortalității fetale, se recomandă ca momentul intervenției să fie ales după practicarea operației cezariene electivă premature.

Medicul chirurg cardiovascular trebuie să practice chirurgia pe cord deschis în sarcină doar dacă există risc vital matern, cu condiția extragerii unui făt viabil. Riscul mortalității operatorii materne este de 11% [7,13] și riscul pierderii fetale e de 30% [13].

Se recomandă de utilizat protezele biologice, pentru evitarea anticoagularii de durată și, deși se pot deteriora accelerat în sarcină, ele nu expun la risc de eșec sau reintervenție [8,13]. Se pot utiliza și valvele mecanice aortice. Ele sunt mai trainice dar impun anticoagulare postoperatorie, ceea ce poate complica sarcina prezentă sau viitoare.

Insuficiențe valvulare (mitrală și aortică)

Recurgitarea mitrală și aortică severă la gravidele tinere sunt frecvent de natură reumatică sau congenitală, mai rar de geneză degenerativă. Gravidele cu astfel de viciu cardiac de obicei tolerează bine sarcina chiar și la recurgitări valvulare severe. Creșterea volumului și a debitului cardiac duc la creșterea supra-sarcinii de volum afectând recurgitarea mitrală, dar fracția de recurgitare este compensată parțial de scăderea rezistenței vasculare periferice [3]. În recurgitarea aortică scurtarea diastolei consecutiv tahicardiei conduce la scăderea volumului recurgitant.

Medicul cardiolog trebuie să asigure scăderea

postsarcinii la gravide cu recurgitări valvulare dobândite prin tratament cu vasodilatatoare și diuretice [8], în cazul dezvoltării insuficienței cardiace congestive, mai ales, în trimestrul III de sarcină. Diureticele se indică chiar dacă tensiunea arterială este mai mică în aceste situații [7]. Vasodilatatoarele nu trebuie administrate la valori normale sau scăzute ale tensiunii arteriale [8]. Se recomandă de utilizat în scop vasodilatator doar a dihidropiridinelor și nitraților.

Dihidropiridinele-vasodilatatoare arteriale periferice, care reduc volumul și masa ventricolului stâng, cu creșterea fracției de ejeție. Nitrații sunt permisi în trimestrul I și II de sarcină [7].

Nu se utilizează în scop vasodilatator în cazul dezvoltării insuficienței cardiace congestive la gravide cu recurgitări valvulare dobândite:

- nitrați în trimestrul III de sarcină;
- inhibitorii de enzimă de conversie;
- antagonștii receptorilor de angiotenzina II;
- hidralazină.

E necesar de indicat digoxina când funcția sistolică a gravidei cu recurgitare mitrală este alterată.

În cazul recurgitării valvulare dobândite, tratamentul chirurgical valvular în sarcină se indică doar în cazul insuficienței cardiace congestive refractare medicației administrate, când interesul matern primează deși, chirurgia valvulară crește riscul fetal. Insuficiența aortică acută severă este un eveniment destul de rar întâlnit, considerate urgent chirurgicală, deoarece există riscul de edem pulmonar acut și a socului cardiogen. În insuficiența cardiacă refractară, păstrarea valvei aortice e rar posibilă, excepție fiind sindromul Marfan.

Sarcina și protezele valvulare

Conduita sarcinii la pacientele protezate valvular, rămâne una din cele mai dificile probleme pentru medici cardiologi și obstetricieni, ginecologi în toată lumea. Conform datelor statistice mondiale, indicatorul mortalității materne la acest grup de paciente este de 2,9%, dar frecvența hemoragiilor masive în timpul nașterii constituie 2,5% [23]. În 20% din cazuri, sarcina la gravide cu proteze valvulare este însoțită de complicații fetale [24].

Complicațiile trombotice reprezintă cauza principală de deces la pacientele cu proteze valvulare.

Managementul sarcinii când gravida este protezată cu o valvă mecanică, este destul de controversat și nu există încă niciun consens universal. Strategia tratamentului anticoagulant se alege în timpul sarcinii, existând un risc crescut de complicații atât la mamă, cât și la făt: avort, hemoragii placentare, tromboze valvulare. Terapia optimă se consideră aceea, care

asigură efectul anticoagulant adecvat și rata complicațiilor hemoragice minimă. Cea mai mică incidență a complicațiilor tromboembolice și hemoragice se atestă la un INR de la 2,2 până la 3,5 [25]. La pacienții cu proteze valvulare mecanice, INR trebuie menținut la valori 2,5-3,5. În cazul protezelor biologice INR țintă este 2,0-3,0.

Heparina nefracționată se administrează, de obicei, subcutanat și intravenos începând din primul trimestru de sarcină, de îndată ce a fost confirmată sarcina, pentru a minimaliza astfel expunerea fătului la warfarină. Se continuă administrarea sa până în săptămânile 13-14 de sarcină, când se termină practic perioada de embriogeneză și, poate fi începută administrarea de warfarină. Unii medici continuă administrarea de heparină toată sarcina pentru a evita orice expunere a fătului la warfarină, dar s-a demonstrat faptul ca tratamentul cu heparină este mai deficitar din punct de vedere al anticoagularii în timpul sarcinii. Conform unui studiu retrospectiv european, care a comparat diferite strategii de anticoagulare, s-a observat că cele mai multe complicații materne (tromboze valvulare, accidente vasculare, decesul) se produc în timpul administrării heparinei [26]. Cel mai frecvent se complică protezele mecanice în poziție mitrală [27]. Deasemenea, riscurile de osteoporoză sau trombocitopenie induse de utilizarea prelungită a heparinei duc la rezervarea acestui mod de anticoagulare strict pe perioade de timp bine delimitate.

Heparinele cu greutate moleculară joasă (HMMG) reprezintă o alternativă atractivă la heparina nefracționată, pentru că este mai ușor de utilizat și are o bioavailabilitate superioară. Decesele raportate în timpul administrării acestora s-au datorat de obicei trombozelor valvulare. Administrarea sa trebuie monitorizată atent prin măsurarea factorului antiXa. Este recomandată administrarea subcutanată la fiecare 12 ore, iar doza ajustată, astfel încât nivelul de antiXa la 4 ore de la injectare să fie la aproximativ 1,0-1,2 unit la ml, măsurarea sa fie efectuată săptămânal [28]. Adăugarea unei doze mici de aspirină 76-162 mg pe zi, este, deasemenea recomandată.

Tratamentul trebuie oprit cel puțin cu 24 de ore înainte de naștere, dacă se va folosi și anestezia epidurală, deoarece există riscul de formare a hematamelor spinale. În toate tipurile de startegii, anticoagulatele ar trebui reluate cât mai repede după naștere.

Expunerea fetală la warfarină în primul trimestru de sarcină poate fi asociată cu un risc crescut de embriopatii. În formele ușoare poate să apară doar condrodizplazia punctată, dar situațiile mai severe se manifestă prin mai multe semne: nas hipoplazic,

atrofie optică, leucom corneal, retard mental, palatal dur despicat, hipoplazia VS, polidactelie, un singur rinichi. Riscul raportat de embriopatii fetale este în medie de 6%. Acest risc este redus dacă se începe cu administrare de heparină înainte de 6 săptămâni de sarcină, dar dezavantajul constă în creșterea riscului de tromboze valvulare materne. Warfarina determină și un risc crescut de avorturi spontane.

Riscul de embriopatii poate fi dependent de doza preparatului administrat. Un studiu efectuat de Vitalie și colab. a arătat că acest risc este foarte scăzut dacă doza de warfarină este mai mică de 5 mg [29]. Astfel, tratamentul anticoagulant la gravide este individualizat. Pentru pacientele cu generații mai vechi de proteze valvulare, mai ales, dacă sunt în fibrilație atrială, cea mai sigură abordare este administrarea de warfarină pentru primele 34-35 de săptămâni de sarcină (mai ales, dacă doza este sub 5 mg). Pentru pacientele cu risc mai scăzut, terapia cu heparină poate fi selectată de îndată ce este confirmată sarcina, warfarina administrându-se de la 13-14 săptămâni, iar heparina reîncepută la aproximativ 35 de săptămâni.

Concluzii: Viciile cardiace la femeile gravide nu sunt totalmente situații cu pericol pentru viață. Cunoașterea evoluției și pronosticului patologiei e importantă în selectarea tacticii de tratament. Colaborarea medicilor (cardiologi, obstetricieni, anesteziologi) e indispensabilă pentru obținerea rezultatului optimal al sarcinii-sănătatea mamei și a copilului.

Pacientele cu proteze valvulare prezintă un grup de risc înalt pentru dezvoltarea complicațiilor tromboembolice și hemoragice în timpul sarcinii. Tratamentul anticoagulant la gravide este individualizat. Terapia optimă se consideră aceea, care asigură efectul anticoagulant adecvat și rata complicațiilor hemoragice minimală.

Bibliografie

1. Hunter S., Robson S. C. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68 (6): 540-3.
2. European Society of Cardiology. ghid de evaluare și tratament al bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate; *European Heart Journal* (2003), 24: 761-781, traducere în Revistă română de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005.
3. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (endorsements pending).
4. Elkayam U., Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 223-30.

5. Elkayam U., Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part II: prosthetic valves. *J Am CollCardiol* 2005; 46: 403-10.
6. Chow W. H., Chow T. C., Wat M. S., Cheung K. L. Percutaneous balloon mitral valvotomy in pregnancy using the Inoue ballooncatheter. *Cardiology* 1992; 81: 182-5.
7. European Society of Cardiology. Ghid de evaluare-sitratament al bolilorcardiovasculareîntimpulstării de graviditate; *European Heart Journal* (2003), 24: 761-781, tradusânRevistaromână de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005.
8. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the AmericanCollegeofCardiology/AmericanHeartAssociation Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (endorsements pending).
9. Gorlin R. The mechanism of the signs and symptoms of mitral valve disease. *Br Heart J* 1954; 16: 375-80.
10. Wood P. An appreciation of mitral stenosis, II: investigations and results. *Br Med J* 1954; 4871: 1113-24.
27. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomyandthe new demographics of mitral stenosis. *JAMA* 1993; 270: 1731-6.
11. Wilkins G. T., Weyman A. E., Abascal V. M., Block P. C., Palacios I. F. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988; 60: 299-308.
12. Lung B., Cormier B., Ducimetiere P, et al. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. *J Am CollCardiol* 1996; 27: 407-14.
13. Weiss B. M., von Segesser L. K., Alon E., Seifert B., Turina M. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984 - 1996. *Am J ObstetGynecol* 1998; 179: 1643-53.
14. Desai D. K., Adanlawo M., Naidoo D. P., Moodley J., Kleinschmidt I. Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. *Br J ObstetGynecol* 2000; 107: 953-8.
15. Bryg R. J., Gordon P. R., Kudesia V. S. et al. Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 384-6.
16. Al Kasab S. M., Sabag T., Al Zaibag M. et al. Beta-adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. *Am J ObstetGynecol* 1990; 163: 37-40.
17. Levy D. L., Warriner R. A., Burgess G. E. Fetal response to cardiopulmonary bypass. *ObstetGynecol* 1980; 56: 112-5.
18. Lamb M. P., Ross K., Johnstone A. M. et al. Fetal heart monitoring during open heart surgery. Two case reports. *Br J ObstetGynecol* 1981; 88: 669-74.
19. O'Keefe J. H. Jr., Shub C., Rettke S. R. Risk of noncardiac surgical procedures in patients with aortic stenosis. *Mayo ClinProc* 1989; 64: 400-5.
20. Teerlink J. R., Foster E. Valvular heart disease in pregnancy. A contemporary perspective // *Cardiol. Clin.* - 1998. - Vol. 16 (3). - P. 573-598.
21. Siu S. C., Sermer M., Harrison D. A. et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 2789-2794.
22. Hameed A., Karaapl I. S., Tummala P. P. et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37 (3). - P. 893-899.
23. Chan W. S., Anand S., Ginsberg J. S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160, No. 2. -P. 191-196.
24. Spandorfer J., Konkle B., Merli G. J. Management and prevention of thrombosis in primary care. - New York: Arnold, 2001. -349 p.
25. Siu S. C., Sermer M., Colman J. M., et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104, No. 5, No. 31. - P. 515-521.
26. Sbarouni E., Oakley C. M. - Outcome of pregnancy în women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71: 196.
27. Elkayam U., Bitar F. - Valvular heart disease and pregnancy: Part ÎI: Prosthetic valves. *J Am CollCardiol* 2005; 46: 403.
28. Bates S. M., Greer I. A., Hirsh J., Ginsberg J. S. - Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S.
29. Vitale N., De Feo M., De Santo L. S., et al. - Dose-dependent fetal complications of warfarin în pregnant women with mechanical heart valves (see comment). *J Am CollCardiol* 1999; 33: 1637.

SINDROMUL DE DISFUNCȚIE MULTIPLĂ DE ORGANE (MODS) LA COPII DUPĂ CHIRURGIA CARDIACĂ

Alexandru Botizatu^{1,2}, asist. univ., doctorand,

¹USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie N2,

²IMȘP Spitalul Clinic Republican

alexandru.botizatu@usmf.md, tel. 069979555

Rezumat

MODS se caracterizează prin apariția disfuncției unui sau mai multor organe, potențial reversibilă la pacientul în stare critică cu risc major pentru viață care poate evolua în cascadă sau paralel. Baza patofiziologică a MODS la pacientul cardiocirurgical este sindromul inflamator sistemic (SIRS). Evidențierea MODS ca sindrom la copii e destinată pentru a atenționa că schimbarea funcției diferitor sisteme în intervențiile cardiocirurgicale au mecanism patogenetic comun.

Summary. MODS in children after cardiac surgery

MODS is characterized by the occurrence of one or more organ dysfunction, potentially reversible patient in critical condition with serious risk to life that can evolve in cascade or parallel. Pathophysiological basis of MODS in patients cardiocirurgical systemic inflammatory syndrome (SIRS). Highlighting MODS like syndrome in children is intended to alert the change function cardiocirurgical different systems interventions have common pathogenetic mechanism.

Резюме. СПОД у детей после кардиохирургического вмешательства

СПОД характеризуется проявлением дисфункции одного или более количеств органов, потенциально обратимы у пациента в критическом состоянии с большим риском для жизни что может развиваться в каскаде или одновременно. Патологическая основа в СПОД у кардиохирургического пациента является системный воспалительный синдром (СВСР). Проявление СПОД как синдром у детей предназначен для предупреждения того что изменение функции различных систем организма в кардиохирургических вмешательствах имеют общий патогенетический механизм.

Actualitatea temei

Odată cu dezvoltarea cardiocirurgiei cu aplicarea circulației extracorporeale (CEC) a devenit evident că prezintă un factor de risc aparte după gravitatea complicațiilor cu disfuncții poliorganice și sistemice intra și postoperator.

În calitate de explicație se utiliza termenul „sindrom de reperfuzie”.

Pe măsura acumulării informației despre mecanismul dezvoltării acestuia s-a ajuns la concluzia că este unul din variante particulare a sindromului de disfuncție poliorganică (MODS).

Chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală este asociată cu răspunsul inflamator sistemic ce poate evolua până la sindromul de disfuncție multiplă de organ (MODS) și deces. Copii au un risc crescut de a dezvolta MODS, datorită particularităților legate de CEC precum și imaturității sistemelor de organe.

Obiectivele lucrării

Aprecierea ponderii MODS la copii după chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală, precum și a particularităților insuficiențelor de organ.

Materiale și metode

Lucrarea se bazează pe un studiu retrospectiv-observațional efectuat în clinica ATI din cadrul IMȘP Spitalul Clinic Republican în perioada 2011-2013.

În studiu au fost incluși 16 pacienți dintr-un lot de 421 copii supuși intervențiilor chirurgicale pe cord în condiții de Circulație ExtraCorporeală (CEC), care au întrunit toate criteriile de includere în categoria pacienților cu MODS acceptate la conferința internațională pediatrică de consens în 2005 de către Societatea Medicală de Terapie Intensivă și Federația Mondială Pediatrică de Terapie Intensivă.

Criteriile de includere au fost următoarele:

Sistemul respirator:

- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ în absența cianozei de genезă cardiacă sau afecțiune pulmonară preexistentă sau
- $\text{PaCO}_2 > 65$ mmHg sau 20 mm Hg peste valoarea inițială a PaCO_2 sau
- Neceșitatea de $\text{FIO}_2 > 50\%$ pentru menținerea saturației $> 92\%$

Sistemul Nervos

- Scorul Glasgow < 11 sau
- Schimbare acută în statusul mental, cu o scădere în Scorul Glasgow > 3 puncte de la valoarea inițială

Sistemul hemostazic

- trombocitele $< 80,000/\text{mm}^3$ sau o scădere cu 50% din cea mai înaltă valoare înregistrată din ultimele 3 zile (pentru patologia cronică hematologică/oncologică) sau

- INR >2

Sistemul renal

- Creatinina serică >2 ori peste limita normală de vârstă

Sistemul hepatic

- Bilirubina totală >4 mg/dL (nu se aplică pentru nou-născuți) sau
- ALT de 2 ori crescut peste limita normală de vârstă.

Toți pacienții au fost supuși monitoringului complex:

1. Tenșiunea arterială sistolică (TAs).
2. Tenșiunea arterială medie (TAm).
3. Tenșiunea arterială diastolică (TAd).
4. ECG (o derivată standart + V5).
5. Pulsoximetria.
6. Capnografia.
7. Termometria centrală, periferică.
8. Diureza orară.
9. Tenșiunea arterială invaziv.
10. Preșiunea venoasă central invaziv (PVC).
11. La pacienții cu EUROscor ≥ 6 puncte s-a aplicat cateterul Swan-Ganz.

Rezultate și discuții

Vârsta medie a pacienților a constituit-o 21,95 luni, dintre care până la un an – 8 copii (50%), 1-3 ani – 6 copii (37,5%) și 3-6 ani – 2 copii (12,5%).

Repartizarea după sexe: băieți – 6 (37,5%) și fete – 10 (62,5%).

Repartizarea numărului total de pacienți, a celor ce au dezvoltat MODS și a celor decedați conform intervențiilor cardiocirurgicale efectuate în condiții de circulație extracorporeală în 2011-2013 (în număr de 421):

Denumirea intervenției chirurgicale	Nr.	MODS	Deces
Plastia defectului de sept atrial	183	2	1
Plastia defectului de sept ventricular	83	5	1
Plastia defectului de sept atrial și ventricular	56		
Tetralogia Fallot	27	5	2
Corecția radicală a canalului atrioventricular comun	28	2	1
Excizia membranelor subaortice	13		
Protezarea aortei ascendente	5		
Redresarea venelor aberante	4		
Plastia valvei mitrale	4		
Comisurotomia valvei arterei pulmonare	4		

Operația Glenn	3		
Plastia Valvei tricuspidă	3		
Corecția ventriculului drept cu cale dublă de ieșire	2	1	
Operația Ross	1		
Corecția transpoziției de vase magistrale	1		
Operația Fontan	1		
Înlăturarea formațiunii din ventriculul stâng	1		
Corecția trunchiului arterial comun	1	1	1
Atrioseptomie și Banding de arteră pulmonară	1		

Pacienții au fost repartizați în două grupe:

1. Grupul de pacienți care au supraviețuit după dezvoltarea MODS.
2. Grupul de pacienți care au decedat în urma evoluției MODS.

Tipurile intervențiilor chirurgicale în lotul de pacienți care au supraviețuit sunt:

1. Corecția radicală a canalului atrio-ventricular complet. Comisurotomia deschisă a valvei arterei pulmonare. Ligaturare CAP.
2. Corecția radicală a TF(3).
3. Plastia DSV cu petic, suturarea DSA, plastia valvei tricuspidă, debanding AP.
4. Corecția radicală a VD cu cale dublă de ieșire.
5. Plastia DSV. Debanding de AP.
6. Switch atrial. Plastie DSV. Debanding AP.
7. Plastia DSA cu petec din pericard autolog. Comisurotomie deschisă VAP. Ligaturare CAP.
8. Sutare DSV.

Tipurile intervențiilor chirurgicale în lotul de pacienți care au decedat:

1. Corecția radicală a canalului AV complet. Ligaturarea CAP.
2. Corecția radicală a TF. Excizia formațiunii de volum VD.
3. Plastia DSV cu petec. Debanding AP.
4. Corecția radicală a TF. Ligaturarea anastomozei modificate B-T din stânga.
5. Corecția radicală a trunchiului arterial comun (crearea conductului ventricul drept-artera pulmonară).
6. Sutare DSA.

Repartizarea pacienților conform timpului aflării în clinica ATI, durata CEC și durata clampării aortei

	Durata medie totală	Durata medie lot tratați	Durata medie lot decedați	P ($p > 0,05$)
Aflarea pacienților în departamentul ATI	11,75 zile	11,1 zile	12,83 zile	P=0,18
Circulația extra-corporeală (CEC)	132,93 min	130,7 min	136,6 min	P=0,1
Clamparea aortei	90,4 min	88,6 min	93,41 min	P=0,1

Incidența afectării sistemelor de organe în MODS la copii operați pe cord cu CEC:

Sistemul nervos central

La 9 (56,25%) pacienți a fost implicat Sistemul nervos central. La 3 pacienți a fost prezent concomitent sindromul Dawn.

Manifestările clinice au fost determinate astfel:

1. encefalopatie toxico-ischemică la 6 pacienți,
2. encefalopatie dismetabolică (uremică) 1 pacient,
3. encefalopatie dismetabolică (hipoglicemică) 1 pacient,
4. encefalopatie neuro-infecțioasă la 1 pacient,
5. edem cerebral la 6 pacienți,
6. coma I-II la 2 pacienți, coma III la 3 pacienți,
7. sindrom convulsiv la 4 pacienți,
8. sindrom de hipertensiune intracraniană la 3 pacienți,
9. fontanela mare, pulsatilă încordată la 3 pacienți,
10. sindrom de decorticare/decerebrare la 2 pacienți,
11. rigiditatea membrelor + abducția la 2 pacienți,
12. hemipareză la 1 pacient,
13. hipertonus la 1 pacient,
14. hipotonus la 4 pacienți.

Stop cardiorespirator

La 4 (25%) din pacienți a survenit stop cardiorespirator, fiind resuscitați conform protocolului. La 2 dintre ei, stop cardio-respirator în timpul reintubării uzuale, datorate ventilării artificiale prelungite, iar 2 pacienți au dezvoltat stop cardiorespirator pe fondalul dereglărilor de ritm severe.

Sistemul digestiv

La 11 (68,75%) din pacienți s-a dezvoltat sindromul de maldigestie și malabsorbție; pareza asociată cu insuficiența intestinală la 5 (31,25%) pacienți; 2 (12,5%) pacienți cu disbacterioză intestinală.

Hemostaza

La 14 (87,5%) pacienți a fost determinată paraclinic trombotopenie:

1. la 9 pacienți trombocitele au fost în limitele 100-140 x10⁹/l,
2. la 5 pacienți trombotopenie severă <40 x10⁹/l.

La acest grup de pacienți s-a dezvoltat sindromul CID faza de hipocoagulare, cu afectarea mecanismului plachetar și plasmatic.

Manifestările clinice la pacienții cu CID:

1. hemoragie pe dren 4 pacienți,
2. „zaț de cafea” prin tubul nazogastric la 4 pacienți,
3. echimoze, peteșii, hematoame la 3 pacienți,
4. melena la 2 pacienți,
5. hemoragie pulmonară la 1 pacient,
6. Examenul anatomo-patologic a determinat prezența eroziunilor acute gastrice la 1 pacient și a hemoragiei intestinale per diapedezum la 1 pacient.

Sistemul respirator

La 15 (93,7%) pacienți a fost afectat sistemul respirator, cu dezvoltarea insuficienței respiratorii de diferit grad:

1. leziune pulmonară acută (300>PAO₂/FiO₂>200) la 3 pacienți,
2. ARDS (PAO₂/FiO₂<200) la 11 pacienți,
3. edem pulmonar la 3 pacienți.

Tabloul radiologic a relevat dezvoltarea pneumoniei uni/bilaterale la 13 (81,25%) pacienți și pleurezie la 7 (43,75%) pacienți.

Durata medie a aflării pacienților la respirație artificială a constituit-o 8,87 +/- 6,95 zile.

Diferență statistic semnificativă între durata ventilării artificiale a pacienților decedați și tratați de MODS nu au fost determinate (t=0,6; t>0,05).

Sistemul renal

La 14 (87,5%) pacienți a fost implicat sistemul renal. La 7 (43,75%) din ei manifestând semne de leziune renală acută la a 2-3 zi, iar la 6 (37,5%) pacienți s-a dezvoltat, pe parcursul șederii în Terapia Intensivă, insuficiență renală acută.

Sistemul hepatic

Afectarea ficatului a fost determinată la 12 (75%) pacienți, dintre care 8 (50%) au dezvoltat disfuncție hepatică, iar 4 (25%) insuficiență hepatică.

Paraclinic s-a determinat:

1. sindromul citolitic la 12 pacienți,
2. sindromul colestatic la 6 pacienți,
3. sindromul hepatopriv la 12 pacienți.

La pacienții cu insuficiență hepatică, sindromul citolitic a fost puternic exprimat.

Complicații septic

La 5 (31,25%) pacienți pe parcursul aflării în tera-

pia intensivă s-a dezvoltat sepsis: hemoculturi pozitive și procalcitonina >10 ng/ml.

Din grupul pacienților decedați repartizarea conform sistemelor afectate:

1. Sistemul respirator la toți 6 pacienți (100%)
2. Sistemul renal la 5 pacienți (83%)
3. Sistemul digestiv la 5 pacienți (83%)
4. Sistemul nervos la 4 pacienți (66,4%)
5. Sistemul hepatic la 4 pacienți (66,4%)

Concluzii:

Efectuând analiza studiului am ajuns la următoarele concluzii:

1. Tipul intervenției chirurgicale nu a influențat incidența și evoluția MODS atât la pacienții care au supraviețuit, cât și la cei decedați.

2. Durata intervenției chirurgicale, CEC, clampării de aortă și durata șederii în Terapie Intensivă nu a determinat nici o diferență semnificativ statistică între loturile de pacienți, însă la pacienții care nu au dezvoltat MODS s-a observat o discrepanță uriașă cu durata medie a CEC ce a constituit 47 minute pe un lot de 300 pacienți.

3. Incidența afectării sistemelor de organe (3 și mai multe) în dezvoltarea MODS a evidențiat un grad de severitate foarte înalt la loturile de pacienți.

4. Disfuncția sistemului respirator întâlnită în 93% cazuri determină cea mai înaltă incidență la pacienții care au dezvoltat MODS fiind necesar menținerea la ventilație artificială (în medie 9 zile) fără diferență semnificativ statistică între loturile de pacienți.

5. La 75% cazuri a fost întâlnită afectarea sistemului digestiv cu o rată a mortalității de peste 60%. Sindromul de maldigestie și malabsorbție având cea mai mare incidență cu evoluție în insuficiență intestinală în 45%, fiind un factor predictiv pentru apariția sepsisului identificat la 31% cazuri cu mortalitatea de 75%.

6. Disfuncția hepatică a fost determinată la 12 (75%) pacienți, dintre care 8 (50%) au inclus criteriile pentru disfuncție hepatică, iar 4 (25%) au inclus criteriile pentru insuficiență hepatică. Acest fapt este legat de repercursiunile patologiei cardiace primare asupra sistemului hepatic.

7. Particularitățile de dezvoltare a SNC la copii, cu o rată metabolică crescută comparativ cu adulții, au determinat apariția la 56% pacienți diferit grad de disfuncție cerebrală de la somnolență până la diferit nivel de comă.

8. Trombocitopenia, ca și rezultat al CEC, a fost întâlnită la 75% cazuri, jumătate dintre care au dezvoltat CID cu apariția hemoragiilor cu localizare diversă.

9. Disfuncția renală survenită la 87% pacienți confirmă vulnerabilitatea sistemului renal la schimbările de perfuzie vasculară pe perioada CEC având un rol esențial în evoluția MODS.

10. Mortalitatea copiilor cu MODS în departamentul Anestezie și Terapie Intensivă, pe parcursul anilor 2011-2013 a constituit-o 37,5% (6 copii), corelând cu numărul de sisteme afectate.

Bibliografie

1. Brahm Goldstein, M.D.; Brett Giroir, M.D., Adrienne Randolph, M.D; and the Members of the I-st International Consensus Conference on Pediatric Sepsis "International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics", *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 1.
2. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001.
3. Hammon J.W., Edmunds L.H. *Extracorporeal circulation* New York 2003.
4. John G. Laffey, John F. Boylan, Davy C. H. Cheng: *The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery. Implications for the Anesthesiologist* Anesthesiology 2002.
5. Kollef M.H., Wragge T., Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995.
6. Kovacs Judit., Copotoiu Sanda Maria., Azamfirei Leonard., Szederjeși Janos., Copotoiu Ruxandra., Ghișescu Ioana., Jung Janos. Disfuncția multiplă de organe în chirurgia cardiacă, "Raportul medical", 2009, 82 (3): 172-176.
7. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G: Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993.

CONCEPTE NOI ÎN MANAGEMENTUL HEMODINAMIC AL SINDROMULUI DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE DE ORIGINE SEPTICĂ (Revista literaturii)

Mihail Borș, Catedra Anesteziologie și Reanimatologie
Nr. 2 USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Este efectuată o analiză a datelor din literatură din ultimii ani, referitor la conceptul de SIRS, SEPSIS, MODS, ȘS. Sunt stabilite unele corelații între schimbările fiziopatologice și manifestările clinice, hipoperfuzia tisulară și dizoxia fiind principalele mecanisme în dezvoltarea și progresarea procesului septic la stadiile SIRS, Sepsis, Sepsis sever, MODS, Șoc septic. S-a observat, că aceste stadii nu sunt strict delimitate clinic în timp și interferează la etapele de trecere, astfel că SIRS faza III, corelează cu primele semne de MODS faza I, MODS în dezvoltare (faza II) include criterii de șoc hiperdinamic, iar MODS instalat (faza III) corespunde șocului septic hipodinamic. Axarea TI pe corecția hipotensiunii arteriale și hipoperfuziei cu lichide până la răspunsul ineficient la lichide și necesitatea de inotrope este un indice de TI întârziată, deoarece suportul vasoactiv se aplică la o etapă când ȘS din faza hiperdinamică trece deja în faza hipodinamică. S-a ajuns la concluzia că în unele cazuri este argumentat de inițiat terapia vasoactivă mai precoce, concomitent cu algoritmul de monitoring hemodinamic deja începând cu MODS I-II, sau la diagnosticarea primelor semne de șoc hiperdinamic. Utilizarea schemelor de monitoring și tratament hemodinamic precoce permit managementul mai efektiv și mai argumentat din punct de vedere fiziopatogenic și clinic a terapiei hemodinamice în cadrul MODS și ȘS la pacienții cu sepsis chirurgical.

Cuvinte-cheie: SIRS, SEPSIS, MODS, Șoc septic, management hemodinamic

Summary. The new concept of hemodynamic management in multiple organ dysfunction syndrome of septic origin

Analysing the data in the literature over the concept of SEPSIS, I have established some correlation between pathophysiological changes and clinical manifestations, tissue hypoperfusion, and dizoxia, who are the main mechanisms in the development and the progression process septic at the evolutive stages SIRS, Sepsis, Severe Sepsis, MODS, Septic Shock. Clinically these stages are not strictly limited in time and interfere at crossing stages, so that SIRS Phase III correlates with the first signs of MODS Phase I, MODS Phase II includes criteria hyperdynamic shock and MODS phase III corresponds to hypodynamic shock. TI focus on the correction of hypotension and hypoperfusion with liquids until the ineffective response to the liquids and the need of inotropics is a index of a late TI, because the vasoactive support applies to a stage when septic shock from hyperdynamic phase pass already to hypodynamic phase. In some cases it is justified to initiate early the vasoactive therapy, while hemodynamic monitoring algorithm already starting with MODS I-II, or diagnose of first signs of hyperdynamic shock. That applying the criteria for diagnosis and treatment hemodynamic at the diagnose of early signs of hyperdynamic shock, allows the more effective and justified use in terms vasoactive therapy, modeling this way the central hemodynamics, regional and peripheral in order to decrease the effects of hypoperfusion and to interrupt this vicious circle as early as possible in the cases of patients with surgical sepsis.

Резюме. Новая концепция в гемодинамического менеджмента при синдроме полиорганной дисфункции при сепсисе

Проведен обзор литературных данных об современных концепциях о сепсисе, полиорганной недостаточности, септическом шоке. Установлены некоторые особенности и корреляции в клинических стадиях развития синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, полиорганной дисфункции и септического шока у больных с тяжелым хирургическим сепсисом. Нарушение перфузии и гипоксия тканей является главным механизмом развития синдрома полиорганной дисфункции при сепсисе. Ранняя гемодинамическая терапия коррекция газообмена, метаболических нарушений, а также расстройств микроциркуляции, реологических свойств крови начатая при первых признаках ПОН и СШ, может улучшить результаты комплексной интенсивной терапии у больных с тяжелым хирургическим сепсисом.

Actualitatea temei

Mortalitatea în sepsisul chirurgical sever: (MODS indus de infecție sau hipoperfuzie tisulară) și în șocul septic: (hipotensiunea arterială refractară la lichide în asociere cu MODS sau hipoperfuzie tisulară), rămâne inacceptabil de înaltă în majoritatea centrelor de tratament al sepsisului.

Rezultatele tratamentului în sepsisul chirurgical sever, la fel ca și în infarctul miocardic acut sau atacul cerebrovascular, sunt influențate de oportunitatea și adecvanța Terapiei Intensive complexe și specifice, administrate în primele ore de apariție a sindromului caracteristic SIRS / SEPSIS/ MODS/ȘS.

Generalități

Conform ultimilor întruniri internaționale de consens în domeniu, Sepsis-ul este definit ca SIRS, în care infecția este dovedită. Sechelele SIRS/sepsis sunt reprezentate de sindromul de disfuncție organică multiplă (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS) care poate fi definit ca insuficiența menținerii homeostaziei fără intervenție terapeutică [1].

Conceptul actual existent al SEPSIS-ului face impresia că acest proces este bine determinat din punct de vedere clinic, structurat și stadializat, astfel încât diagnosticarea precoce și inițierea tratamentului hemodinamic efectiv ar trebui să fie bine determinată și etapizată.

Patofiziologic SEPSIS-ul evoluează spre Sepsis sever prin progresarea diferitor stadii SIRS ↔ CARS ↔ MARS → MODS, care și determină tipul de evoluție: fulminantă, acută, lentă/trenantă. SIRS este o reacție biochimică a organismului, iar MODS reprezintă reflectarea clinică generalizată a acestui răspuns imun inflamator. La fel ca și schimbările ce au loc în SIRS, schimbările în MODS sunt într-o anumită corelație, exprimând exteriorizarea clinică a proceselor fiziopatologice celulare.

Criterii și stadii în evoluția SIRS

În dezvoltarea SIRS-ului sunt cunoscute trei stadii.

În stadiul I ca urmare a agresiunii, citokinele produse local ca răspuns inflamator mobilizează celulele sistemului reticulo-endotelial pentru vindecarea leziunii.

În stadiul II, se eliberează în circulație mici cantități de citokine cu intensificarea răspunsului local. Are loc inițierea răspunsului de fază acută, controlat de scăderea mediatorilor proinflamatori. Se eliberează antagoniștii endogeni, proces ce continuă până la vindecarea leziunii, eradicarea infecției și resilierea homeostaziei.

În stadiul III începe o reacție agresivă sistemică. Citokinele, eliberate în fluxul sangvin devin distructive. Mediatorii inflamației declanșează numeroase cascade umorale ce duc la o activare intensă a sistemului reticuloendotelial cu scăderea integrității microcirculației și repercusiuni asupra organelor la distanță de focarul inițial.

Se constată că clinic în SIRS stadiul III apar deja primele semne de inițiere a MODS.

Manifestările clinice în SIRS III, determinate de creșterea inițială a tonusului vascular, urmată de vazodilatație periferică (vasoplegie), creșterea coagulării intravasculare, activității leucocitelor și a celulelor endoteliale, sunt fără îndoială factori majori în dezvoltarea MODS, CID, ARDS, ȘS și alte disfuncții de organe.

SIRS și MODS par a fi procese similare, dar nu

identice. SIRS descrie procesul fiziopatologic, pe când MODS reflectă consecințele clinice acestui proces. Altfel spus SIRS este răspunsul homeostaziei sistemice la factorii provocatori ce amenință viața, iar MODS reflectă consecințele adaptării ineficiente la acest răspuns.

Criterii și stadii în evoluția MODS

Există 4 stadii de dezvoltare a MODS-ului.

Stadiul I, (stadiul subclinic), schimbările clinice practic nu se manifestă.

Un examen riguros poate depista careva schimbări nesemnificative clinico-biochimice (ușoară alcaloză respiratorie, creșterea toleranței la insulină etc.).

În stadiul II apar unele semne clinice ca reacție hiperdinamică a sistemului cardiovascular, hipoxie, azotemie neînsemnată, reacție catabolică, poate apare semne de icter, leucocitoză, limfopenie, dereglări neurologice

În stadiul III are loc progresarea dereglărilor sus enumerate și asocierea sindromului trombohemoragic, acidozei metabolice, hiperglicemiei, scăderea debitului cardiac.

Stadiul IV este caracterizat de schimbări clinice ireversibile în fază terminală.

Constatari și contribuții proprii în conceptul SIRS, MODS, ȘS

Majoritatea studiilor din ultimii 10 ani au fost axate preponderent pe direcția de întrerupere a procesului la etapele de SIRS ↔ MODS prin influență asupra mecanismelor fiziopatologice celulare prin tratamente cu interleukine, statine și alți factori biochimici privind mai mult studii experimentale și clinice (Surviving Sepsis 2009), dar care spre regret nu au atins rezultatul scontat.

Sau efectuat multiple studii axate la faza finală a procesului septic, generatoare de cele mai multe complicații grave: Șocului Septic și MODS –ului tardiv (MODS stadiul III-IV).

Din această cauză revederea Conceptului de SEPSIS și componentelor lui: Sepsis sever, MODS, Șoc Septic - rămâne o problemă foarte actuală care pune multe semne de întrebare și provocări clinice.

Analizând datele de ultimii ani din literatura multidisciplinară evaluând conceptul SIRS, MODS, ȘS se văd clar unele legități și corelații fiziopatologice cu cele ale evoluției clinice care poartă un anumit caracter individualizat specific fiecărei persoane în dependență de sex, vârstă, comorbidități. (Diverse scoruri de severitate).

Toate mecanismele evolutive ale SIRS în consecință duc la apariția manifestărilor clinice de disfuncții la nivel de organe și sisteme manifestate prin hipoperfuzia tisulară, hipoxie/dizoxie, dereglări endoteliale, detresă mitocondrială, hipoxia tisulară/ celulară.

Hipoperfuzia tisulară și dizoxia devin principalele mecanisme în dezvoltarea și progresarea procesului septic, care persistă clinic la toate stadiile evolutive SIRS; MODS; ȘS. Șoc refractar.

Conceptul despre hipoperfuzia tisulară și dizoxia, disfuncția endotelială și mitocondrială, stau la baza tuturor manifestărilor clinice ale procesului septic începând cu SIRS III la etapa SEPSIS sau reflectarea clinică a lui corespunzător MODS I.

Deci clinic MODS I î-și ia începutul la etapa de SIRS III având la bază dereglările de perfuzie tisulară.

Reieșind din cele expuse conceptual primele componente ale MODS ar fi logic a fi considerate: disfuncția endotelială, disfuncția mitocondrială, dizoxia tisulară/celulară și acidoza. Prin urmare acesta poate fi considerat mecanismul universal de apariție MODS.

Conform datelor literaturii existente Sepsisul Sever este considerat SEPSIS asociat cu disfuncție organică. Sunt bine caracterizate componentele MODS și date caracteristicile parametrilor de disfuncție pentru fiecare organ/ sistem (Bone) fiind specificat ca cauză a acestor disfuncții este hipoperfuzia tisulară sau perfuzia inadecvată.

Conform conceptelor prezente criteriile de ȘS sunt redată ca stadiul când hipotensiunea nu poate fi corijată volemic, nu răspunde la resuscitarea cu lichide și necesită suport inotrop/ vasoactiv.

În același timp și MODS-ul și Șocul Septic sunt caracterizate de hipoperfuzie tisulară. Diferența constă în gradul de hipoperfuzie, care se agravează treptat fiind determinat de un cerc vicios de hipoperfuzie și de reperfuzie și dizoxie/hipoxie, avansând de la MODS I → MODS II → MODS III → ȘS → ȘR (MODS IV).

Menționăm că clinic aceste stadii nu sunt strict delimitate în timp, iar patogenetic interferează sau confluează la etapele de trecere dintr-o fază în alta astfel că criteriile de MODS II în dezvoltare deja includ criteriile de șoc septic în faza hiperdinamică.

La fel și MODS III corelează sau imbină semne de ȘS hipodinamic. MODS III și ȘS pot evolua reversibil spre ameliorare și pot progresa spre faza de declin /terminală ȘR =MODS IV.

Axarea TI pe corecția hipotensiunii arteriale și hipoperfuziei cu lichide până la răspunsul ineficient la lichide și necesitate de vasopresoare și inotrope este un indice de TI întârziată a MODS și ȘS deoarece suportul hemodinamic cu vasoactive se aplică doar la o etapă când eșuează terapia cu lichide, iar ȘS din faza hiperdinamică trece deja în faza hipodinamică evidentă cu o hTA și o hipoperfuzie tisulară marcată, care la rândul său agravează din nou MODS-ul cu creșterea gradului de hipoperfuzie și dizoxie.

Conceptul nou constă în recunoașterea MODS-lui ca un proces de reflectare clinică a unui SIRS necon-

trolat. Odată instalat MODS-ul evoluează stadializat (MODS I- MODS II – MODS III –MODS IV). Durata fazelor este în dependență de mai mulți factori (agentul etiopatogen, caracteristica focarului septic, vârsta, comorbiditățile, reactivitatea individuală a organismului etc.).

Șocul Septic nu trebuie privit ca o fază separată a sepsisului, ci ca o componentă a sepsisului sever complicat cu MODS sau și ȘS. Fazele evolutive ale MODS include în sine deja la faza de MODS II a elementelor hiperdinamice de șoc septic, care în continuare evoluează în paralel, concomitent:

MODS II → MODS III → MODS IV

ȘS hiper → ȘS hipo → ȘS refr.

Actualmente conform ghidurilor și recomandărilor existente se recomandă a face TI a hTA din MODS prin refacere volemică la faza de MODS II → MODS III și doar la ineficiența ei de a trece la algoritmul de TI inotropă, acceptându-se instalarea diagnosticului de șos septic, care clinic este deja în faza hipochinetică, hipodinamică.

În acest context ar fi mai logic în unele cazuri fulminante de inițiat terapia vasopresorie mai precoce concomitent cu algoritmul de monitoring hemodinamic strict individualizată adaptată tipului de răspuns hemodinamic deja începând cu MODS I- MODS II la diagnosticarea primelor semne de șoc hiperdinamic, modelând și menținând hemodinamica centrală, regională și periferică astfel, încât pentru a deminua efectele hipoperfuziei și a întrerupe cercul vicios mai precoce posibil.

Reieșind din cele expuse putem concluziona că utilizarea schemelor de monitoring și tratament hemodinamic precoce permit managementul mai efektiv și mai argumentat din punct de vedere fiziopatogenic și clinic a terapiei hemodinamice în cadrul MODS și ȘS la pacienții cu sepsis chirurgical.

Bibliografie

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874.
2. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Chest 1997; 112: 235-243. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process.
3. Wheeler A.P., Bernard G.R. NEJM 1999; 340: 207-214. Treating Patients with Severe Sepsis.
4. Balk R.A. Crit Care Clin 2000; 16: 337-352. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock.
5. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. N Engl J Med 2001; 345: 1368-1377. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.
6. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Crit Care Med 2004; 32: 858-873. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.

GHIDAREA ULTRASONOGRAFICĂ ÎN MANAGEMENTUL DURERII LOMBARE (Revista literaturii)

Bodiu A.^{1,2}, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, director Clinica Neurochirurgie, Cușnir Inga¹, neurolog, secția Neurochirurgie, Eftodiev E.^{1,2}, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, secția Neurochirurgie
¹Spitalul Clinic Republican,
²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurochirurgie
e-mail: bodiu.aurel@gmail.com, tel.: 079668800

Rezumat

Tratamentul injectabil joacă un rol major în terapia durerii lombare joase și a radiculopatiilor și tinde să devină parte integrantă din abordarea multidisciplinară a tratamentului și reabilitării pacienților cu durere. Injecțiile epidurale, pararadiculare și fațetare la nivelul coloanei vertebrale lombare sunt efectuate preferențial prin ghidaj computer-tomografic sau fluoroscopic. În acest articol vom prezenta o tehnică alternativă de ghidaj ultrasonografic pentru a descrie sonoanatomia relevantă pentru terapia infiltrativă în tratamentul durerii lombare.

Cuvinte-cheie: durere lombară, tratament invaziv, ghidaj ultrasonografic, terapie infiltrativă

Summary. Ultrasound guidance in the management of back . Review

Injection therapies play a major role in the treatment of low back pain and radiculopathy and are becoming integral parts of a multidisciplinary approach in treatment and rehabilitation of patients with pain. Epidural, pararadicular and facet-joint injections in the lumbar spine are preferentially performed with computed tomography or fluoroscopy-guidance. In this review we present an alternative ultrasound-guided technique, to describe the relevant sonoanatomy for the treatment of low back pain with injection therapy.

Key words: low back pain, invasive treatment, ultrasound-guided technique, injection therapy

Резюме. Лечение боли в спине под ультразвуковым контролем. Обзор литературы.

Лечение блокадами играет важную роль в терапии боли в спине и радикулопатии и стремится стать неотъемлемой частью мультидисциплинарного подхода к лечению и реабилитации пациентов с болью. Эпидуральная, парарадикулярная и фасет-суставная блокада поясничного отдела позвоночника выполняются преимущественно с помощью компьютерной томографии или флуороскопии. В этой статье мы представляем альтернативное технику под ультразвуковым контролем для описания соответствующей sonoанатомии для инфилтративной терапии в лечение боли в пояснице.

Ключевые слова: поясничная боль, инвазивное лечение, ультразвуковой мониторинг, инфилтративная терапия

Introducere

Durerea lombară reprezintă un simptom, cauza căruia este complexă, implicând afectarea musculară, articulară, vertebrală și/sau a structurilor spinale și a nervilor periferici. Durerea lombară ocupă locul doi după motivele de adresare la medic pentru o boală cronică, este a cincea cauză de spitalizare și al treilea cel mai frecvent motiv pentru o intervenție chirurgicală, impactul socio-economic fiind unul major [1]. Durerea lombară și radiculopatiile sunt maladii foarte frecvente la adult, astfel majoritatea vor experimenta cel puțin o dată în viața lor durere de spate și odată cu înaintarea în vârstă un număr mai mare de pacienți cu astfel de simptome sunt consultați de către medicii de familie și specialiștii în tratamentul durerii [2-5].

Durerile lombare apar pe motivul afectării degenerative ale articulațiilor zigapofizare sau fațetare

aproximativ în 30% cazuri [6-8]. Aceste articulații sunt inervate de ramurile mediale ale rădăcinilor posterioare ale măduvei spinării din nivelul implicat și cele cu un nivel mai sus [9]. Durerea din aceste articulații este de obicei localizată în regiunea lombară și poate iradia în regiunea fesieră sau regiunea proximală a membrilor inferioare. Suprasolicitarea articulațiilor fațetare prin extensia oblică poate reproduce simptomele. Istoricul și examenul fizic nu sunt mijloacele cele mai sigure de diagnosticare a durerii mediate de articulațiile fațetare.

Tratamentul injectabil joacă un rol major în terapia durerii lombare și a radiculopatiilor și tinde să devină parte integrantă din abordarea multidisciplinară a tratamentului și reabilitării pacienților cu durere. Indicațiile acceptate pentru terapia infiltrativă a rădăcinilor lombare sunt herniile de disc intraforaminale

și laterale, sindromul de chirurgie nereușită a spatelui (failed back surgery syndrome) și iritarea nervoasă cronică prin alterarea osoasă inoperabilă. Indicațiile pentru infiltrațiile articulațiilor fațetare sunt sindromul de fațetă articulară rezultat din dereglarea acută a funcției articulațiilor fațetare în microtraumatisme, instabilitate vertebrală, osteoartrita și hiperplazia articulațiilor [10].

Ghidajul imagistic în tratamentul infiltrativ al durerii lombare a crescut precizia injectărilor. Ultrasonografia este limitată în capacitatea de vizualizare prin substanța osoasă, din care motiv injecțiile pararadiculare și ale articulațiilor fațetare ale coloanei lombare sunt efectuate de preferință sub ghidaj computer tomografic sau fluoroscopic. Cu toate acestea ultrasunetul are mai multe avantaje. Nervii periferici pot fi vizualizați prin ultrasunet, dar nu prin fluoroscopie. Ultrasunetul poate fi utilizat pentru a facilita plasarea acului în locul infiltrației și poate fi combinat cu fluoroscopia la utilizarea contrastului. Acest lucru poate îmbunătăți viteza, siguranța și acuratețea unei proceduri evitând expunerea radiației.

Numeroase studii au demonstrat corectitudinea procedurilor ghidate ultrasonografic la nivelul coloanei vertebrale lombare [9-11]. Infiltrațiile epidurale caudale sunt indicate pentru durerea radiculară cauzată de stenoza canalului lombar sau herniile de disc intervertebral. Se preferă abordarea caudală din cauza riscului mai mic de infiltrație intratecală și puncție accidentală [12-14]. Infiltrațiile caudale sunt de obicei realizate cu ghidare fluoroscopică, însă ultrasonografia oferă o mare alternativă fluoroscopiei.

Rolul ecografiei în infiltrațiile la nivelul canalului rahidian a fost subapreciat din cauza eficacității relative a tehnicii ghidate și parțial din cauza dificultăților de vizualizare prin fereastra ecografică îngustă produsă de particularitățile anatomice osoase ale coloanei vertebrale. Vizualizarea ultrasonografică a structurilor localizate în interiorul canalului vertebral osos la adulți este posibilă numai prin intermediul spațiilor interlaminare dintre vertebrele adiacente. Cu toate acestea, imaginea ecografică apărută în acest mod stă la baza utilității ultrasunetelor în infiltrațiile epidurale, deoarece dacă spațiul interlaminar permite trecerea undelor sonore în canalul vertebral, același spațiu va permite trecerea acului în spațiul epidural sau intratecal [9-11].

Particularități tehnice ale ultrasonografiei coloanei lombare

În primul rând, practicantul trebuie să fie într-o poziție ergonomică și confortabilă pentru a efectua infiltrațiile. Pacientul trebuie să stea confortabil. Intervențiile ultrasunet-ghidate la nivelul coloanei vertebrale lombare sunt efectuate, pacientul fiind în

poziție culcată, decubit lateral sau așezat. Riscurile, beneficiile și alternativele tuturor procedurilor ar trebui să fie discutate cu pacientul și familia lor și de a obține consimțământul informat. Riscurile comune tuturor preparatelor injectabile includ hemoragia, infecția, intensificarea durerii, reacțiile alergice, leziuni ale nervilor, tendoanelor sau ruptura de ligamente. Riscuri specifice injectării corticosteroizilor includ atrofia locală sau depigmentare a pielii, creșterea tensiunii arteriale sau a glicemiei, modificări ale dispoziției, insomnie, erupții cutanate, dar acestea sunt rare la dozele cele mai frecvent utilizate.

Este necesar de selectat tipul potrivit de aparat de ultrasonografie și de transductor. Transductoarele de înaltă frecvență cu matrice liniară (de obicei, 10 MHz +) au o rezoluție mai mare și au permis ca ultrasonografia musculo-scheletală (MSK-US) să fie posibilă. Pentru regiunea lombară a coloanei vertebrale este necesar un dispozitiv de ultrasunet standard folosind un transductor curbat sau liniar de 17-6 MHz sau alternativ de 5-1 MHz, în funcție de masa corporală a pacientului. Întreaga procedură se face în condiții sterile. Setarea adâncimii inițiale de 7-8 cm este adecvată pentru majoritatea pacienților, dar profunzimea, focusarea, setările aparatului de ultrasunet trebuie ajustate în timpul procesului de scanare pentru a produce o imagine optimă. Modul Doppler poate fi folosit pentru a identifica fluxul sanguin. Este util în identificarea vaselor sanguine, dar poate fi de asemenea utilizat pentru a detecta mișcările acului sau a cantității mici de medicament injectat, îmbunătățind localizarea acului. ColorDoppler-ul prezintă direcția fluxului, PowerDoppler-ul este mult mai sensibil la mișcarea fluxului [10, 47].

Sonoanatomia regiunii lombare a coloanei vertebrale

Anatomia omului este descrisă în cele trei planuri de bază: sagital, transversal și coronal. Similar, există trei orientări de bază ale sondei și fascicului de ultrasunet: *paramedian sagital (PS)*, atunci când fasciculul este orientat în plan sagital al coloanei vertebrale lateral cu planul sagital median; *paramedian sagital oblic (oblic PS)*, similar cu planul PS cu excepția faptului că fasciculul este acum înclinat și care vizează spre plan sagital median; *transversal*, în cazul în care fasciculul este orientată paralel cu planul transversal sau planul orizontal. Termenii „transversal” și „axial” sunt sinonime când se referă la planurile imagistice. [15].

Recunoașterea paternului sonografic este esențial în interpretarea sonoanatomiei coloanei vertebrale, deoarece profunzimea și spațiul eco limitat împiedică de multe ori vizualizarea clară a structurilor anatomice relevante. Suprafețele osoase apar ca structuri

liniare cu umbre acustice dense hiperecogene, sub care se ascund structurile mai profunde. Țesutul conjunctiv, cum ar fi ligamentele și membranele fasciale, de asemenea, sunt hiperecogene, însă impedanța acustică a lor este mai mică decât cea a osului, deci structurile mai profunde decât ele pot fi vizualizate. Țesutul adipos și fluid au impedanță acustică foarte scăzută și sunt hipoecoice.

Ki Jinn Chin et al. descriu 5 moduri de vizualizare ultrasonografică a regiunii lombare: *vizualizare parasagitală (PS) a proceselor transversale, vizualizare PS a proceselor articulare, vizualizare PS oblică, vizualizare transversală a procesului spinos și vizualizare transversală interlaminară* [15]. Acestea facilitează atât procesul de recunoaștere a structurilor cât și performanța generală a blocadelor ultrasunet-ghidate la nivelul canalului rahidian.

Infiltrațiile ultrasunet-ghidate pot avea avantaje asupra tehnicilor tradiționale de efectuare a anesteziei regionale. Practicienii au raportat mai puține leziuni vasculare, succes mai frecvent și o doză redusă de anestezic local [16]. Infiltrația epidurală de corticosteroizi a fost folosită ca o metodă de tratament nonchirurgical acceptat în gestionarea durerii de spate cronice. Abordarea transforaminală ghidată fluoroscopic rămâne calea cea mai precisă și eficientă de administrare a corticosteroizilor în spațiul epidural, deoarece confirmă localizarea corectă a acului și că medicamentul este injectat în mod corespunzător în spațiul epidural, dar prezintă pericol de radiație a pacientului și a intervenționistului și nu poate fi practicat zilnic [17].

În ultimii ani, ultrasonografia a fost utilizată pe scară largă pentru blocade regionale și evaluarea anatomiei sistemului nervos. Detalii anatomice ale hiatului sacral, cornua sacrală bilaterală, apexul hiatului sacral, pereții anteriori și posteriori ai canalului sacral și ligamentul sacrococcigian pot fi detectate în mod clar sub ghidajul de ultrasunete [18-20]. Hiatalul sacral este cel mai important reper osos pentru efectuarea infiltrațiilor epidurale caudale și rata de succes depinde de plasarea corectă a acului în canalul sacral și de variațiile anatomice a hiatului sacral [19]. Anatomia hiatului sacral a fost cercetată în mai multe studii și bazată pe măsurările radiologice sau cadaverice, unele puncte au fost propuse pentru a crește rata de siguranță și de succes a injecțiilor caudale [21]. Numeroase studii demonstrează aplicarea ultrasonografiei ca o modalitate sigură și rapidă de a localiza hiatalul sacral și pentru a ghida plasarea acului în infiltrațiile epidurale caudale. Ultrasunetul poate oferi imagini clare ale hiatului sacral și poate detecta variațiile anatomice ale osului sacru, acestea făcând dificilă sau imposibilă injecția epidurală [19, 22-24].

Dificultatea tehnică a blocadei la nivelul canalului rahidian ghidată ultrasonografic poate fi apreciată cu ajutorul a doi parametri: numărul de injecții necesare pentru a avea succes și timpul necesar pentru efectuarea procedurii. Dintre cele două prima se consideră să fie mai importantă, deoarece manipulațiile multiple cu acul se pot asocia cu complicații, cum ar fi puncție accidentală durală, puncție vasculară [25]. Literatura de specialitate indică faptul că utilizarea tehnicii ultrasunet-ghidate reduce la jumătate numărul de injecții necesare la nivelul canalului rahidian sau a crescut în mod semnificativ succesul primului pasaj [26-28].

În studiul publicat de Mahshid Nikooseresht et al. infiltrațiile epidurale la 2 dintre cei 10 pacienți examinați nu au reușit, deoarece hiatalul sacral nu a putut fi identificat prin ultrasonografie. La acești pacienți s-a aplicat alternativ ghidajul fluoroscopic care a fost la fel fără succes. Radiografia ulterioară a osului sacru la acești pacienți a arătat că hiatalul sacral a fost anatomic închis [16]. Astfel, imaginile obținute prin ghidarea ultrasonografică a sugerat ca ultrasunetul poate fi utilizat ca un instrument eficient pentru evaluarea variațiilor anatomice ale hiatului sacral. Observarea avansării acului în canalul sacral, turbulența fluidului injectat și proba aspirației negativă pot fi utilizate ca indicatori de succes ai infiltrațiilor epidurale ghidate imagistic.

Vizualizarea structurilor profunde poate fi dificilă la anumite categorii de pacienți. La pacienții obezi, structurile sunt mai puțin distincte, din cauza atenuării ecourilor la parcurgerea undelor de ultrasunet prin stratul mai mare de țesut adipos [29]. Cu toate acestea, progresele în tehnologia imagistică precum îmbunătățirea imaginii prin tehnica combinată și tehnica prin țesut armonic poate compensa calitatea imaginii, iar studii recente susțin fezabilitatea ultrasonografiei la populația obeză [30-32]. La pacienții vârstnici îngustarea spațiului interspinos și spațiile interlaminare cauzate de osificarea ligamentelor interspinoase și hipertrofia articulațiilor fațetare pot cauza dificultăți de vizualizare. Procesele spinoase proeminente la pacienții astenici de asemenea pot împiedica contactul cu pielea și cu sonda ultrasonografică. La acești pacienți, obținerea imaginii transversale a canalului vertebral poate fi dificilă sau imposibilă și selectarea metodei PS oblice poate fi o mai bună alegere. La acești pacienți contactul poate fi îmbunătățit prin utilizarea unei sonde cu un volum mai mic [33].

Ghidarea ultrasonografică a infiltrațiilor plexului lombar

Plexurile lombar (L2-L4) și lombo-sacral (L4-L5-S1) sunt responsabile de inervația membrilor inferioare și sunt deseori reperate pentru tratamentul

durerii lombare prin infiltrații ghidate ultrasonografic. Plexul lombar este localizat între straturile anterioare și posterioare ale mușchiului psoas mare. Mușchiul psoas mare aderă la corpurile vertebrale, discurile intervertebrale și procesele transversale ale vertebrelor T12-L5. Plexul lombar poate fi abordat ultrasonografic între stratul anterior și posterior al mușchiului psoas mare [34-36]. Infiltrațiile plexului lombar sunt în mod tradițional realizate folosind repere anatomice, însă acești markeri pot varia în rândul pacienților [34-37]. Literatura de specialitate descrie tehnici alternative de infiltrații a plexului lombar și lombo-sacral. Cele mai efective tehnici sunt Tehnica Shamrock [37] și Tehnica ultrasonografică Trident [38].

Unica tehnică cu vizualizare sonografică directă a plexului lombar este tehnica Shamrock care identifică un patern caracteristic „semnul trident” în formă de trifoi unde procesul transversal al vertebrei lombare L4 ar fi pețiolul înconjurat de trei frunze – mușchiul psoas mare, mușchiul patrat lombar și mușchiul erector spinae. Medial și posterior de mușchiul psoas mare este vizibil plexul lombar cu o structură hiperecogenă sonografică distinctă față de mușchi. Această tehnică de blocare a plexului lombar ghidată ultrasonografic a fost efectuată cu succes și în combinație cu infiltrația nervului sciatic [37]. Kirchmair și colegii deasemenea au descris recent sonoanatomia relevantă pentru infiltrațiile plexului lombar. Deși ei nu au putut vizualiza plexul lombar au fost capabili să ghideze exact acul pentru infiltrații cu ajutorul ultrasunetului (la cadavre) în regiunea posterioară a mușchiului psoas, unde se află rădăcinile plexului lombar [39-40]. Astfel, comparativ cu metodele tradiționale de abordare a plexului lombar, ghidarea ultrasonografică are avantaje deoarece anatomia regională este clar delimitată, se identifică avansarea acului și poate fi observat în timp real distribuția medicamentului.

Tehnici noi de infiltrație a plexului lombar și sacral ultrasunet-ghidate sunt descrise de către Bendtsen TF și colegii [41]. Ei au descris în detalii deplasarea sondei ultrasonografice spre repere anatomice distincte pentru o mai ușoară patrundere a acului infiltrativ cât mai aproape de rădăcinile plexului lombo-sacral. Acestea sunt tehnica prin Deplasare suprasacrală paralelă (SupraSacral Parallel Shift (SSPS)) care produce blocarea trunchiului lombo-sacral dintr-o singură injecție și tehnica ultrasonografică de Deplasare parasacrală paralelă (ParaSacral Parallel Shift (PSPS)) care identifică plexul sacral exact în locul unde părăsește pelvisul prin gaura sciatică mare, sub mușchiul piriform [42].

Tehnici ultrasunet-ghidate în infiltrațiile articulațiilor fațetare

Articulațiile fațetare sau zigapofizare sunt consi-

derate a fi surse frecvente de durere cronică lombară [44]. Durerea localizată la nivel lombar poate iradia spre structurile adiacente - fese și regiunile proximale ale extremităților inferioare. Articulațiile fațetare sunt inervate de ramurile mediale derivate din rădăcinile posterioare ale nervului spinal de la același segment sau de la un nivel mai sus, astfel infiltrațiile cu anestetic local ale acestor nervi au fost propuse pentru scopuri de diagnostic și de prognostic. Deoarece infiltrațiile fațetare sunt adesea necesare pentru a identifica durerea articulară simptomatică sau pentru excluderea originii articulare a durerii, procedura poate expune pacienții și personalul medical la doze considerabile de radiație. Ultrasonografia nu este asociată cu expunerea la radiație. Ghidajul ecografic a fost propus recent ca o posibilă alternativă fluoroscopiei pentru infiltrația ramurii nervoase mediale ale articulației fațetare. Studiile anatomice sugerează că odată cu înaintarea în vârstă, aceste articulații devin mai fragile și orientarea lor se schimbă din poziție coronală în poziție sagitală. Cele mai caudale articulații fațetare lombare L3-L4, L4-L5, L5-S1 sunt suprasolicitate în timpul flexiei laterale și anterioare a trunchiului, astfel fiind predispuse la inflamație, hipertrofie articulară și formarea de osteofite. Osteoartrita articulațiilor fațetare este la fel frecvent întâlnită în asocieră cu degenerarea discului intervertebral [45].

Galiano et al. [43] au propus tehnici de abordare ultrasonografică a articulațiilor fațetare vertebrale. Acest grup de cercetători au demonstrat acuratețea și corectitudinea infiltrațiilor fațetare ultrasunet-ghidate la toate nivelurile lombare, mai ales la nivelul L5-S1 care este cel mai frecvent afectat. Galiano a efectuat o abordare „in-plane” cu ajutorul ultrasunetului, în care acul a fost strict avansat în paralel cu axa lungă a transductorului, pentru a menține acul în planul ecoului. Această tehnică prevede monitorizarea în timp real a acului introdus de-a lungul întregii sale lungimi. Ei propun scanarea axială a coloanei vertebrale în regiunea necesară de examinat. Pentru a localiza diferite niveluri ale coloanei vertebrale sunt necesare obținerea sonogramelor posterioare sagitale astfel fiind identificat procesul spinos L5 și structurile adiacente (laminele arcului vertebral, articulațiile zigapofizeale, fațetele inferioare și superioare, procesele transversale și istmul vertebral). Ulterior pentru a identifica nervii spinali corespunzătoare nivelului este necesar ca sonda să fie rotită pentru a obține sonografe transversale [43].

Același grup de cercetători a demonstrat cu 2 ani mai târziu o corelație semnificativă între abordarea ultrasonografică și scanarea computer-tomografică a articulațiilor fațetare în regiunea lombară a coloanei vertebrale [46].

Concluzii

Articolul este o scurtă trecere în revistă a literaturii de specialitate cu privire la utilizarea tehnicii ultrasunet-ghidate în tratamentul durerii lombare. Infiltrațiile epidurale, pararadiculare și fațetare ghidate ultrasonografic sunt actual realizate în principal sub ghidaj computer tomografic sau fluoroscopic. Ultrasonografia este deja folosită cu succes pentru a ghida o varietate de proceduri infiltrative la diferite regiuni anatomice prezentând mai multe avantaje: vizualizarea directă a regiunii de interes, ghidarea în timp real a acului injectat, vizualizarea răspândirii medicamentului în locul injectat, evitarea leziunilor vaselor adiacente nervilor injectați. Prin urmare, ultrasonografia prezintă un risc minim de complicații, un potențial de reducere a dozei de medicament pentru infiltrațiile locale, scurtarea timpului de efectuare a procedurii și lipsa expunerii la radiații ionizante.

Bibliografie

- Kovacs F.M., Muriel A., Abriaira V. et al. The influence of fear avoidance beliefs on disability and quality of life is sparse in Spanish low back pain patients. *Spine* 2005;30:E676-82.
- Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain* 2009; 147: 17-19.
- Moore R.A., Straube S., Derry S., McQuay H.J. Chronic low back pain analgesic studies--a methodological minefield. *Pain* 2010; 149: 431-434.
- O'Neill S., Graven-Nielsen T., Manniche C., Arendt-Nielsen L. Ultrasound guided, painful electrical stimulation of lumbar facet joint structures: an experimental model of acute low back pain. *Pain* 2009; 144: 76-83.
- Schiltewolf M., Schneider S. Activity and low back pain: a dubious correlation. *Pain* 2009; 143: 1-2.
- Boswell M.V., Colson J.D., Spillane W.F. Therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain Physician*. 2005;8:101-14.
- Manchikanti L. et al. Cervical medial branch blocks for chronic cervical facet joint pain: a randomized, double-blind, controlled trial with one-year follow-up. *Spine*. 2008;33:1813-20.
- Manchikanti L., Boswell M.V., Singh V., Pampati V., Damron K.S., Beyer C.D. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:15.
- Boswell M.V., Shah R.V., Everett C.R. et al. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidence-based practice guidelines. *Pain Physician*. 2005;8:1-47.
- Alexander Loizides, Siegfried Peer, Michaela Plaikner, Verena Spiss, Klaus Galiano, Jochen Obernauer, Hannes Gruber. Ultrasound-guided injections in the lumbar spine. *Medical Ultrasonography* 2011, Vol. 13, no. 1, 54-58.
- Siegenthaler A., Mlekusch S., Trelle S. Accuracy of ultrasound-guided nerve blocks of the cervical zygapophyseal joints. *Anesthesiology*. 2012;117:347-52.
- Narouze S., Peng P.W. Ultrasound-guided interventional procedures in pain medicine: a review of anatomy, sonoanatomy, and procedures. Part II: axial structures. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:386-96.
- Tsui B.C., Tarkkila P., Gupta S. et al. Confirmation of caudal needle placement using nerve stimulation. *Anesthesiology*. 1999;91:374-8.
- Botwin K.P., Gruber R.D., Bouchlas C.G. et al. Complications of fluoroscopically guided caudal epidural injections. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001;80:416-24.
- Ki Jinn Chin et al. Ultrasonography of the Adult Thoracic and Lumbar Spine for Central Neuraxial Blockade. *Anesthesiology* 2011; 114:1459 - 85.
- Mahshid Nikooseresht et al. Ultrasound as a Screening Tool for Performing Caudal Epidural Injections. *Iran J Radiol*. 2014 May; 11(2): e13262.
- Yoon J.S., Sim K.H., Kim S.J., Kim W.S., Koh S.B., Kim B.J. The feasibility of color Doppler ultrasonography for caudal epidural steroid injection. *Pain*. 2005;118(1-2):210-4.
- Blanchais A., Le Goff B, Guillot P, Berthelot J.M., Glemarec J., Maugars Y. Feasibility and safety of ultrasound-guided caudal epidural glucocorticoid injections. *Joint Bone Spine*. 2010;77(5):440-4.
- Chen C.P., Wong A.M., Hsu C.C., Tsai W.C., Chang C.N., Lin S.C. et al. Ultrasound as a screening tool for proceeding with caudal epidural injections. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(3):358-63.
- Najman I.E., Frederico T.N., Segurado A.V., Kimachi P.P. Caudal epidural anesthesia: an anesthetic technique exclusive for pediatric use? Is it possible to use it in adults? What is the role of the ultrasound in this context? *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(1):95-109.
- Macchi V., Porzionato A., Morra A., Stecco C., De Caro R. Radiologic anatomy of the sacral canal. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:5-8.
- Klocke R., Jenkinson T., Glew D. Sonographically guided caudal epidural steroid injections. *J Ultrasound Med*. 2003;22(11):1229-32.
- Chen C.P., Tang S.F., Hsu T.C., Tsai W.C., Liu H.P., Chen M.J. et al. Ultrasound guidance in caudal epidural needle placement. *Anesthesiology*. 2004;101(1):181-4.
- Raghunathan K., Schwartz D., Connelly N.R. Determining the accuracy of caudal needle placement in children: a comparison of the swoosh test and ultrasonography. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(7):606-12.
- de Filho G.R., Gomes H.P., da Fonseca M.H., Hoffman J.C., Pederneiras S.G., Garcia J.H. Predictors of successful neuraxial block: A prospective study. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:447-51.
- Auroy Y., Narchi P., Messiah A., Litt L., Rouvier B., Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87:479-86.
- Harrison D.A., Langham B.T. Spinal anaesthesia for urological surgery. A survey of failure rate, postdural

puncture head-ache and patient satisfaction. *Anaesthesia* 1992; 47:902-3.

28. Horlocker T.T., McGregor D.G., Matsushige D.K., Schroeder D.R., Besse J.A. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: Central nervous system complications. Perioperative Outcomes Group. *Anesth Analg* 1997; 84:578 – 84.

29. Saranteas T. Limitations in ultrasound imaging techniques in anesthesia: Obesity and muscle atrophy? *Anesth Analg* 2009; 109:993-4.

30. Chin K.J., Perlas A., Singh M., Arzola C., Prasad A., Chan V., Brull R. An ultrasound-assisted approach facilitates spinal anesthesia for total joint arthroplasty. *Can J Anaesth* 2009; 56:643-50.

31. Balki M., Lee Y., Halpern S., Carvalho J.C. Ultrasound imaging of the lumbar spine in the transverse plane: The correlation between estimated and actual depth to the epidural space in obese parturients. *Anesth Analg* 2009; 108:1876 – 81.

32. Chin K.J., Perlas A., Chan V., Brown-Shreves D., Koshkin A., Vaishnav V. Ultrasound imaging facilitates spinal anesthesia in adults with difficult surface anatomical landmarks. *Anesthesiology* (in press).

33. Scapinelli R. Morphological and functional changes of the lumbar spinous processes in the elderly. *Surg Radiol Anat* 1989; 11:129 –33.

34. Birnbaum K., Prescher A., Hessler S., Heller K.D. The sensory innervation of the hip joint- an anatomical study. *Surg Radiol Anat* 1997;19(6):371-375.

35. Kampa R.J., Prasthofer A., Lawrence-Watt D.J., Pattison R.M. The internervous safe zone for incision of the capsule of the hip. A cadaver study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(7):971-976.

36. Standring S. editor. Gray's anatomy - The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.

37. Sauter A., Ullensvang K., Bendtsen T.F., Boerglum J. The "Shamrock Method" - a new and promising technique for ultrasound guided lumbar plexus blocks. *Br J Anaesth* 2013.

38. Karmakar M.K., Ho A.M., Li X., Kwok W.H., Tsang K., Ngan Kee W.D. Ultrasound-guided lumbar plexus block through the acoustic window of the lumbar ultrasound trident. *Br J Anaesth* 2008;100(4):533-537.

39. Kirchmair L., Entner T., Wissel J., Moriggl B., Kapral S., Mitterschiffthaler G. A study of the paravertebral anatomy for ultrasound-guided posterior lumbar plexus block. *Anesth Analg* 2001; 93: 477 – 81.

40. Kirchmair L., Entner T., Kapral S., Mitterschiffthaler G. Ultrasound guidance for the psoas compartment block: an imaging study. *Anesth Analg* 2002; 94: 706 – 10.

41. Bendtsen T.F., Søballe K., Petersen E.M., Moriggl B., Sauter A., Strid J. et al. Ultrasound Guided Single Injection Lumbosacral Plexus Blockade For Hip Surgery Anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013.

42. Bendtsen T.F., Lönnqvist P.A., Jepsen K.V., Petersen M., Knudsen L., Børglum J. Preliminary results of a new ultrasound guided approach to block the sacral plexus: the parasacral parallel shift. *British journal of anaesthesia* 2011;107(2):278.

43. Galiano K., Obwegeser A.A., Bodner G. et al. Real-time sonographic imaging for periradicular injections in the lumbar spine: a sonographic anatomic study of a new technique. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 33-38.

44. Sehgal N., Dunbar E.E., Shah R.V., Colson J. Systematic review of diagnostic utility of facet (zygapophysial) joint injections in chronic spinal pain: an update. *Pain Physician* 2007;10:213-28.

45. Laura Bertini et al. Ultrasound and facet blocks: A review, *European Journal of Pain Supplements* 3 (2009) 139-143.

46. Galiano K., Obwegeser A.A., Bale R., Harlander C., Schatzer R., Schocke M. et al. Ultrasound-guided and CT-navigation-assisted periradicular and facet joint injections in the lumbar and cervical spine: a new teaching tool to recognize the sonoanatomic pattern. *Reg Anesth Pain Med* 2007a;32(3):254-7.

47. David A. Spinner et al. Atlas of Ultrasound Guided Musculoskeletal Injections.

JONȚIUNEA ESO-GASTRICĂ – ENTITATE ANATOMO-FUNCȚIONALĂ DISTINCTĂ

Sergiu Ungureanu,

dr în med., conferențiar universitar, Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Republican, secția Chirurgie Generală

e-mail: sergiu63@gmail.com, tel.: +(373)22403600

Rezumat

În ultimele două decenii din totalul maladiilor digestive s-a evidențiat un grup de boli, care au ca un punct de referință joncțiunea eso-gastrică. Printre aceste boli se enumeră spectrul suferințelor legate cu refluxul gastroesofagian, adenocarcinomul joncțiunii eso-gastrice, diverticuli esofagieni supradiaphragmal și tulburări ale motilității esofagului. Luând în considerație creșterea continuă a incidenței și prevalenței acestor patologii în țările Europei occidentale și SUA se impun analize sistemice fundamentale, care au ca scop evidențierea factorilor-cheie în etiopatogenia bolilor joncțiunii eso-gastrice. În

multe publicații recente joncțiunea eso-gastrică este privită ca o zonă anatomică separată cu o menire fiziologică bine determinată. Dereglarea structurii acestui complex sau funcționarea lui incorectă duce la dezvoltarea bolilor joncțiunii eso-gastrice. Scopul acestei lucrări este totalizarea datelor anatomice și fiziologice, care reprezintă joncțiunea eso-gastrică ca o entitate anatomo-funcțională distinctă. Acest concept va contribui la dezvoltarea și implementarea metodelor noi de diagnostic și tratament al patologiilor sus-numite.

Cuvinte-cheie: joncțiunea esofago-gastrică, anatomia, boala de reflux gastroesofagian

Summary. Eso gastric junction – a distinct anatomo-functional entity

A group of digestive disorders, which have as reference point the esogastric junction, was evidenced during the past two past decades. Among these disorders are spectrum of gastro-esophageal reflux disease, adenocarcinoma of esogastric junction, epiphrenic esophageal diverticula and esophageal dysmotilities. Considering increasing incidence and prevalence of esogastric junction pathologies in Western Europe and the US a fundamental systemic analyses are necessary, designed to elucidate key factors in the etiopathogeny of these diseases. In many recent publications esogastric junction is viewed as a distinct anatomic zone with a separate physiological purpose. Structural disturbances of this anatomic complex or its impaired function lead to the development of diseases of esogastric junction. The objective of this paper is summarizing anatomical and physiological data, which represent esogastric junction as a distinct anatomo-functional entity. This concept will contribute to development and implementation of new diagnostic and treatment methods for above-named disorders.

Key words: esogastric junction, anatomy, gastro-esophageal reflux disease

Резюме. Пищеводно-желудочный переход – отдельное анатомо-функциональное образование

В течение последних двух десятилетий среди заболеваний пищеварительной системы выделилась группа болезней, которые имеют общий анатомический ориентир: пищеводно-желудочный переход. В эту группу входят спектр болезней связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом, аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода, наддиафрагмальные дивертикулы пищевода и нарушения моторики пищевода. Рост показателей распространенности и заболеваемости патологий пищеводно-желудочного перехода в западноевропейских странах и США показывает необходимость фундаментальных системных исследований для выявления ключевых факторов в этиопатогенезе этих болезней. Во многих недавних публикациях пищеводно-желудочный переход рассматривается как отдельное анатомическое образование с собственной физиологической функцией. Структурные или функциональные нарушения в этой зоне приводят к развитию болезней пищеводно-желудочного перехода. Цель этой работы – суммирование анатомических и физиологических данных, которые представляют пищеводно-желудочный переход как отдельное анатомо-функциональное образование. Эта концепция будет способствовать появлению и внедрению новых методов диагностики и лечения вышеуказанных заболеваний.

Ключевые слова: пищеводно-желудочный переход, анатомия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Însemnătatea clinică a zonei de joncțiune esofago-gastrică (JEG), determinată de poziție anatomică la hotarul celor două cavități importante a organismului uman – toracică și abdominală, a impus conceptul unui complex tisular policomponent din regiunea hiatusului esofagian al diafragmei. Această formațiune anatomo-funcțională menită să asigure tranzitul bolului digestiv și să împiedice refluxul gastroesofagian poate fi caracterizată în normă și patologie prin repere anatomo-topografice clare și parametrii funcționali specifici.

Joncțiunea esofago-gastrică a fost evidențiată de comunitatea medicală ca un segment deosebit al tubului digestiv și ca o entitate anatomo-clinică aparte în special în ultimii 15-20 de ani. În această perioadă au fost definitivate mai multe patologii ce au ca substrat morfopatologic această zonă anatomică printre care: boala de reflux gastroesofagian (BRGE), boala de reflux nonerozivă (BRNE), hernia hiatală, achalazia cardiacă, inelul Shatzky, esofagul Barrett, neoplasmul joncțiunii eso-gastrice, sindromul Boerhaave,

ulcerul cardiacă gastrică, diverticulul supradiafragmal. Suferințele enumerate sunt diverse după mecanismele etiopatogenice, deși o parte din ele prezintă diferite forme evolutive ale refluxului gastroesofagian (RGE). În pofida heterogenității evidente acestui grup de boli, ele au o localizare anatomică comună, care determină manifestările clinice similare. Tabloul clinic al patologiilor JEG adeseori reprezintă o constelație a acestora și simptome cu un accent deosebit de prezentare pentru fiecare afecțiune. Durerile retrosternale, pirozisul, disfagia, regurgitația, sialorea sunt simptomele cele mai frecvente întâlnite la pacienții cu patologia JEG. Simptomele asemănătoare cauzate de diferite boli impun gruparea lor pentru efectuarea diagnosticului diferențial. Pe de altă parte localizarea comună presupune folosirea acestora și metodele de investigații instrumentale, informativitatea și sensibilitatea cărora variază în dependența de patologie. Astăzi în afecțiunile JEG se utilizează atât metodele convenționale cum sunt esofagografia și examenul endoscopic, cât și metodele specifice, elaborate special pentru această

regiune anatomică: manometria și pH-metria esofagiană, impedanțimetria intralumenală și metodele combinate. Aceste similarități și interconexiuni ne permit să analizăm patologiile JEG ca un grup separat de boli ale sistemului digestiv.

Procesele neoplastice din această regiune, deși, o parte din ele se dezvoltă pe fondalul patologiilor cronice neoncologice ale JEG, necesită o abordare terapeutică specifică multidirecțională atât în cazuri tratabile, cât și în tumori depășite ca tratament paliativ. Accentuăm importanța tratamentului bolilor cronice din această zonă ca măsură profilactică pentru dezvoltarea de neoplasme și a diagnosticului diferențial atent bazat pe vigilența oncologică.

Incidența în creșterea patologiilor nononcologice ale JEG în ultimii ani se datorează în mare măsură cunoașterii de către medicii de diferite specialități, în special, medicii de familie, a simptomatologiei afecțiunilor JEG, precum și a posibilităților în creștere de diagnostic paraclinic (radiologic, endoscopic, imagistic, morfologic). Totodată la nivel global se înregistrează creșterea numărului pacienților cu BRGE, care este cea mai frecvent întâlnită patologia a JEG și este considerată una din bolile civilizației, caracteristică pentru țările industrializate.

Progresul în înțelegerea mecanismelor patogenetice și apariția substanțelor antisecretorii și potente fac posibilă terapia medicamentoasă eficientă a spectrului nononcologic a BRGE. Sunt necesare cercetări clinice extinse pentru evaluarea efectelor distanțe a tratamentului conservativ îndelungat și a capacității de prevenire a apariției schimbărilor metaplastice și displastice la nivelul mucoasei JEG. Pe de altă parte pacienții cu reflux noneroziv nu demonstrează răspuns clinic atât de favorabil la tratamentul cu blocatorii pompei de proton. Nu există un tratament conservativ eficient pentru bolile JEG, care au un substrat morfologic clar: herniile hiatale de dimensiuni mari, diverticuli supradiafragmali, complicațiile evolutive ale BRGE (stricturi, ulcere esofagiene, esofagul Barrett), iar multitudinea opțiunilor chirurgicale scoate în evidență necesitatea de standardizare a managementului chirurgical și a procedurilor operatorii. Dificultățile tehnice în abordul chirurgical atât clasic, cât și laparoscopic precum și abilitățile care se cer de la chirurgul care încearcă rezolvarea chirurgicală a patologiei JEG sunt și ele un argument în favoarea intenției noastre de a uni într-un studiu comun și amplu entitățile nozologice sus-numite ale JEG. Incidența mare a patologiei și eșecurile tratamentului chirurgical determină apariția unui număr de pacienți cu recurența patologiei care necesită intervenții iterative în zona JEG. Astfel de intervenții necesită o expertiză înaltă chirurgicală

și un algoritm de acțiuni care nu este stabilit până în prezent.

Apariția chirurgiei minimal invazive laparoscopice și toracoscopice, de asemenea, a stimulat interesul clinicștilor pentru tratamentul chirurgical al patologiilor JEG. Acest interes este susținut de cererea pacienților care optează pentru un tratament definitiv, care oferă reabilitare rapidă și este în general mai ieftin decât tratamentul medicamentos pe viață. În paralel cu evoluția indicațiilor, tehnicile laparoscopice s-au perfecționat progresiv începând cu prima intervenție laparoscopică pentru reflux gastroesofagian realizată de Dallemagne în 1991 [1]. Abordul laparoscopic s-a impus progresiv și a devenit un „standard”. În prezent, principiile intervențiilor asupra JEG și diferitele procedee celioscopice sunt perfect stabilite și absolut reproductibile.

Joncțiunea eso-gastrică în aspect anatomicofiziologic

Însăși JEG reprezintă o porțiune a tubului digestiv care include esofagul epifrenic (ampula epifrenică), esofagul intrahiatal sau epicardia (porțiunea diafragmatică), esofagul abdominal, cardia gastrică și polul superior al stomacului [2].

Conform altor autori esofagul terminal ce constituie aproximativ 20% din lungimea esofagului prezintă o structură și o funcție cu importanța clinică specială. Acest segment cuprinde esofagul toracic epifrenic, esofagul diafragmatic și cel abdominal [3].

Ultimii 4 cm ai esofagului toracic prezintă un segment mai dilatat, **ampula epifrenică**, cu rol funcțional în complexul eso-cardio-tuberozitar, situată între două zone mai înguste, superioară și inferioară (strâmtoarele von Hacker). Acest aspect reprezintă mai mult o constatare radiologică, fiind mai puțin vizibilă „in vivo”. În această porțiune, esofagul are raporturi anatomice anterioare cu cordul prin intermediul țesutului conjunctiv mediastinal; posterior, este separat de coloana vertebrală prin interpunerea ductului limfatic toracic și aortei descendente care la acest nivel trece posterior de esofag; lateral este în raport cu cei doi plămâni prin intermediul pleurelor mediastinale respective; la dreapta esofagului se află vena azygos care face crosa deasupra bronhiei principale drepte. Nervii vagi își modifică poziția relativă față de esofag. Cranial acestea se află pe ambele părți ale esofagului, iar caudal, vagul stâng trece pe fața anterioară a esofagului, iar cel drept pe fața posterioară.

Porțiunea intrahiatală a esofagului. Trecerea esofagului toracic în cavitatea abdominală are loc la nivelul hiatusului diafragmatic prin așa-numitul canal al lui Roux-Delmas, lung de 1,5-2 cm și, care are aspectul unei fante cu direcție verticală situate în plie-

rul diafragmatic drept. La nivelul hiatusului esofagian mușchiul frenic este substanțial îngroșat. Acest inel muscular poate fi considerat ca un „sfincter extern al esofagului”, care participă la prevenirea refluxului gastroesofagian [2]. Deși, ambii pilieri diafragmatici contribuie la formarea hiatusului esofagian, acest inel muscular este constituit, în 45% din cazuri, din fibre ale pilierului diafragmatic drept (fig. 1). Proiecția radiologică a hiatusului esofagian este variabilă în raport cu incidența și faza actului respirator. Fixarea esofagului la inelul muscular se realizează printr-o structură fibroelastică, întărită cu fibre musculare, (fig. 2) care asigură un grad de mobilitate relativă între esofag și diafragmă. Această foiță tisulară, denumită **membrana frenoesofagiană**, se extinde circumferențiar de la marginea musculară a hiatusului diafragmatic până la

esofag. Având originea preponderent din fascia endoabdominală, membrana frenoesofagiană se inseră pe esofag 2-3 cm deasupra hiatusului diafragmatic și cu 3-5 cm superior de joncțiunea mucosală. Structurile fibroase, pornite de pe suprafața diafragmei, care se îndreaptă spre esofag și se continuă cu seroasa acestuia - membrana Laimer-Bertelli - completează separarea cavității toracice de cea abdominală [4]. Membrana frenoesofagiană conține fibrele musculare care întăresc această structură fibroasă. Printre acestea se deosebesc fascicule musculare Rouget (posterior stâng) și Juvara (drept anterior) ce provin din pilierii diafragmatici și se termină în peretele esofagian ancorând și fornixul gastric de diafragmă. În aspect descriptiv macroscopic membrana frenoesofagiană prezintă o foiță superioară, către cavitatea toracică și

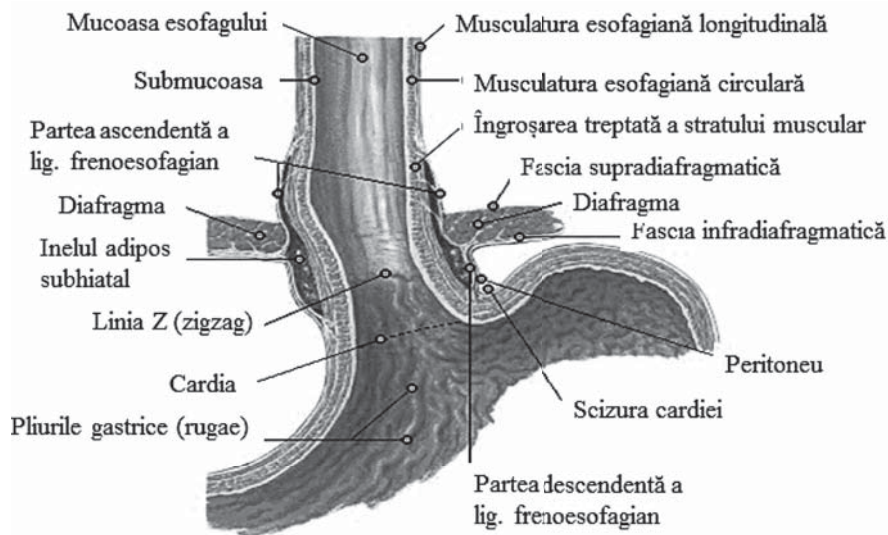


Figura 1. Joncțiune esogastică în secțiune frontală

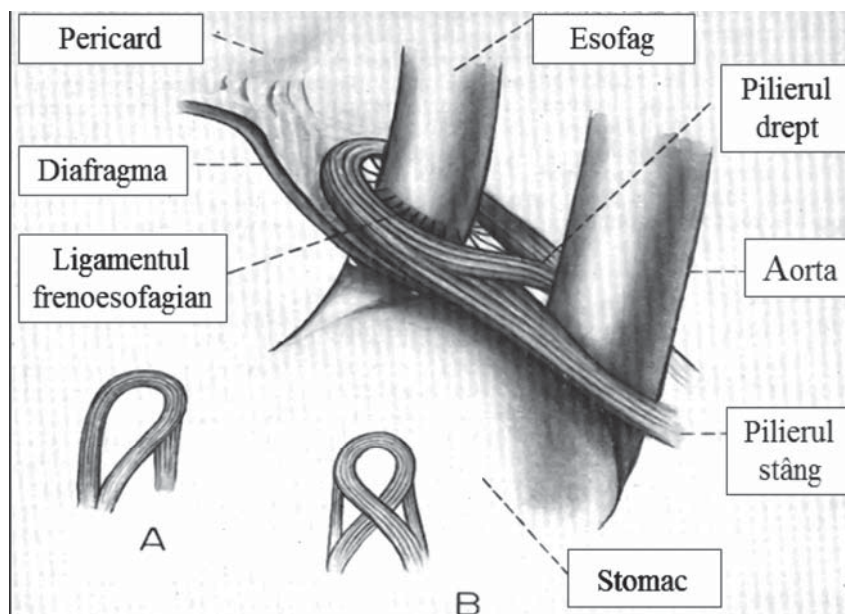


Figura 2. Ligamentul frenoesofagian și variantele anatomice de formare a hiatusului esofagian (A,B)

o foiță inferioară, către cea abdominală. Semnificația funcțională a membranei frenoesofagiene nu este bine definită, dar este clar că ea nu oferă o rezistență suficientă pentru prevenirea formării herniilor hiatale și nu poate fi folosită pentru plastia hiatusului sau ancorarea joncțiunii gastroesofagiene în abdomen în timpul operațiilor antireflux [4].

Ca entitate anatomico-funcțională JEG poate fi concepută doar în ansamblu cu diafragma, în particular cu **hiatusul esofagian** care constituie punctul de referință pentru JEG. Pilierii diafragmatici sunt benzi musculo-tendinoase care iau naștere pe corpii vertebrali (Th10-L1) din două bandelete tendinoase aplatizate, ce se continuă în direcție verticală, oblică și în anterior cu două benzi musculare una dreaptă și alta stângă, care de altfel formează cu adevărat cei doi stâlpi diafragmatici. Pilierul drept este mai lung și mai gros decât cel stâng, adeseori formează o angulare a fibrelor musculare spre suprafața anterioară a JEG și poate crea dificultăți în recunoașterea noțiunilor anatomice la mobilizarea esofagului abdominal în cadrul intervențiilor chirurgicale. Urcând în sus pilierii diafragmatici se unesc pe linia mediană pe marginea posterioară a centrului frenic. Fibrele provenite din porțiunea medială a ambelor pilieri se încrucișează și dau naștere fasciculelor musculare ale inelului hiatal. Uneori pilierul diafragmatic drept înconjoară esofagul ca o cravată având rol în controlul refluxului gastroesofagian, contribuind împreună cu membrana Bertelli și fibrele musculare oblice din

peretele gastric descrise de Willis și Helvetius, la menținerea unei funcționalități corecte a complexului eso-cardio-tuberozitar. Prin încrucișarea fibrelor musculare ale stâlpilor se formează două orificii diafragmatice; anterior - hiatusul esofagian și posterior - orificiul aortic, Figura 3.

Trecerea de la o presiune joasă intra-toracică la una ridicată în abdomen poate, determina fenomene de reflux, dacă aceste presiuni nu ar fi într-un echilibru stabil, în realizarea căruia intervin formațiuni anatomice dar și fenomene funcționale cu rol anti-reflux. Cum am descris anterior, esofagul, la nivelul hiatusului, este fixat printr-un sistem de fibre musculo-elastice, care împreună cu adventicea conductului formează membrana Laimer-Bertelli, care separă cele două cavități cu presiuni diferite și se comportă ca un manșon ce înconjoară porțiunea inferioară a esofagului și închide hiatusul esofagian. Inserția acestei membrane la nivelul planului muscular esofagian este foarte puternică și ca urmare distribuie o tensiune egală pe peretele conductului. Mecanismele funcționale care asigură trecerea alimentelor în stomac sunt foarte complicate și încă controversate.

Esofagul abdominal este porțiunea terminală a conductului, care se întinde de la marginea inferioară a hiatusului diafragmatic până la orificiul cardiac ce are o orientare oblică. Lungimea acestei porțiuni de esofag este de aproximativ 3-5 cm, variabilă în dependență de mișcările diafragmei în timpul respirației și gradul de umplere a stomacului. Esofagul abdomi-

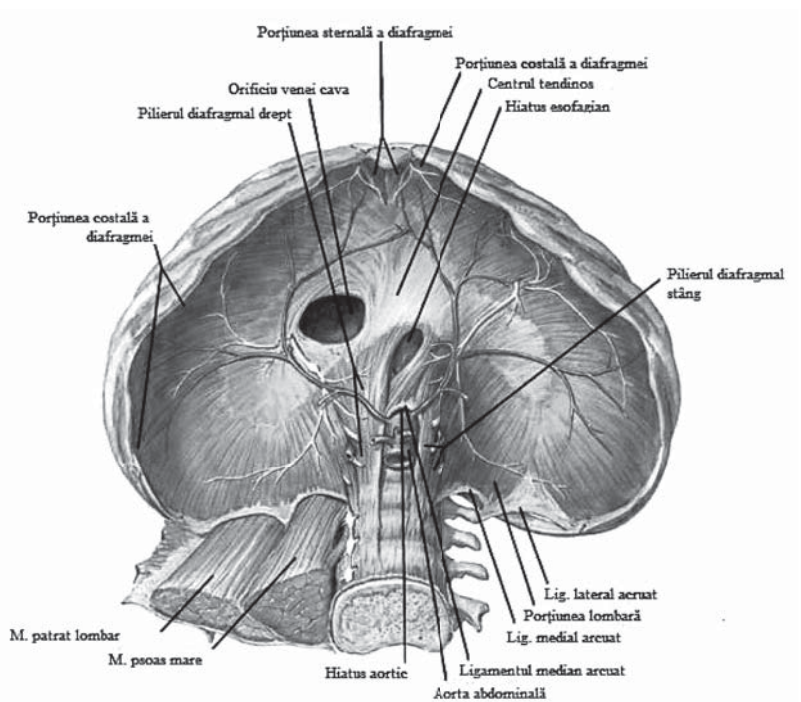


Figura 3. Diafragma din aspect abdominal. Inelul hiatal format preponderent din fascicule musculare provenite din pilierul diafragmal drept.

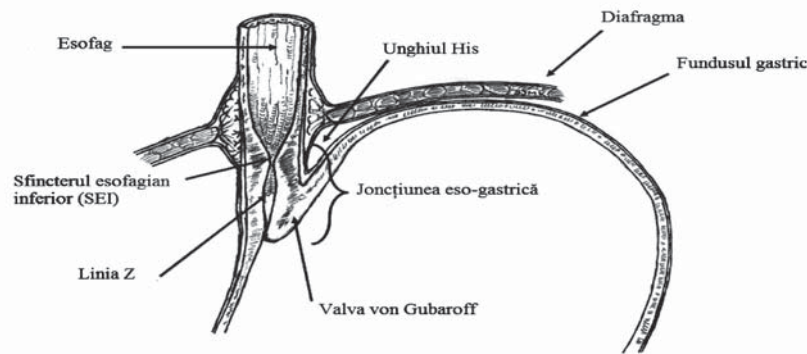


Figura 4. Joncțiunea esogastrică cu elementele anatomice care controlează refluxul gastroesofagian

nal are forma tronconică, cu baza mare îndreptat spre cardiac, acest segment al esofagului se mai numește antrul cardiac (antrum cardiacum). La nivelul unirii esofagului cu tuberozitatea gastrică, se formează un unghi ascuțit, unghiul Hiss, care corespunde în profunzimea unui pli de mucoasă numit valva lui Gubaroff [5] Figura 4. Toate aceste elemente anatomice împreună cu sfincterul esofagian inferior se opun refluxului gastroesofagian.

Sfincterul esofagian inferior. Musculatura esofagiană este constituită din fibre musculare orientate în două direcții:

- pătură musculară formată din fibre longitudinale, paralele cu axul lung al esofagului;
- fibre musculare circumferințiare dispuse în 1/3 inferioara esofagului.

Musulatura esofagiană este diferită în raport cu specia și localizarea pe esofag. Astfel, în treimea superioară este formată din fibre musculare striate, iar în treimea inferioară, din fibre musculare netede. Există o zonă de tranziție între aceste două categorii de fibre, mai evidentă pe cele circulare.

Ultimii 2,5 cm de țesut muscular, diferă anatomic și funcțional de restul esofagului constituind **sfincterul esofagian inferior** (SEI). În structura acestuia se întâlnesc trei elemente importante: *fibre musculare, elemente nervoase și celule endocrine*. Tonusul SEI este o proprietate a fibrelor musculare circulare care la acest nivel dezvoltă o tensiune mai mare decât restul esofagului și sunt mai sensibile la agoniștii colinergici și adrenergici.

Numeroase cercetări efectuate în această zonă a esofagului nu au putut pune în evidență structuri specializate care să corespundă SEI funcțional. Histologic s-a constatat că fibrele musculare sunt mai dezvoltate decât cele de la nivelul stomacului. Se notează o configurație aparte a fibrelor musculare, care la acest nivel nu sunt circulare ci semicirculare sau spiralate, intersectându-se cu fibrele musculare oblice ale stomacului. Există evidența, că cele două categorii de fibre se contractă într-o manieră circulară [6]. Gro-

simea SEI este inegală, fiind mult mai evidentă spre marea curbura gastrică, orientată oblic și acoperită de mucoasa gastrică și/sau esofagiană.

În repaus SEI este contractat, dar se relaxează la trecerea bolului alimentar. Petterson a demonstrat că esofagul și fundusul gastric se relaxează simultan în momentul deglutiției. Astfel, JEG funcționează ca o singură entitate, având un control neuroendocrin comun [7]. Cert este că SEI își îndeplinește funcția doar dacă esofagul terminal se află în abdomen. Funcționalitatea lui dispare în momentul ascensionării în torace, cum se întâmplă în herniile hiatale.

Mulți autori consideră SEI ca o zonă musculară aparte față de restul esofagului, fapt susținut și de constatarea ca fibră musculară are la acest nivel, un număr de mitocondrii și un consum de oxigen mai mare [8].

Majoritatea cercetărilor la oameni au demonstrat că la nivelul esofagului inferior există o zonă de înaltă presiune, pe o distanță de 3-5 cm, care acționează ca un sfincter fiziologic intrinsec, chiar dacă anatomic nu există un corespondent [9].

Inelul Schatzki. Descriș în 1953 de Schatzki, ca un inel terminal al esofagului situat la nivelul joncțiunii esogastrice. Este un inel fix, inextensibil, reprezentat de un repliu mucos, inelar, având aspectul unui diafragm incomplet, vizibil numai dacă segmentele de deasupra și dedesubt sunt destinate de bariu. Acest inel este acoperit pe fața superioară de epiteliu scuamos, iar inferior de mucoasa gastrică (epiteliu columnar). Inelul corespunde cardiaci mucoase și poate fi asociat cu herniile hiatale. Uneori se poate întâlni și un inel muscular, ca urmare a hipertrofiei fibrelor circulare suprapuse peste SEI. Este situat deasupra diafragmei și acoperit pe ambele fețe de mucoasa esofagiană.

Clinic, pacienții prezintă o disfagie intermitentă, asociată cu arsuri retrosternale, revelatoare a unei hernii hiatale. Evolutiv se poate ajunge până la o obstrucție totală prin fragmente alimentare solide (carne, pâine etc.) în special, când esofagul are un diametru sub 20 mm. Astfel, disfagia intermiten-

tă sau persistentă poate caracteriza această situație anatomică.

Vascularizarea JEG. Sursele arteriale sunt multiple, această porțiune a esofagului fiind cea mai bine vascularizată; arterele provin din coronară gastrică, diafragmaticile inferioare, iar câteva ramuri provin adeseori direct din trunchiul celiac și artera hepatică. Venele corespund de obicei teritoriilor arteriale, își au originea în porțiunea submucoasă și mucoasă unde formează plexuri, mai dezvoltate în partea inferioară. Venele mucoasei și submucoasei sunt conectate cu plexurile similare gastrice, iar în partea superioară cu rețeaua venoasă submucoasă faringiană. La nivelul segmentului toracic al esofagului există o rețea venoasă musculară și ramuri care străbat peretele și ajung la nivelul adventiceii unde formează plexul venos periesofagian ce acompaniază nervul vag. Venele azygos colectează sângele din jumătatea superioară a esofagului, iar în partea inferioară sângele este drenat prin venele coronare gastrice și diafragmatice către sistemul port. În acest fel se stabilește o importantă cale de derivație portocava.

Circulația limfatică la nivelul JEG. Canalele limfactice formează o rețea bine dezvoltată la nivelul stratului mucos și o alta - la nivelul stratului muscular; ambele se continuă cu cea faringiană și gastrică. Vasele limfactice au o direcție ascendentă având relație cu ganglionii regionali, la nivelul cărora în cazul tumorilor maligne apar metastaze. Astfel, neoplaziile segmentului inferior de obicei metastazează în ganglionii coronari, diafragmatici și celiaci. Drenajul limfatic al JEG se face, de obicei, subdiafragmatic de-a lungul ganglionilor gastrohepatici, gastrofrenici, gastrosplenici și gastrocolici [10].

Inervația JEG. Inervația extrinsecă a esofagului toracic și SEI este autonomă, prin fibre ce provin din nervii vagi, simpatici și filete din nervul laringian pentru porțiunea cervicală. Majoritatea nervilor cranieni trimit ramuri către esofag, dar mai ales, nervii IX și XI, a căror penetrare în conduct este strâns legată de tipul de mușchi pe care-l inervează: striat sau neted. În segmentul unde predomină fibrele musculare netede ramurile ce inervează sunt dependente de receptori adrenergici. Sistemul nervos intramural este format din 3 plexuri interconectate: adventițial, intermuscular și submucos. Plexuri intramurale fac parte din **sistemul nervos enteric** intrinsec, care datorită prezenței neuronilor multipolari (celule Dogiel) este capabil să funcționeze în mod autonom. Sistemul nervos enteric are activitate reflexă independentă și asigură reglarea locală a motilității esofagiene. Fibre nervoase mielinice provenite de la nervii vagi au conexiuni cu plexuri intramurale, iar o parte din fibre amielinice se termină pe celule musculare. Astfel, si-

milar cordului, esofagul dispune de un sistem nervos propriu, dereglarea activității acestui sistem se manifestă prin diverse „disritmii” – tulburări de motilitate esofagiană.

Excitația colinergică pentru neuronul intramural este de tip nicotinic, în timp ce, pentru celelalte forme, este de tip muscarinic. Ambele tipuri de neuroni inervează fibrele musculare netede și SEI [11].

Mecanismele de control ale activității motorii esofagiene sunt localizate în sistemul nervos central, periferic, în nervii intramurali și mușchi. Activitatea nervoasă la nivelul esofagului este caracterizată de prezența mecanismelor voluntare și involuntare care acționează împreună în raport cu cele două categorii de fibre musculare. Existența sfincterelor esofagiene superior și inferior previne deplasarea retrogradă a conținutului gastric și esofagian datorită existenței unui tonus bazal. Astfel în repaus, esofagul este închis prin mecanisme sfincteriene. Sfincterul esofagian superior se contractă și împiedică pătrunderea aerului în esofag în timpul respirației, iar tonusul este de 10-13 mmHg [12]. SEI menține un tonus bazal care este inhibat de *unda persaltică primară* permițând astfel trecerea alimentelor ingerate în stomac. Este de remarcat faptul ca tonusul sfincterial se adaptează variațiilor presiunii intragastrice, a cărei valoare este de 10-14 mmHg. În general, după deglutiție apare o relaxare completă a SEI cu o durată de 5-10 sec. urmată de o contracție de 7-10 sec. [13]. Refluxului gastroesofagian i se opune *complexul anatomo-funcțional eso-cardio-tuberozitar*, iar dacă totuși acesta se produce apare o *undă de contracție secundară*, care va propulsa refluatul în stomac, esofagul fiind astfel păstrat liber de orice conținut.

Tranzitul esofagian este determinat de contracția musculară și de forța gravitației. Acești doi factori intervin în funcție de poziția individului și de tipul alimentelor ingerate: ingestia de alimente solide determină o undă de contracție inițială de deglutiție numită *contracție peristaltică primară* care începe la faringe și se termină la nivelul cardiei, propulsând bolul alimentar în stomac.

În faza oro-faringiană a deglutiției bolusul este împins de contracția limbii prin mișcări voluntare, iar faringele se contractă; concomitent glota și nazofaringele sunt închise.

Odată cu pătrunderea alimentelor în esofag musculatura faringiană se relaxează, iar tonusul sfincterului esofagian superior crește. Pătruns în esofag, bolusul este propulsat involuntar către stomac, apoi o nouă contracție progresivă, circulară, este inițiată în esofagul superior. În timpul activității de propulsie a bolusului alimentar, esofagul se scurtează cu aproximativ 10% din lungimea sa [14].

Undele peristaltice secundare apar în prezența refluxului gastroesofagian (iritanți chimici și mecanici) și nu sunt induse de deglutiție. Aceste unde se produc numai în esofag, deși iau naștere la nivelul stomacului și sunt mediate de centrul deglutiției. Undele peristaltice secundare previn leziunile de reflux gastroesofagian realizând *clearance-ul esofagian*. [11]. În cazul în care nu există conexiuni cu centrul deglutiției apare un mecanism intramural de rezervă (autonom) care preia controlul asupra contracției mușchiului neted esofagian și determină *unda peristaltică terțiară*. Aceste unde survin independent de deglutiție, sunt necoordonate sau simultane la nivelul esofagului și nu trebuie confundate cu contracțiile secundare [11, 13]. Viteza undelor peristaltice este de 3 cm/sec în esofagul cu musculatura striată și de 5 cm/sec în segmentul cu musculatura netedă. Nivelurile diferite de control pentru peristaltica normală, determină numeroase consecințe când aceste mecanisme sunt alterate. Există două variante de tulburări a peristalticii esofagului:

- *hipomotilitatea*, caracterizată prin descreșterea amplitudinii contracțiilor sau absența acestora;

- *hipermotilitatea*, când undele sunt de amplitudine înaltă, prelungite sau repetitive. Aceste modificări se întâlnesc la corpul esofagian și SEI cu menținerea că, pentru SEI hipomotilitatea înseamnă presiune scăzută și contracții diminuate, iar hipermotilitatea înseamnă diminuarea sau absența relaxării în fazele deglutiției, manifestându-se ca un sfincter hipertensiv.

Incompetența sfincterului gastroesofagian se manifestă în special în timpul vărsăturilor, care reprezintă o modalitate prin care stomacul își elimină conținutul din cauza unei iritații sau distensii excesive. În timpul vărsăturii, joncțiunea gastroesofagiană se ridică la nivelul hiatusului esofagian datorită contracțiilor fibrelor longitudinale ale esofagului cu ștergerea rozetei mucoase care obișnuit închide joncțiunea și conținutul gastric este expulzat prin contracțiile antrului gastric și peretelui abdominal. După expulsie totul reintră în normal. Aceste manifestări sunt controlate de nervii cranieni VII, IX, XI, XII.

Fibrele nervoase aferente în afară de musculatură, inervează și glandele esofagului. Fibrele aferente asigură sensibilitatea termică, dureroasă și tactilă la nivelul mucoasei esofagiene, cele mai sensibile sunt segmentele distale ale esofagului și cardia. Inervația senzorială este asigurată de nervii vagi, care sunt reglatorii principali ai motricității esofagiene. Sistemul nervos simpatic controlează tonusul esofagian. Inervația pilierilor diafragmali, în special, aceluși drept este asigurată de nervii diafragmatici.

Concluzii

1) Prin poziția sa anatomo-topografică, la hotarul între două cavități importante dar destul de deosebite prin menirea lor – toracică și abdominală, JEG reprezintă un segment aparte al tubului digestiv având un rol deosebit în propulsarea bolului alimentar spre stomac, dar și un rol cardinal în preîntâmpinarea refluxului patologic.

2) Particularitățile de vascularizare (arterială, venoasă), inervare, dar și drenare limfatică, cele de structură anatomică a peretelui, dar și cele legate de mecanismele de funcționalitate a JEG conturează această zonă într-o entitate anatomică aparte.

3) Incidența în creștere a patologiei JEG în ultimele decenii, în special, a BRGE, care a devenit maldadia cea mai frecventă în structura patologiei tubului digestiv, dar și „explozia” frecvenței adenocarcinomului JEG și a esofagului Barrett au adus în actualitate noțiunea de JEG.

4) JEG a devenit atractivă prin prisma posibilității antrenării în tratamentul patologiilor din această regiune a metodelor minimal invazive.

Bibliografie

1. Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes C., Markiewicz S., Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. Surg Laparosc Endosc. 1991, 1(3):138-43.
2. Jocu I., Popescu E.A. Anatomia regiunii esofago-cardio tuberozitare. În: Patologia joncțiunii esofago-gastrice. București, Ed. Medicală; 1982.
3. Gavrilu D. Elemente de anatomie chirurgicală a esofagului. În: Patologie digestivă superioară – Bolile esofagului. București: Ed. Metropolis; 1994.
4. Orringer M.B. Anatomy and Physiology of esophagus. In Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, Ed. 16, WB Saunders, Philadelphia, 2000.
5. von Gubaroff A. (1886) U^{ber} den verschluss der menschlichen Magen an der Cardia. Arch Anat Physiol XX: 395.
6. Lieberman-Mefferet, D. Clinically oriented anatomy, embryology and histology. in: G.A. Patterson, J.D. Cooper, J. Deslauriers, (Eds.) Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery. 3rd edition. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia; 2008: 10–27.
7. Petterson G.B., Bombeck C.T., Nyhus L.M. The lower esophageal sphincter: Mechanism of opening and closure. Surgery 1980;88:307–314.
8. Christensen J., Roberts R.L. Differences between esophageal body and lower esophageal sphincter in mitochondria of smooth muscle in opossum. Gastroenterology. 1983;85:650–656.
9. Storr M., Meining A., Allescher H.D. Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis. 2000; 18: 93–102.
10. Constantinoiu S., Birla R., Iosif C., Copca N. Adenocarcinomul de joncțiune eso-gastrică. 2008, Ed Amaltea.

11. Goyal R., Sivarao D. Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility. In: Catell OD, Richter JE, eds. *The Esophagus*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:24–26.

12. Gerhardt D. et al. Human upper esophageal sphincter pressure profile. *Am J Physiol.* 1980;239(1):G49–52.

13. Delattre J.F. et al. Functional anatomy of the gastro-esophageal junction. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):241–260.

14. Hornby P.J., Abrahams T.P. Central control of lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Med.* 2000;108(suppl 4a):90S–98S.

VIZIUNI MODERNE ASUPRA CLINICII, DIAGNOSTICULUI ȘI TERAPIEI HIPOTIROIDISMULUI (Revista literaturii)

Lorina Vudu, conferențiar universitar, doctor în științe medicale,
Catedra Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

lorina_vudu@yahoo.com, tel. 079314035

Rezumat

După diabetul zaharat, hipotiroidismul deține al 2-lea loc după rata de incidență și prevalență între patologiile endocrine. Conform datelor din literatură 2-6% din populație suferă de hipotiroidie. Hipotiroidia subclinică se depistează la 10% din populația adultă și până la 3% din copii. Scăderea sintezei hormonilor tirodieni are multiple efecte nefaste asupra tuturor tipurilor de metabolism, afectând toate organele și sistemele organismului uman. Tabloul clinic al afecțiunii nu este patognomonic și poate masca atât patologii terapeutice, cât și chirurgicale, ginecologice, neurologice, psihiatrice ș.a. Tratamentul de substituție asigură în majoritatea cazurilor îmbunătățirea dereglărilor metabolice și se observă o dinamică pozitivă în tabloul clinic. Totuși ameliorarea completă a simptomatologiei din partea sistemului nervos, cardiovascular, a dereglărilor cognitive nu are loc în toate cazurile.

Cuvinte-cheie: hipotiroidismul, hormoni tirodieni, hormonul tirostimulant, tratament

Summary. Modern aspects of clinical picture, diagnosis and therapy of hypothyroidism (Literature review)

After diabetes, hypothyroidism holds 2nd place after the incidence and prevalence rate among endocrine pathologies. According to the literature, 2-6% of the population suffer from hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is detected in 10% of adults and up to 3% of children. Decreased thyroid hormones synthesis has multiple adverse effects on all types of metabolism, affecting all organs and systems of the human body. The clinical picture of the disease is not pathognomonic and can mask both therapeutic as well as surgical, gynecological, neurological, psychiatric pathologies. Replacement therapy with L-thyroxine ensure in most cases improvement of metabolic disorders and positive dynamics in the clinical picture. However, complete relief of symptoms related to cardiovascular and nervous system, cognitive disturbances does not occur in all cases.

Key words: hypothyroidism, thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone, treatment

Резюме. Современные представления о клинической картине, диагностике и лечению гипотиреоза (Обзор литературы)

Среди эндокринной патологии гипотиреоз занимает второе по распространенности и заболеваемости после сахарного диабета место. Согласно литературным данным, 2-6% населения страдает гипотиреозом. Латентный гипотиреоз встречается у 10% взрослого населения и около 3% детей. Снижение синтеза гормонов щитовидной железы оказывает многочисленные неблагоприятные эффекты на все виды обмена, нарушает функцию всех органов и систем человеческого организма. Клиническая картина синдрома не является патогномоничной и может «маскировать» терапевтическую, хирургическую, гинекологическую, неврологическую, психиатрическую и др. патологий». Заместительная терапия L-T4 в большинстве случаев улучшает метаболические нарушения, наблюдается положительная динамика клинической картины. Тем не менее, не во всех случаях наблюдается полное восстановление со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем, когнитивных нарушений.

Ключевые слова: гипотиреоз, гормоны щитовидной железы, тиростимулирующий гормон, заместительная терапия

1. Actualitatea problemei clinicii, diagnosticului și terapiei hipotiroidismului

În prezent problema diagnosticului și terapiei hi-

potiroidismului (H) rămâne a fi una dintre cele mai actuale în endocrinologia modernă, dat fiind faptul că această maladie a sistemului endocrin deține al doilea

loc după rata de incidență, după diabetul zaharat [5, 6, 18, 19, 20, 28, 30, 31, 39, 47, 49, 57, 69]. Se consideră că în țările bine dezvoltate H se depistează la 2-6% din populație [5, 6, 18, 19, 20, 28, 30, 31, 39, 47, 49, 57, 69]. Pe baza examinării a 25 862 de persoane, Canaris G. et al. au stabilit că 9,5% din cei examinați au un nivel ridicat de hormon tireostimulant (TSH) [6]. În afară de aceasta, în funcție de vârstă, la circa 4-21% din femei și 3-16% din bărbați se depistează și alte semne de H. Într-un alt studiu populațional cunoscut NHANES III, realizat pe un eșantion de 17353 de locuitori ai SUA cu vârste mai mari de 12 ani, s-a arătat că 4,6% sunt bolnavi de H (4,3% subclinic și 0,3% manifest) [57].

Balabolchin M.I. și coaut. (2002, 2007) scriu că hipotiroidismul latent (HL) se depistează la 10% din populația adultă și 3% din copii [36, 37].

Aceste date, potrivit opiniei lui Fadeev V.V. și Melnicenco G.A. [69] denotă faptul că H este una dintre cele mai răspândite maladii.

Creșterea duratei de viață a pacienților, determinată de perfecționarea metodelor de corecție și control al hormonilor tiroidieni (HT), a condus, totodată, la sporirea diferitelor complicații, între care un loc considerabil îl are encefalopatia tiroidiană, cu impact negativ asupra calității vieții și capacității de muncă a bolnavilor [1, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 21, 23, 27, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 41, 42], clasificată ca afectare metabolică a creierului și care corespunde rubricilor CIM 10: cretinism hipotiroidian (F00.2), cretinism mixedematos (F00.1) la copii și demență – în hipotiroidismul dobândit (F03 – F02.8) – la adulți.

Actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului și terapiei H este condiționată nu numai de răspândirea formelor subclinice ale acestuia, dar și de caracterul polimorf, neordinar al manifestărilor, mai ales, a simptomaticeii neuropsihice, dificultatea depistării acestuia în stadiile incipiente ale maladiei, evoluția latentă.

Între toată patologia endocrină nu există o altă astfel de stare în care dificultățile la etapa clinică a diagnosticului să apară atât de frecvent [56]. Pacienții cu H se pot întâlni în practica medicului de orice profil, motiv pentru care nu doar endocrinologii trebuie să cunoască bazele diagnosticului și tratamentului acestui sindrom. Simptome neuropsihice se atestă la pacienții cu H atât manifest, cât și subclinic, precum depresia, demența, dereglările afective, boala Alzheimer, sindromul apneei nocturne etc.

Cu toate acestea, rămâne discutabilă, necesitatea corectării, deopotrivă cu terapia patogenetică de substituție cu L-tiroxină, corectarea a encefalopatiei hipotiroidiene cu preparate nootrope.

Rămâne discutabilă oportunitatea prescrierii tera-

piei substitutive cu tiroxină în HL, mai ales la pacienții cu maladii cardiovasculare și aritmii cardiace, în legătură cu riscul sporit de apariție a complicațiilor. Unii endocrinologi [1, 20, 28, 39], în pofida unei anumite dinamici pozitive, datorate folosirii tiroxinei în HL, recomandă doar observarea bolnavilor și controlul nivelului de TSH de 1-2 ori pe an.

H, fiind un sindrom cu manifestări clinice polimorfe, complică diferențierea sa de alte patologii netiroidiene, fapt care îngreunează efectuarea unei terapii substitutive adecvate și profilaxia numeroaselor dereglări ce pot surveni pe fundalul hipofuncției glandei tiroide.

2. Tabloul clinic și diagnosticul

Tabloul clinic al H variază în funcție de gradul de afectare a glandei tiroide și durata deficitului de hormoni tiroidieni, precum și de vârsta pacienților și prezența maladiilor asociate [57, 69]. Diagnosticul clinic poate fi dificil, pentru că majoritatea simptomelor H nu sunt patognomonice pentru această maladie [49]. Potrivit lui Canaris G.S., et al. [5], din 77 de pacienți cu H manifest, doar 30% au prezentat unele acuze caracteristice acestei maladii, iar 147 de persoane sănătoase au constatat prezența, a cel puțin unuia dintre simptomele H.

Au fost descrise mai multe scale de simptome, recomandate pentru diagnosticul H, dar niciuna dintre acestea nu a cunoscut o aplicare largă în practica clinică. Aplicarea cea mai largă a avut-o scala de simptome Billewicz, recomandată pentru calculul cantitativ al sumei de puncte după prezența sau lipsa principalelor 17 simptome ale H. Potrivit lui Seshardi M.S. et al. [30], utilizarea acestei scale sporește probabilitatea diagnosticării H cu doar 15-19%.

Ulterior, Lulewski et al. au propus o variantă modificată a simptoamelor de H, compusă din 12 simptome principale în baza examenului unui număr de 50 de pacienți cu H manifest, 93 de paciente cu HL, 67 de paciente cu H, care au fost supuse terapiei substitutive cu L-tiroxină și 189 de femei fără patologia glandei tiroide. Toți cei examinați au fost chestionați în privința a 14 cele mai răspândite simptome de H. Pe baza acestui studiu, Lulewski et al., [19] au alcătuit scala de diagnostic al H.

Potrivit lui Lulewski et al. [18], suma de puncte mai mult de 5 conform acestei scale denotă prezența H la pacient, mai puțin de 2 puncte – a eutiroidismului, iar între 2 și 5 puncte – un rezultat dubios.

Este de menționat faptul că diagnosticul H poate fi considerabil de dificil din cauza lipsei simptoamelor specifice, care s-ar înregistra doar în H, a răspândirii largi a simptoamelor atestate în H în populația generală, dar care sunt legate de alte maladii somatice și psihice cronice, lipsei dependenței directe din-

Scala de diagnostic clinic al hipotiroidismului

Simptome	Sensibilitate,%	Specificitate,%	Valoarea predictivă a rezultatului pozitiv,%	Valoarea predictivă a rezultatului negativ,%
Încetinirea reflexelor tendinoase	77	93,5	92,2	80,3
Xerodermie	76	63,8	67,7	72,7
Intoleranță la frig	64	65	64,6	64,4
Înăsprirea pielii	60	81,2	76,1	67
Edem periorbital	60	96,3	94,2	70,7
Bradycardie	58	42,5	50,2	50,3
Transpirație scăzută	54	86,2	79,6	65,2
Adaos în greutate	54	77,5	70,6	62,8
Parestezii	52	82,5	74,8	63,2
Răcirea pielii	50	80	71,4	61,5
Constipații	48	85	76,2	62
Încetinirea mișcării	36	98,7	96,5	60,7
Disfonie	34	87,5	73,1	57
Hipoacuzie	22	97,5	89,8	52,6

tre gradul de deficit de HT și gradul de accentuare a manifestărilor clinice. Pentru că în H se afectează multe țesuturi și organe, spectrul vast de acțiuni diagnostice trebuie să constituie o condiție obligatorie. Se evaluează istoricul bolii, se efectuează investigații hormonale ale glandei tiroide, se determină anticorpii antitiroidieni. O parte componentă a diagnosticului contemporan este evaluarea vizuală a modificărilor din glanda tiroidă. Cu acest scop se aplică examenul ultrasonografic, scanarea cu radionuclizi, tomografia computerizată și tomografia prin rezonanță magnetică. Fiecare dintre aceste metode posedă gradul corespunzător de veridicitate al rezultatelor.

În H pot fi evidențiate următoarele sindrome:

1) Sindromul hipotermic-metabolic: scăderea temperaturii corpului, apetit scăzut, asociat cu depresia, împiedică creșterea considerabilă a masei corporale, (totuși obezitatea considerabilă nu este caracteristică H). Este dereglată sinteza și degradarea lipidelor. Deoarece predomină procesele de degradare, în final crește nivelul de trigliceride și lipoproteide de densitate joasă, adică se creează premise pentru apariția și dezvoltarea aterosclerozei;

2) Dermopatia hipotiroidiană și sindromul dereglărilor ectodermale: edemul mixedematos (fața, membrele și edemul periorbital), colorația icterică a tegumentelor, provocată de carotenodermie, fragilitatea și epilarea părului pe părțile laterale ale sprâncnelor, pe cap, inclusiv până la alopecia areată și căderea difuză a părului. Modificările aspectului exterior, provocate de H, uneori mimează acromegalia. Dacă există anemie asociată, culoarea pielii are aspect ceros;

3) Sindromul dereglărilor organelor de simț: di-

ficuțaiți de respirație nazală (din cauza tumefierii mucoasei nazale), dereglarea auzului (legată de edemul trompei auditive și al organelor urechii medii), voce răgușită (urmare a edemului și îngroșării coardelor vocale). Se depistează înrăutățirea vederii nocturne;

4) Sindromul afectării sistemului nervos central și periferic: sunt tipice bradicardia, somnolența, starea de inhibiție, scăderea memoriei, durerile musculare, paresteziile, scăderea reflexelor tendinoase, polineuropatia. Este posibilă apariția depresiilor, a stărilor de delir (delir mixedematos). Se atestă paroxisme tipice ale atacurilor de panică și periodic accese de tahicardie;

5) Sindromul afectării sistemului cardiovascular: cord mixedematos (bradicardie, voltaj scăzut la ECG, undă T negativă pe ECG, insuficiență circulatorie), hipotonie, poliserozite, variante atipice fără bradicardie, cu hipertensiune. Pentru cordul mixedematos este tipică creșterea nivelului de creatininfosfokinază, precum și al aspartataminotransferazei și lactatdehidrogenazei. Volumul minut cardiac este scăzut, rezistența vasculară în circuitul sanguin mare este crescută, frecvența pulsului în stare de repaus este normală sau scăzută, iar tensiunea diastolică – crescută, fapt care conduce la diminuarea presiunii pulsatile. Pentru că necesarul al miocardului în oxigen este micșorat într-o măsură mai mică decât asigurarea cu sânge a acestuia, angina pectorală apare rar. H deseori apare la persoanele în etate care suferă de boala ischemică a cordului, iar sporirea nivelului de lipoproteide de densitate joasă, scăderea lipoproteidelor de densitate înaltă și creșterea tensiunii arteriale, caracteristice pentru H, sunt factori de risc independenți pentru bolile cardiovasculare. Potrivit datelor

unui studiu din Olanda, s-a constatat că HL reprezintă un factor de risc esențial și independent pentru infarctul miocardic și ateroscleroza aortei;

6) Sindromul afectării sistemului digestiv: hepatomegalie, dischinezia căilor biliare, dischinezia intestinului gros, predispoziția la constipații, inapetență, atrofia mucoasei gastrice;

7) Sindromul anemic: anemia normocromă normocitară, hipocromă feriprivă, anemia B12 deficitară. Dereglările trombocitare conduc la scăderea agregării trombocitare, care în asociere cu scăderea factorilor VIII și IX în plasmă, precum și cu fragilitatea crescută a vaselor capilare agravează sângerarea;

8) Sindromul hipogonadismului hiperprolactinemic: hiperproducția de tiroliberină de către hipotalamus în caz de hipotiroxinemie sporește nu doar eliberarea de TSH, dar și cea de prolactină de către adenohipofiză. Clinic, acest sindrom în H primar se manifestă prin oligo-, opsomenoree, galactoree, polichistoză ovariană secundară;

9) Sindromul obstructiv - hipoxemic: sindromul de apnee în somn, care se dezvoltă ca urmare a infiltrării mixedematoase a mucoaselor și dereglărilor hemosensibilității ale centrului respirator. Afectarea mixedematoasă a musculaturii respiratorii cu scăderea volumului respirator și cu hipoventilație alveolară reprezintă una din cauzele acumulării de CO₂, care conduce la coma mixedematoasă.

Este de menționat faptul că deși majoritatea cercetătorilor au obținut dovezi privind impactul direct sau indirect a H asupra sănătății și calității vieții, există date care arată contrariul. Astfel, într-un studiu realizat la New Mexico (825 de participanți) nu au fost depistate deosebiri în simptomele prezentate de persoanele cu o concentrație ridicată (4,7 – 10 mUE/l) și o concentrație normală de TSH [13]. În studiul de la Whickham și cel de la Rotterdam nu a fost depistată vreo legătură reciprocă semnificativă între H și hiperlipidemie. În afară de aceasta, în studiul de la Whickham nu a fost depistată legătura reciprocă veridică între nivelul de TSH și dezvoltarea bolii ischemice a cordului pe parcursul a 20 de ani [31].

Diagnosticul contemporan al sindromului de H este bazat pe determinarea concentrației de TSH și de T4 liber prin metode de analiză hormonală de sensibilitate înaltă. Prin aceleași metode se controlează eficiența terapiei bolnavilor cu H.

Pentru H primar este caracteristică creșterea concentrației de TSH și scăderea T4 liber. Determinarea concentrației de T4 total (legat de proteine) are o importanță diagnostică mult mai mică, pentru că asupra concentrației de T4 total se vor răsfrânge orice oscilații ale concentrației de proteine – transportatori care leagă activitatea hormonală.

De subliniat că la pacienții cu H, alături de creșterea concentrației de TSH și scăderea T4 se poate determina o concentrație normală de T3, iar în unele cazuri ușor crescută, fapt determinat de reacția compensatorie de conversie periferică intensivă a T4 în hormonul mai activ T3.

Este important de stabilit cauza H, deși în prezent stabilirea cauzei nu modifică substanțial algoritmul terapiei acestuia, cu excepția sindromului Schmidt (asocierea H de geneză autoimună cu insuficiența cronică corticosuprarenală) și a H secundar (în aceste cazuri tactica tratamentului cere compensarea primordială a insuficienței suprarenale). Dat fiind faptul că H primar în majoritatea cazurilor se dezvoltă în rezultatul evoluției tiroiditei autoimune, este utilă determinarea marcherilor procesului autoimun - anticorpilor către tioperoxidază și tiroglobulină.

În H secundar și terțiar, concentrația de TSH este scăzută sau se poate afla în limitele plafonului inferior al valorilor normale. Pentru diagnosticul diferențial al H secundar și terțiar se aplică proba cu administrarea tiroliberinei și determinarea ulterioară a reacției TSH: dacă în acest caz concentrația de TSH nu crește, aceasta confirmă diagnosticul de H secundar (afecțiunea distructivă a hipofizei), dacă concentrația de TSH crește, acest fapt denotă forma terțiară (hipotalamică) a maladiei.

Pentru precizarea factorilor etiologici ai H se utilizează metode de investigație suplimentare. În ultima perioadă, metodele de investigație a glandei tiroide cu radionuclizi au început să fie aplicate mai rar (radioiodcaptarea, scintigrafia cu preparate radiofarmaceutice), pentru că biopsia prin puncție sub controlul ultrasonografiei este informativă și permite, în multe cazuri, evitarea iradierii.

O metodă suplimentară de diagnostic al H este măsurarea timpului de răspuns al reflexului ahilian. În H timpul de răspuns constituie 300-600 msec (valorile normale constituie 230-250 msec).

Determinarea concentrației de TSH este unul din principii în diagnosticul H. În cazul în care se obțin valori normale, investigația ulterioară este inoportună.

În prezent, potrivit valorilor normative pentru analiza radioimună, concentrația de TSH se consideră normală în diapazonul 0,4 – 4,0; 0,2 – 4,0; 0,3 – 5,5 mUI/l (în funcție de setul utilizat). Se discută în privința îngustării nivelului de referință al TSH: variantele posibile: 0,2 – 2,0; 0,4 – 2,5 mUI/l. La verificarea concentrației crescute de TSH se recomandă determinarea repetată a acesteia (la un interval de la câteva săptămâni la 6 luni). Dacă se depistează repetat valori crescute ale TSH (peste 10 mUI/l), diagnosticul de H manifest se poate considera confirmat, investigația

de T4 nu este prea oportună. Pacientului trebuie să-i fie indicată terapia substitutivă. În caz de normalizare spontană a TSH se recomandă supravegherea activă cu determinarea anuală a concentrației de TSH. În cazul creșterii limitrofe a concentrației de TSH (4 – 10 mUI/l), cu scop de diagnostic a HL este indicată determinarea concentrației de T4 liberă.

În practică, la depistarea unui nivel ridicat de TSH (peste 20 mUI/l) și dacă există tabloul clinic al H, determinarea repetată a TSH nu are sens, și terapia substitutivă trebuie începută imediat.

La depistarea primară a concentrației crescute de TSH (dacă în anamneză lipsește tratamentul cu iod radioactiv sau intervenția chirurgicală la glanda tiroidă) este necesară investigarea nivelului de anticorpi la țesuturile glandei tiroide pentru precizarea eventualei geneze autoimune a H.

La femeile cu o concentrație crescută de TSH și prezența anticorpilor către tiroperoxidază riscul de apariție a H manifest clinic crește considerabil. În legătură cu aceasta, unii autori recomandă în cazul prezenței a doi factori de risc - creșterea nivelului de anticorpi către tiroperoxidază în HL, indicarea levotiroxinei pentru orice creștere a nivelului de TSH [58].

Nivelul normal de anticorpi către tiroperoxidază (AC anti-TPO) la aplicarea diferitelor seturi constituie aproximativ 0-10; 0-35; 0-50 UI/ml. Depistarea unor concentrații pozitive scăzute de anti-TPO nu poate servi temei pentru afirmația privind eventuala prezență a tiroiditei autoimune (TA). Potrivit datelor lui Mohort T.V. și Carlovici N.V. [52], nivelul de AC anti-TPO de peste 100 UI/l denotă în mod univoc geneza autoimună a H, iar la concentrația de AC anti-TPO de peste 500 UI/ml și prezența semnelor ultrasonografice tipice de TA, diagnosticul de "tiroidită autoimună" nu poate fi pus la îndoială.

3. Principiile generale ale farmacoterapiei hipotiroidismului

H este prima maladie endocrină pentru care a început să fie utilizată terapia substitutivă. Până la mijlocul secolului al XX-lea, pacienților cu H li se indica extract din glanda tiroidă a animalelor. În prezent în terapia substitutivă a H se folosește levotiroxină (L-T4). Scopul farmacoterapiei H este dispariția simptomelor clinice ale maladiei și menținerea constantă a concentrației de TSH în limitele normei (0,4 – 4,0 mUI/l). Compensarea eficientă la majoritatea pacienților cu H primar se obține prin prescrierea de levotiroxină în doza de 1,6-1,8 mkg la 1 kg de masă corporală în 24 de ore. Preparatele de L-T4 se produc în dozaje de 25, 50, 75, 100, 125, 150 și 200 mkg într-un comprimat, ceea ce permite o titrare ușoară a dozei. Preparatul se absoarbe ușor din tractul gastro-intestinal.

În terapia substitutivă a H primar valoarea țintă a TSH este de 0,5 – 1,5 mUI/l, iar în tratamentul celui secundar - scopul constă în menținerea tiroxinei libere în sânge la nivelul treimii superioare a valorilor normale pentru acest indicator. Terapia substitutivă a H primar se efectuează de regulă, toată viață. La pacienții mai tineri de 55 de ani, în lipsa maladiilor cardiovasculare, L-T4 se prescrie în doza de 1,6-1,8 mkg la 1 kg de masă corporală [54]. Tratamentul de substituție cu L-T4 se prescrie în cazul HL persistent, sau în cazul depistării concentrației de TSH între 5 și 10 mUI/l repetat, iar în cazul asocierii sarcinii cu HL doza substitutivă deplină de L-T4 se indică imediat. În sarcină doza calculată de L-T4 constituie 2,0 – 2,2 mkg la 1 kg de masă corporală în 24 de ore [67].

Întreaga doză nocternală de preparat se administrează o dată, dimineața, pe nemâncate.

Gravitatea și durata H reprezintă criteriile principale, care determină tactica medicului în momentul inițierii tratamentului. La etapa inițială a tratamentului se ia în calcul vârsta pacientului și prezența patologiei asociate, în primul rând, a maladiilor sistemului cardiovascular.

Pacienților cu patologie cardiacă sau cu vârsta de peste 55 de ani, L-T4 li se prescrie conform calculului 0,9 mkg la 1 kg de greutate. Doza inițială de preparat constituie 12,5 – 25 mkg/24 de ore, și trebuie crescută cu 12,5 – 25 mkg la un interval de săptămâni - 2 luni până la normalizarea concentrației de TSH în sânge.

La apariția sau agravarea simptomatice cardiace, trebuie efectuată corectarea terapiei cardiace [66].

Există o opinie privind compensarea H la pacienții în etate, potrivit căreia nivelul de TSH poate fi în limitele care nu depășesc valorile caracteristice HL (cel mult 10 mU/l), iar perioada de ajustare a dozei optime poate atinge 6 luni. Adică doza de levotiroxină optimă pentru această categorie de pacienți este cea care atenuază simptomatice H fără a agrava starea sistemului cardio-vascular, și nu cea care restabilește concentrația normală de T4 și TSH în ser [37].

După tratamentul chirurgical al cancerului glandei tiroide și terapia cu iod radioactiv cu scopul profilaxiei recidivei tumorii se prescriu doze mai mari de L-tiroxină, care reduce concentrația de TSH sub nivelul normal, așa numita terapie supresivă cu L-tiroxină;

În cazul dereglării conversiunii periferice a T4 în T3 este necesară utilizarea T3 în asociere cu T4.

La femeile gravide cu H doza de L-tiroxină constituie 2,0 – 2,2 mkg la 1 kg/masă corporală în 24 de ore.

Abordările contemporane ale terapiei H sunt orientate spre utilizarea terapiei eficiente pentru jugularea manifestărilor sindromului neuromuscular,

edematic, hematologic, cardio-vascular și gastro-intestinal [4, 16, 21, 22, 23, 33, 43, 45, 47, 48, 59, 62, 63, 68]. Bolnavilor cu H li se prescrie vitaminoterapie (vitamine din grupele B, A și C); în anemie (în funcție de geneză) se prescriu preparate de fier, acid clorhidric, vitamina B12.

Din procedurile fizioterapeutice sunt indicate băile carbogazoase și de narzan, dușul, scăldatul în mare.

Totuși, în activitatea practică a endocrinologilor, neurologilor, psihiatrilor se întâlnesc tot mai des pacienții cu fenomene de așa numită encefalopatie hipotiroidiană, care include scăderea memoriei, atenției, ritmului gândirii, tulburări asteno-depresive, și cer corecție cu preparate nootrope pe fundalul terapiei substitutive patogenetice cu L-tiroxină.

Un anumit grad de tulburări neuropsihice se atestă la toți bolnavii cu H, fără excepție, iar uneori acestea predomină în simptomatologia clinică.

Levcenco I.A. și Fadeev V.V. [47] consideră că manifestările psihopatologice cele mai frecvent întâlnite atât în HL, cât și în cel manifest sunt tulburările depresive. Mihailova E.B. [50] menționează că există o legătură între forma subclinică de H și așa stări precum depresia, demența, dereglările afective, boala Alzheimer, sindromul de apnee nocturnă etc. Sindromul picioarelor neliniștite este mai des întâlnit la persoanele cu hipofuncția glandei tiroide.

În terapia substitutivă deseori nu se normalizează procesele cognitive și cele emoțional-motivaționale [70], fapt care denotă actualitatea căutării unor mijloace noi în terapia dereglărilor cognitive la bolnavii cu H, în particular, a unor preparate capabile să stimuleze funcțiile cognitive (memoria, atenția, instruirea) și să sporească rezistența creierului la hipoxie, intoxicații.

Având în vedere sensibilitatea mare a creierului nou-născutului la insuficiența de HT, care conduce ulterior la scăderea ireversibilă a intelectului, trebuie depuse toate eforturile posibile în vederea inițierii terapiei cu levotiroxină chiar din primele zile de viață ale acestuia.

Doza de levotiroxină calculată la masa corporală depinde de vârsta copilului. La vârsta de 0-6 luni se recomandă 10-15 mkg/kg la masă corporală, de 6-12 luni – respectiv, 6-8 mkg/kg la masă corporală, în continuare doza se micșorează până la 12 ani la 2-3 mkg/kg la masă corporală.

Terapia substitutivă în H central de asemenea se efectuează cu levotiroxină conform regulilor susmenționate. Controlul eficienței tratamentului se efectuează pe baza nivelului de tiroxină liberă în sânge. Dacă există insuficiență suprarenală, trebuie indicată, în primul rând, terapia substitutivă cu glucocorticoizi și doar apoi - cu levotiroxină.

Sarcina principală a terapiei substitutive este restabilirea funcțiilor fiziologice normale ale tuturor organelor și sistemelor, dereglate ca urmare a H. Drept criteriu al caracterului adecvat al tratamentului servește dispariția manifestărilor clinice și de laborator ale H. Evaluarea eficienței terapiei se efectuează prin intermediul controlului concentrației de TSH, care trebuie să se afle într-un diapazon normal (0,4 – 4,0 mkU/l). În ultima perioadă, au apărut raportări potrivit cărora diapazonul normal este de 0,5 – 1,5 mkU/l, care corespunde nivelului normal de TSH la majoritatea persoanelor sănătoase [65]. După prescrierea dozei substitutive complete, evaluarea caracterului adecvat al terapiei se efectuează peste 2-3 luni. După atingerea nivelului normal de TSH controlul repetat este recomandat peste 4-6 luni, pentru că la atingerea stării eutiroidiene clearance-ul levotiroxinei poate crește, ceea ce necesită mărirea dozei acesteia. În continuare, evaluarea nivelului de TSH se efectuează anual. În HL, dacă s-a decis să nu se prescrie levotiroxina, este necesar controlul mai frecvent al concentrației de TSH.

S-a constatat că la 5% din persoanele cu HL și concentrația crescută de anti-TPO apare anual H manifest [31]. Riscul evoluției HL în H manifest depinde de nivelul inițial de TSH și asocierea cu concentrații crescute de anticorpi către peroxidaza tiroidiană. Riscul maxim se determină la un nivel inițial de TSH > 12 mUI/l și constituie 76,9% [35].

Cât privește screening-ul HL, în prezent nu există o opinie unanimă, deși toți recunosc că acesta aduce o contribuție potențială la creșterea incidenței osteoporozei, hiperlipidemie, hipercolesterolemiei, hiperhomocisteinemie, maladiilor cardiovasculare, dar și a maladiilor sistemului nervos central și periferic.

Majoritatea tiroidologilor europeni susțin că screening-ul H în populația totală este inoportun, dar în unele grupuri este totuși necesar, în particular, pentru depistarea H congenital, pentru persoanele care au urmat tratament pentru tireotoxicoză, care au suportat intervenție chirurgicală la glanda tiroidă sau care fac tratament cu amiodaronă sau litiu [53]. În viziunea noastră, aceste recomandări sunt acceptabile pentru utilizare în practica clinică.

4. Încheiere

Actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului și terapiei H este condiționată de răspândirea formelor subclinice, polimorfismul și ambiguitatea simptomelor somatice și neuropsihice în această patologie, de dificultatea depistării lor, mai ales, la etapele incipiente ale maladiei, pentru că aceasta evoluează, practic, pe neobservate. În toată patologia endocrină nu există o altă astfel de stare în care difi-

cultățile la etapa clinică a diagnosticului să apară atât de frecvent.

Pentru că pacientul cu H poate fi întâlnit în practica oricărui profil medical, nu doar endocrinologii trebuie să cunoască bazele diagnosticului și terapiei acestui sindrom.

Dezvoltarea H este condiționată de insuficiența congenitală sau dobândită a producției de hormoni ai glandei tiroide sau de scăderea efectului biologic al acestora la nivelul țesuturilor. Hipofunția glandei tiroide are impact asupra tuturor procese metabolice și fiziologice din cauza scăderii considerabile a necesității de oxigen și încetinirii reacțiilor de oxidoreducere.

Diagnosticul de H primar, care este cel mai răspândit, se stabilește în cazul deteriorării primare a glandei tiroide după intervențiile chirurgicale, terapia cu iod radioactiv sau administrării îndelungate de tirostatice, I131 (în tratamentul gușii toxice). tiroiditelor nespecifice (subacută, autoimună, fibroasă) sau specifice.

H secundar (hipofizar) se dezvoltă datorită scăderii progresive a producției de hormon tirostimulant în rezultatul afecțiunii congenitale sau dobândite a hipofizei. Pentru diagnosticul diferențiat între H secundar și terțiar (hipotalamic) se efectuează proba cu administrarea i/v a tiroliberinei.

Metodele de examinare suplimentare sunt USG glandei tiroide cu Doppler, scintigrafia cu izotopi, biopsia prin puncție cu ac subțire, determinarea de anticorpi împotriva țesuturilor glandei tiroide.

Tabloul clinic al H depinde de gradul de manifestare a deficitului de HT, vârsta persoanei, viteza de evoluție a acestei maladii, prezența sau lipsa maladiilor asociate; gravitatea acestuia este criteriul principal care determină tactica tratamentului.

În funcție de gradul de gravitate H se divizează în:

1) subclinic, când simptomele clinice ale acesteia pot lipsi dar se determină o concentrație crescută de TSH în sânge, cu valori normale ale HT (se întâlnește la 10-20% din populație);

2) manifest, însoțit de manifestări clinice, creșterea concentrației de TSH și scăderea concentrației de HT (se întâlnește la 1,5 – 2% din femei și 0,2% din bărbați, în rândul persoanelor mai mari de 60 de ani – la 6% din femei și 2,5% din bărbați);

3) grav (care există îndelungat) având ca efect coma hipotiroidiană (mixedematoasă).

Administrarea zilnică a 0,15 mg de L-T4 sau 0,05 de T3 este însoțită de scăderea TSH până la concentrația normală la majoritatea bolnavilor de H. T4 se normalizează, de obicei, peste 5-6 zile după inițierea terapiei, T3 total – peste 2-4 săptămâni, ameliorarea

subiectivă a stării bolnavului are loc pe parcursul mai multor săptămâni, iar efectul terapeutic complet (eu-tiroidie) se obține nu mai devreme decât peste 2-3 luni după începerea tratamentului.

Atunci când există patologii cardiovasculare asociate și tulburări neuropsihice, terapia substitutivă trebuie să includă nu doar hormoni tiroidieni, dar și preparate cu acțiune orientată asupra patologiilor asociate.

O contraindicație pentru prescrierea HT este ti-reotxicoza decompensată, insuficiența suprarenală netratată și infarctul miocardic acut. Contraindicațiile relative includ dereglarea ritmului cardiac, angina pectorală instabilă și miocardita. În stările enumerate tratamentul H evident poate fi efectuat doar pe fundalul terapiei adecvate a patologiei cardiace.

În încheiere, trebuie menționat faptul că rămâne, totuși, discutabilă problema oportunității prescrierii terapiei substitutive în HL, mai ales, la pacienții cu maladii cardiovasculare, cu aritmii, în legătură cu riscul sporit al complicațiilor. O parte din savanții-endocrinologi [1, 20, 28, 39], în pofida anumitei dinamici pozitive ca rezultat al aplicării tiroxinei în HL, recomandă doar supravegherea bolnavilor și controlul nivelului de TSH de 1-2 ori pe an.

Bibliografie

1. Bembien D.A., Hamm R.M., Morgan L. et al., Thyroid disease in the elderly, *J.Fam.Pract.*, 1994; 38, p.583-8.
2. Braverman L.E., Utiger R.D., *The Thyroid*. Philadelphia, N.Y.: Lippincott – Raven Publishers, 1996; 735-878.
3. Broedel O., Eravci M., Fuxius S. et al., Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain, *Am.J.Physiol.Endocrinol. Metab.*, 2003; 285(3), p.470-80.
4. Burmeister L.A., Ganguli M., Dodge H.H. et al., Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory, *Thyroid*, 2001; 11(12), p.1177-85.
5. Canaris G.J., Steiner J.F., Ridgway E.C., Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease?, *Journal of Internal Medicine*, 1997; 12, N9, p.544-50.
6. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., The Colorado thyroid disease prevalence study, *Archives of internal medicine*, 2000; 160, N4, p.526-34.
7. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D., Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth?, *Arch. Neurol.*, 2003; 60(2), p.164-71.
8. Davis J.D., Stern R.A., Flashman L.A., Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly, *Curr.Psychiatry Rep.*, 2003; 5(5), p.384-90.
9. Dugbartey A.T., Neurocognitive aspects of hypothyroidism, *Arch.Int.Med.*, 1988; 158, p.1413-18.
10. Hollowel J.G., Stehling N.W., Flandres W.D. et

- al., Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II), *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 2002; 87, p.489-99.
11. Hunter J., Greene S.A., MacDonald T.M., Morris A.D., Prevalence and aethiology of hypothyroidism in the young, *Arch.Dis.Child*, 2000; 83, N3, p.207-10.
 12. International thyroid testing guigelines. National academy of clinical biochemisry. Los Angeles, 2001, (<http://www.nacb.org/Thyroid LMPG.htm>).
 13. Jaruratanasirikub S., Leethanaporn K., Khuntigij C., Spirplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal followup, *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.*, 2001; 14, p.177-84.
 14. Kilby M.D., Thyroid hormones and fetal brain development, *Clin.Endocrinol. (Oxf)*, 2003; 59(3), p.280-91.
 15. Koing S., Moura Neto V., Thyroid hormone actions on neural cells, *Cell.Mol.Neurobiol.*, 2002; 22(5-6), p.517-44.
 16. La Franchi S., Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis and management, *Thyroid*, 1999; 7, p.735-40.
 17. Lincoln S.R., KE R.W., Kutteh W.H., Screening for hypothyroidism in infertile women, *J.Reprod.Med.*, 1999; 44, N5, p.455-57.
 18. Lindeman R.D., Schade D.S., LaRue A. et al., *S.Amer.Geriatr.Soc.*, 1999; 47, p.703-9.
 19. Lulewski H., Muller B., Exer P. et al., Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls, *Clin.Endocrinol.Metab.*, 1997; 82, p.771-6.
 20. Mariotti S.F., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A., The aging thyroid., *Endocrine Reviews*. 1995; 16, p. 686-715.
 21. Markow K., Georgopous N., Kyriazopoulou V., Vaglenakis A.G., Iodine – induced hypothyroidism, *Thyroid*, 2001; 11, N5, p.501-10.
 22. McHenry C.R., Slusarczyk S.S., Hypothyroidism following hemithyroidectomy incidence, risc factors and management, *Surgery*, 2000; 128, N6, p.994-8.
 23. Morricone L., Donati C., Caviezal F., Ambrosi B., Autonomic nervous system alterations during TSH-suppressive therapy L-tiroxine in patients with multinodular goiter, 6th European congress of endocrinology/Lion, France – 26-30aril, 2003.
 24. Ouahid-Medjanil S., Monas N., Makraf T., Evaluation of intellectual level in congenital hypothyroidism: about 49 cases, 6th European congress of endocrinology/Lion, France – 26-30aril, 2003.
 25. Pollock M.A., Stuzock A., Marshall et al., Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid functional tests within the reference range: randomized double blind placebo controlled crossover trial, *BMS*, 2001; 323. p.891-5.
 26. Rehman S.U., Cope D.W., Senseney A.D., Bzezinschi W., Thyroid disorders in elderly patients, *South Med.J.*, 2005; 98, p.543-9.
 27. Rovet J., Long-term follow-up of children born with sporadic congenital hypothyroidism, Department of Pediatrics, University of Toronto. The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada/*Ann.Endocrinol. (Paris)*, 2003; 64(1), p.58-61.
 28. Serhardi M.S., Samuel B.U., Kanagasalopathy A.S., Cherian A.M., Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful?, *J.Gen.Intern.Med.*, 1989; 4, p. 490-2.
 29. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al., *Thyroid*, 1996; 6, p.155-60.
 30. Van Trotsenburg A.S., Vulsma T., Van Santem H.M. et al., Lower neonatal screening thyroxine concentrations in dwn syndrome newborns, *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 2003; 88(4), p.1512-15.
 31. Wall C.R., Myxedema coma: diagnosis and treatment., *Amer.Fam.Physician*, 2000; 62, p.2485-90.
 32. Werner S.C., Inglar S.H., Braverman L.E., Utiger R.D., *The thyroid: a fundamental and clinical text*, -8th. ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins, 2000.
 33. Weetman A.P., Hypothyroidism: screening and subclinical disease, *BMJ*, 1997; 314, 1175-78.
 34. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кременская В.М., Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.:Медицина. 2002, с.752.
 35. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кременская В.М., Фундаментальная и клиническая тироидология. Москва, 2007, с.546.
 36. Березин Ф.Б., Тревога и адаптационные механизмы. В кн:Тревога и тревожность/Под ред. В.М. Остапова, СПб; Питер, 2001.
 37. Гарднер Д., Шобек Д., Базисная клиническая эндокринология. Пер. с англ., книга вторая. М., 2011.
 38. Голубев В.Л., Вейн А.М., Неврологические синдромы: руководство для врачей. М.: „Эйдос Медиа”, 2002, с.832.
 39. Гусев Е.И., Бурдт Г.С., Никифоров А.С., Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.:Медицина, 1999, с.880.
 40. Данилова Л.А. Анализы крови и мочи.- СПб.:Деан,1999, с.128.
 41. Зефирова Г.С. Заболевания щитовидной железы. М.:Арт-Бизнес-Центр, 1999, с.215.
 42. Золотникова Г.П., Семенищенкова Т.А., Дисфункция щитовидной железы и психофизиологический статус у старшеклассников в условиях повышенных техногенных нагрузок среды обитания, Актуальные вопросы эндокринологии:Тезисы докл. IV Всероссийской науч.-прак. Конференции, Пермь, 2002, с.104-6.
 43. Калинин А.П., Котов С.В., Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.:Медицина, 2001, с.272; ил.
 44. Касаткина Э.П., Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства, Проблемы эндокринологии, 2003; 49, №2, с.3-7.
 45. Левченко И.А., Фадеев В.В., Субклинический гипотиреоз, Проблемы эндокринологии, 2002; 48, №2, с.1-8.
 46. Марова Е.И., Нейроэндокринология. Кли-

нические очерки /Под ред. Е.И.Маровой.-Ярославль, 1999; с.136-66.

47. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения, Врач, 2002; №7, с.41-3.

48. Михайлова Е.Б., Особенности формирования психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза (клинико-динамический, клинико-терапевтический и социальный аспекты). Дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. Казань, 2006, с.205.

49. МКБ-10 Международная Классификация Болезней (10-й пересмотр)/ВОЗ.1994.

50. Мохорт Т.В., Карлович Н.В., Гипотиреоз: распространенность, клиническая картина, диагностика, современные представления о целесообразности скрининга, Медицинские новости, 2004; №10, с.50-8.

51. Нери Д., Классификация деменций, Журн. неврол. и психиатрии, 2000; 1, с.61-7.

52. Никанорова Т.Ю., Ширманова Е.В., Спири Н.Н. и др., Состояние нервной системы при дисфункции щитовидной железы, Актуальные вопросы эндокринологии. Тезисы докл. IV Всероссийской науч.-практ. Конференции, Пермь, 2002; с.131-3.

53. Никитина И.Л., Седов В.Ю., Бишарова Г.И., Реф. Сб. Клинич. Эндокринологии, 2002; №5, с.1-5.

54. Олейник О.А., Состояние здоровья детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз в период новорожденности: Автореф. дисс...канд.мед. наук., Томск, 2001.

55. Петунина Н.А., Герасимов Г.А., Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении, Проблемы эндокринологии, 1997; 4, с.30-5.

56. Петунина Н.А. Субклинический гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению, Трудный пациент, 2006; 2, с.8.

57. Потемкин В.В., Эндокринология, М., 1999, с.432.

58. Самсонова Л.Н., Киселева Е.В., Касаткина

Е.П., Тиреоидный статус у детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз, Актуальные вопросы эндокринологии. Тезисы докл. IV Всероссийской науч.-практ. Конференции, Пермь, 2002; с.139-41.

59. Скворцова В.И., Платонова И.А., Творогова В.И. и др., Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензивной и тиреоидной систем на формирование дисциркуляторной энцефалопатии, Журн. неврол. и психиатрии, 2003; 103(12), с.26-33.

60. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Загребина Н.И. и др., Новые возможности диагностики и лечения узлового зоба, Актуальные вопросы эндокринологии. Тезисы докл. IV Всероссийской науч.-практ. Конференции, Пермь, 2002; с.149-51.

61. Таранушенко Т.Е., Йоддефицитные заболевания у детей: Автореф. дисс...канд.мед.наук. М., 1999.

62. Терещенко И.В., Голдырева Т.Г., Особенности психического статуса у больных йоддефицитным зобом, Клинич. мед., 2000; 3, с.32-5.

63. Трмфонова И.Ю., Йодное обеспечение и последствия дефицита йода у детей в условиях зобной эндемии средней степени тяжести: Автореф. дисс...канд.мед.наук.-Красноярск, 2001.

64. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф. М., Мазурина Н.В., Синдром гипотиреоза в практике интерниста (методическое пособие для врачей), М., 2003.

65. Трошина Е.А., Огнва Н.А., Тактика лечения впервые выявленного гипотиреоза, Русский медицинский журнал, 2009; 17(6), с.5.

66. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу, Проблемы эндокринологии, 2001; 47(4), с.7-13.

67. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Гипотиреоз. Руководство для врачей, М., 2002, с.216.

68. Шабельская В.В., Обоснование психометаболической терапии гипотиреоидной дисфункции познавательной деятельности: Автореф. дисс...канд.мед. наук.-Улан-Удэ, 2005.

CANCERUL HEPATIC

**Vlada-Tatiana Dumbrava, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
șef Catedră Medicina Internă nr. 4, gastroenterolog principal al MS RM,
Babițchi Victoria, medic-gastroenterolog, SCR, Ina Romanciuc, dr. în șt. med.**

vikcybab@mail.ru tel.069263789

Rezumat

Cancerul ficatului rămâne până în prezent boala care nu este bine înțeleasă, des întâlnită, dar nu este ușor tratabilă în lume și în Republica Moldova. Pentru scăderea frecvenței cancerul ficatului este necesar de făcut profilaxie și tratamentul hepatitelor virale la timp.

Cuvinte-cheie: cancer la ficat, carcinom hepatocelular

Summary. Liver cancer.

Liver cancer remains poorly understood, widespread and poorly treatable disease. Timely prevention and treatment of viral hepatitis will reduce the incidence of liver cancer.

Key words: liver cancer, hepatocellular carcinoma

Резюме. Рак печени

Рак печени до сих пор остается недостаточно изученным, широко распространенным и тяжело поддающимся лечению заболеванием, как для всего мира, так и для Республики Молдова. Своевременная профилактика и лечение вирусных гепатитов позволит снизить частоту заболеваний раком печени.

Ключевые слова: рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Nu există o definiție simplă și exactă a cancerului. Etimologia cuvântului provine din limba greacă KARKINOS, ceea ce înseamnă crustaceu. În general termenul de cancer se referă la un grup de afecțiuni caracterizate prin creșterea anormală și necontrolată a unei sau unui grup de celule, care invadează țesuturile înconjurătoare și care se pot împrăști (metastaza) la distanță de țesutul sau organul în care s-au format.

Pentru medic cuvântul **cancer** înseamnă evoluția unei tumori care distruge local și la distanță organele sănătoase ale individului atins de această boală. Pentru histolog sau anatomopatolog, cancerul reprezintă țesut de neformație care infiltrază structurile sănătoase din care s-a dezvoltat. Pentru biolog înseamnă o modificare a sistemelor de reglare a creșterii și diferențierii celulelor normale care devine periculoasă pentru restul celulelor.

Factori de risc

- Viruși: HBV, HCV, HIV.
- Ciroză hepatică de diferite etiologii, ciroză biliară primară.
 - Boli metabolice: steatohepatită nonalcoolică, diabet zaharat, obezitate.
 - Boli parazitare (druștea peceonocinaia).
 - Aflotoxină.
 - Contraceptive orale.
 - Steroide anabolice.
 - Sex (b).
 - Nivelul ridicat a Fe în organismul.
 - Fumatul.

HBV afectează aproximativ 30 de milioane de oameni din întreaga lume și se consideră cel mai important factor oncologic în dezvoltarea HCC. Replicare activă a virusului HBV implică, ca rezultat, dezvoltarea cirozei hepatice, ce crește în mod semnificativ dezvoltarea HCC. HBV provoacă nu mai puțin de 86% de cazuri din HCC. Frecvența HCC la purtătorii HBV neactivi, fără ciroză hepatică este mai puțin de 0,3%.

Dezvoltarea HCC în cazul când este prezent **HCV** variază în funcție de localizarea geografică. Frecvența HCC la HCV cronică este redusă – 1%, riscul crește în mod semnificativ la dezvoltarea cirozei hepatice – 2-8%.

La pacienții cu HIV și HCV se observă dezvoltarea rapidă (fulgeră) a cirozei hepatice și ca rezultat – risc înalt dezvoltării HCC.

Ciroza hepatică este rezultatul formării țesutu-

lui conjunctiv în ficat, ce poate să dezvolte în cancer hepatic, riscul variază în funcție de etiologia cirozei și crește în funcție de stadiul (după Child-Pugh): de la ciroză compensată până la stadiile decompensate (st. Child-Pugh C).

La ciroze compensate frecvența dezvoltării în HCC variază în jur de 5%. Dar această frecvență brusc crește (15-20%) în prezența dezvoltării complicațiilor CH (peritonită bacteriană spontană sau hemoragie din venele esofagiene).

La folosirea **alcoolului** în cantități egale 60 g/zi sau mai mult apare riscul dezvoltării HCC. Acest risc crește în 5 ori la folosirea alcoolului mai mult de 80 g/zi mai mult de 10 ani. Riscul crește la dezvoltarea cirozei de etiologie etilică (fiecare an la 2%) și în asocieri cu prezența virusurilor B sau C.

Aflotoxina este un agent oncologic puternic în dezvoltarea HCC, care duce la încălcarea specifică în genul p53. Aflatoxină B1 este un mitotoxin de ciuperci *Aspergillus flavus* și formează la depozitarea necorespunzătoare de nuci, grâu, soia, porumb, orez și alt.

Preparatele hormonale (**contraceptive perorale**) sunt componente importante care provoacă dezvoltarea HCC și de adenomă hepatică.

Folosirea îndelungată de hormoni anabolici poate crește puțin dezvoltarea HCC dar până în prezent nu sunt date confirmate.

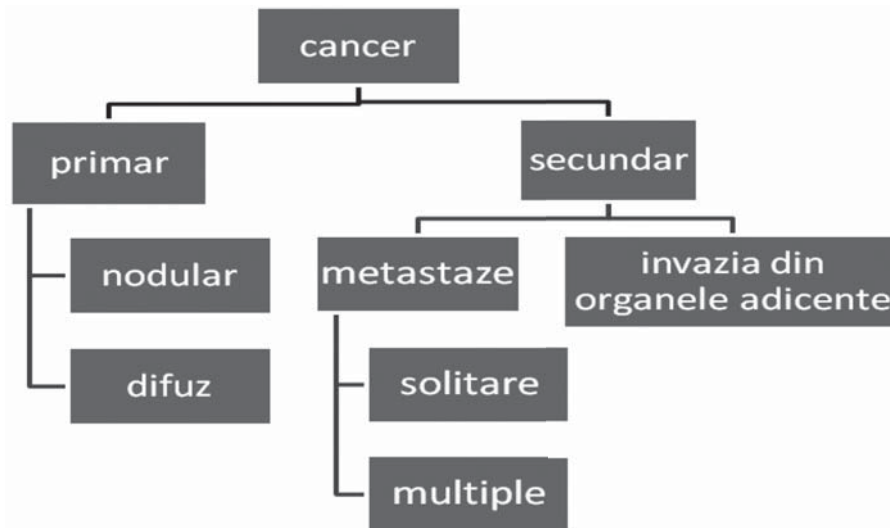
Pacienții cu **hemohromatoză**(↑Fe) și **ciroză hepatică ereditară** au un risc crescut în dezvoltarea HCC. Creșterea nivelului de Fe în sânge este responsabilă în schimbări de oxigenarea și dezvoltarea cancerului hepatic. Aceste schimbări pot fi și la boala Wilson, dar nu au fost confirmate documentar până în prezent.

În Europa și SUA se depistează creșterea riscului dezvoltării HCC la pacienții cu **diabet zaharat** și **obezitate**, mai mult la bărbați. Nu sunt date care confirmă dezvoltarea HCC la bolnavi cu **steatohepatită nonalcoolică**.

Rolul fumatului de asemenea nu este confirmată, dar consideră ca un factor de risc important în dezvoltarea HCC. În același timp, folosirea cafelei scade acest risc.

Clasificarea histologică (OMS, 1983)**I. Hepatocelular**

- 1) carcinom hepatocelular (HCC).
- 2) carcinom hepatocelular fibrolamelar (FL-HCC).



II. Holangiocelular (cancer ducturilor biliare)

- 1) holangiocarcinom intrahepetic
- 2) holangiocarcinom central (tumoara Klatkin)
- 3) holangiocarcinom extrahepatică (periferică)

III. Hepato-holangiocelular (mixt):

- 1) hepatoblastomă
- 2) carcinosarcomă

IV. Cancer mezodermal

- 1) mezenhiomă
- 2) angiosarcomă
- 3) limfosarcomă

Clasificarea clinică

Clasificarea morfologică

- 1) **forma nodulară** – unu sau câteva nodule de diferite mărimi în parenchima ficatului
- 2) **cancer masiv** – o tumoară masivă unică care este albicioasă și mai moale în centru
- 3) **forma difuză** – focare multiple diseminate de culoarea alb-gălbui în parenchima ficatului

Clasificarea după TNM

(Pier Deno anii 1943-1952).

Sistemul TNM(T: tumor, N: nodes, ganglioni, M: metastasis) reprezintă expresia extensiei anatomice a bolii neoplazice și se bazează pe definirea a 3 componente:

- **T** – extensia tumorii primare;
- **N** – absența sau prezența invaziei ganglionilor limfatici regionali;
- **M** – absența sau prezența metastazelor la distanță.

Patogeneză

Patogeneza nu este clar studiată până acum. Neclară rămâne legătura cancerului primar cu boala hepatică acută și cronică.

În ultimii ani a fost depistată legătura dintre viruși sau ciroza hepatică postnecrotică și dezvoltarea HCC. Cancerul primar foarte des este depistat în alcoolism cronic. Un rol important au și cancerogenii – afloto-

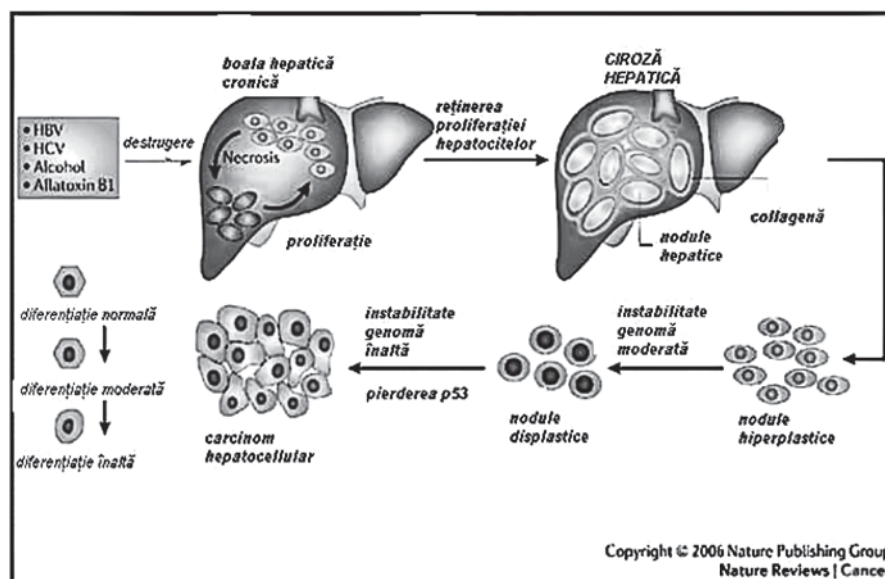


Fig. 1. Schema patogenezei cancerului hepatic

Morfologie

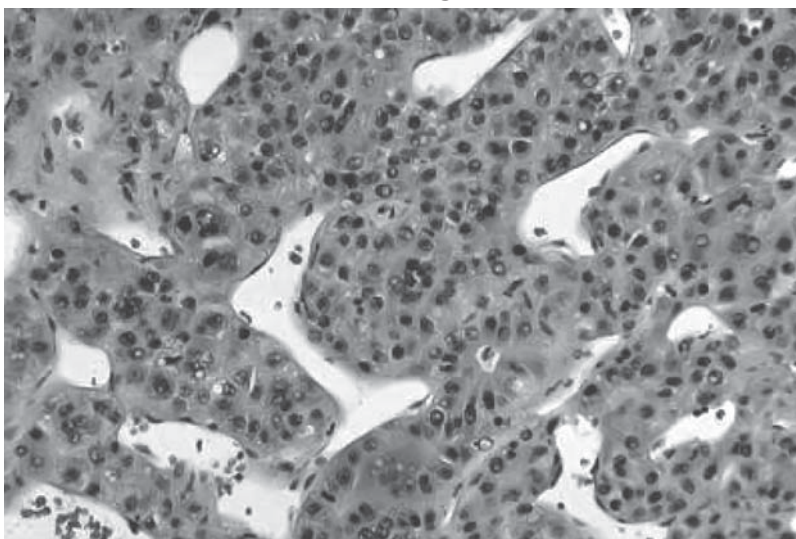


Fig. 2. Carcinom hepatocelular-microscopic

xina, mitotoxina, arseniu și alt. Preparate hormonale (estrogeni, androgeni, gestageni) și antihormonale (danazola, ciprocerona acetat) sunt astăzi cele mai importante triggeri oncogeni a ficatului.

Hepatocarcinomul, sau cancerul hepatocelular, este cea mai răspândită dintre tumorile hepatice; el survine în 20% din cazuri pe un ficat sănătos, mai frecvent pe un ficat atins de boala hepatică preexistentă (ciroză, hepatită cronică). Spre deosebire de Europa, unde ciroza alcoolică rămâne cauza principală a acestui tip de tumoră, în țările tropicale, hepatocarcinomul este legat adesea de virusul hepatitelor B și C, uneori de poluarea alimentelor, în special cu aflatoxină (toxina fungică). Se plasează pe locul 3 în mortalitate și 5 după frecvența dezvoltării cancerului în lume. În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 600000 de cazuri.

Frecvența HCC conform localizării geografice și factorii de risc

HOLANGIOCARCINOM

- 1) 5% din toate tumorile TGI.
- 2) 10% din toate tumorile primare a ficatului.
- 3) În Tailanda de Sud – 96:100.000 de bărbați.
- 4) În Asia de Est 500:100.000 de bărbați.
 - Se dezvoltă din epiteliul ducturilor biliare.
 - Are structura histologică ca la adenocarcinom.
 - Clinic mai des se manifestă prin icter sclerogutentular.
 - Patogeneza nu este clară până în prezent.

Factori de risc pentru holangiocarcinom

- 1) Colangită sclerozantă primară.
- 2) Trematoadele ficatului.
- 3) Colită ulceroasă.

Tabelul 1

Frecvența HCC, date Lancet, 2003

Localizarea geografică	B/F	HCV	HBV	Alcool	Alte
Europa		60-70%	10-15	20%	10%
-vest	5,8/1,6				
-sud	9,8/3,4				
-nord	2,6/1,3				
America de Sud		50-60%	20%	20%	10%
-nord	4,1/1,6				
-sud	4,8/3,6				
Asia și Africa		20%	70%	10%	aflatoxin
(Japonia)		70%	10-20%	10%	10%
Asia de Est	35,4/12,6				
S-E Asia	18,3/5,7				
Africa de Nord	24,2/12,9				
În lume	14,9/5,5				

4) Boala chistică ereditară a ficatului, chistul ductului biliar comun.

Tumora Klatkin – este o colangiocarcinomă care se plasează la nivelul poartei hepatice unde se combină ductul hepatic drept și stâng. În timpul dezvoltării tumorei Klatkin are loc sclerozarea stromei, ce face probleme în diagnosticarea ei. La momentul diagnosticării ea nu poate fi operată.

Carcinom hepatocelular fibrolamelar (FL-HCC)

- 1-9% din toate HCC în America de Sud și Europa.

- Fondează în ficat sănătos nu în ciroză hepatică.

- Mai des apar la pacienții tineri (≈ 23 ani).

- La FL-HCC prognoză mai bună în comparație cu HCC.

- Este comparație cu folosirea contraceptivelor orale și lipsește cu infecțiile virale.

- Rezecția chirurgicală – tratament de elecție în FL-HCC.

Diagnostic de laborator

De obicei probele ficatului sunt în limitele normale, dar des nesemnificative sunt crescute ALT și Fosfotaza alcalină.

AFP este crescută în 10% mai mult de 200 mmol/l.

Se confirmă diagnosticul scăderea nivelului de vitamină B12 și prezența de neirotenzină serică.

La CT și MRT se depistează unu- sau bilobare, unu- sau multimodale focare cu vascularizarea crescută.

Tablou clinic

CHC se caracterizează **prin tabloul clinic variat**: de la evoluție asimptomatică în stadiile inițiale (rolul screening-ului în diagnosticare), predominarea tabloului clinic al bolii hepatice de bază (HC sau CH), iar în stadii avansate cu decompensarea metabolică și portală a CH, apariția fenomenelor paraneoplazice, metastazarea tumorii condiționează simptomatologie polimorfă și stare generală gravă. Tabloul clinic în cancerul hepatic se combină din 3 grupe de simptome:

Simptome locale:

- Hepatomegalie
- Conglomerat sau tumoare palpabilă
- Hemoragii
- Sindrom algic și/sau ulceratii
- Compresia țesuturilor adiacente poate cauza icter

- Semne de colestază intra- extrahepatică (mai specifice pentru CC)

Semne ale metastazării

- Noduli limfatici măriți (supraclaviculari pe dreapta)

- Tuse, hemoptizie, colecții pleurale
- Embolia arterelor pulmonare (hipertensiune pulmonară, dispnee)

- Osalgii, fracturi
- Simptome neurologice
- Sindrom algic

Simptome sistemice

- Scădere în pondere
- Inapetență, astenie, fatigabilitate
- Transpirații exagerate
- Anemie
- Fenomene paraneoplazice (tromboze, dereglări hormonale)

- Hipercalcemie (pseudohiperparatiroidism)

- Hipoglicemii (stocare excesivă de glicogen)

- Hiperlipidemie

- Pseudoporfirie

Diagnostic de laborator

- Anemie (\downarrow Hb)

- Eritrocitoză și leucocitoză timp îndelungat

- \uparrow Fosfotazei alcaline

- Sindrom citolitic: \uparrow AST/ALT

- Hipoglicemie

- Hipercalcemie

- Hipercolisterinemie

- \uparrow Alfafetoproteinei (AFP)

În timpul vieții fetale, AFP se sintetizează în ficat, în celulele gastrointestinale. La adultul normal, concentrația sa este nedetectabilă prin metodele imunochimice obișnuite, dar crește în neoplaziile de *carcinom hepatic*. Circa 70% din cancerurile hepatice primare sunt însoțite de creșterea nivelului seric al AFP. În prezența HCC nivelul AFP crește până la 200 ng/ml și mai mult. HCC ≤ 2 cm în 30% nu produc AFP. AFP crește și în alte neoplazii: testiculare, ovariene. Nu toate hepatoamele și tumorile testiculare produc AFP, dar cele care sintetizează această glicoproteină, o produc în cantități foarte mari. După tratament chirurgical radical nivelul AFP scade evident.

- \uparrow CA 19-9 - marker tumoral, specific pentru colangiocarcinomă. În 50% nivelul CA 19-9 este mai mult de 100 UE/ml. Nivelul mai mult de 1000 UE/ml vorbește despre tumoara neoperabilă. CA 19-9 poate fi crescut și la cancer pancreatic și în colangite bacteriene.

- **Feritina serică** crescută se datorează secreției sporite de către celulele CHC, însă este lipsită de specificitate, deoarece poate crește în orice leziune hepatocitară activă.

- **Des-g-CarboxiProtrombina (des-g-CPT)** este un precursor al protrombinei dependent de vitamina K sintetizat de hepatociti și de celulele CHC. Creșterea valorilor până la 100 ng/ml posedă **specificitate** pentru CHC (în hepatite, ciroze și cancer

hepatic metastatic rămâne în limitele normei), însă sensibilitatea acestui marker este joasă în CHC de dimensiuni mici.

▪ **A-L-Fucozidaza** poate fi folosită în diagnosticul precoce al CHC la pacienții cu ciroză hepatică

Diagnostic instrumental

- USG organelor abdominale
- Scintigrafia hepatică
- Tomografia Computerizată Spiralată cu contrast (lipiodol)
- RMN cu contrastare
- Biopsie prin aspirație
- Laparoscopie cu biopsie hepatică
- Angiografie: splenoportografie, aortografie, celiacografie selectivă.

Tratament

1) Metodă combinată:

1-metodă chirurgicală radicală (lobectomie, hemipatectomie, rezecție hepatică atipică)

2-chimioterapie (metotrexat, 5-floruracil).

2) **Transplant hepatic.** *Indicații la HCC:* prezența focarului solitar <1cm SAU ≤ 3 focare cu diametru ≤ 3 cm și lipsa metastazelor.

3) **destrucție sau ablație transcutanată locală cu etanol, acid acetic, preparate chimice (iodine-131-lipoidol), criodestrucție** se aplică în tumoare mai puțini de 5 cm la pacienții cu contraindicații pentru rezecție hepatică.

4) **combinația destrucției transcutanată cu etanol și preparate chimice**

5) **radioterapie selectivă internă.** *Cyberknife* este cea mai modernă metodă fără destrucția țesutului sănătos.

6) **ultrasonografie țintită.**

7) **embolizarea arteriei hepatice.**

8) **terapie paliativă.**

Prognoză

• Supraviețuirea timp de un an la bolnavii cu CHC asimptomatici, cu ciroză hepatică compensată, st.A după Child constituie 90%, iar a pacienților simptomatici – 40%.

• Șansa de supraviețuire de 5 ani în CHC este de 2-6%.

• 52% dintre pacienții cu CHC care au atins remisie, vor contracta CHC repetat.

• După rezecția ficatului supraviețuirea de un an se atestă în 55-80% cazuri, supraviețuirea de 5 ani – la 25% rezecțați.

• După transplant de ficat cel mai bun prognostic este în cazul tumorilor de dimensiuni mici (<5 cm).

• Rata supraviețuirii după transplant de ficat timp de 4 ani este de 75%. În prezența HBsAg și în ciroza hepatică prognosticul este mai nefavorabil.

• Pentru CCIH, în pofida terapiei anticanceroase agresive și a intervențiilor paliative (stenturi parietale, drenaje biliare percutane), rata supraviețuirii este joasă, iar majoritatea pacienților (90%) nu sunt eligibili pentru rezecții curative.

• Supraviețuirea medie este de aproximativ 6 luni.

Profilaxia cancerului hepatic

- Imunizarea către **HBV**
- Profilaxia infectării cu **HCV**
- Efectuarea tratamentului antiviral contra hepatitelor virale B, C
- Scringing-ul pacienților
- Persoanele care beau ocazional cafea prezintă un risc cu 29% mai mic față cele care nu cosumă
- Cei care consumă cafea zilnic în cantități moderate prezintă un risc cu 42% mai mic
- Excluderea factorilor de risc sus-numite.

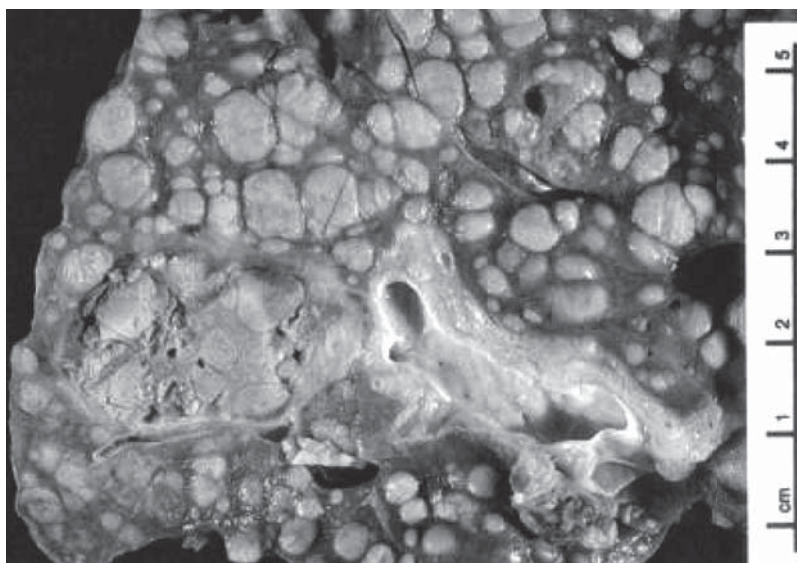


Fig. 4. HCC după embolizare

Bibliografie

1. American Cancer Society (December 2007). "Report sees 7.6 million global 2007 cancer deaths". Reuters. <http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSN1633064920071217>. Retrieved 2008-08-07.
2. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses' proteins in hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat* 2004; 11: 383-93.
3. Bosch F.X., Ribes J., Cléries R. et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
4. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M. et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127: S5-16.
5. Brauser Deborah. Dietary Nutrient Composition Associated With Cirrhosis, Liver Cancer. *Hepatology*. 2009;50:175-184 From Medscape Medical News. July 10, 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/705688>
6. Cancer Research UK (January 2007). "UK cancer incidence statistics by age". <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/age/>. Retrieved 2007-06-25.
7. Di Bisceglie A.M. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: S104-7.
8. Di Maio M., De Maio E., Perrone F., Pignata S., Daniele B. Hepatocellular carcinoma: systemic treatments. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(Suppl. 2): S109-14.
9. El-Serag H.B., Engels E.A., Landgren O. et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49: 116-23.
10. Farazi P.A., DePinho R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674-87.
11. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I. et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127: S35-50.
12. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
13. Kassahun W.T., Fangmann J., Harm J., Hauss J., Bartels M. Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review. *Exp Clin Transpl* 2006; 4: 549-58.
14. Kinzler, Kenneth W.; Vogelstein, Bert (2002). „Introduction“. *The genetic basis of human cancer* (2nd, illustrated, revised ed.). New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. p. 5 <http://books.google.co.uk/books?id=pYG09OPbXp0C&pg=PA5&dq=%22from+defects+in+onco+genes%22&lr=&ei=EJ8pSujtDYWKygSqi8ikBw#PPA6,M1>.
15. Klonisch T., Wiehac E., Hombach-Klonisch S. et al. Cancer Stem cell markers in common cancers-therapeutic implications. *Trends Mol Med* 2008; 14: 450-60.
16. Larsson S.C., Wolk A. (2007). „Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis“. *Gastroenterology* 132 (5): 1740-5.
17. Laura A. Dawson. High-Dose Focal Radiotherapy to Treat Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 49th Annual Meeting. October 28, 2007 <http://www.medscape.com/viewarticle/565097>.
18. Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
19. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33: 1353-7.
20. Patel T., Dangell C., Maheshwari S. Impact of Age on Screening and Surveillance for Primary Liver Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(4):768-774.
21. Shaib Y.H., El-Serag H.B., Davila J.A. et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology* 2005;128: 620-6.
22. Terence Kin Wah Lee; Antonia Castilho; Stephanie Ma; Irene Oi Lin Ng. Liver Cancer Stem Cells: Implications for a New Therapeutic Target. *Liver International*. 2009;29(7):955-965.
23. Thomas M.B., Abbruzzese J.L. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8093-108.
24. WHO (February 2006). "Cancer". World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Retrieved 2007-06-25.
25. Yu M.C., Yuan J.M. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 72-8.

FACTORII DETERMINANȚI – CE CONTRIBUIE LA O SPERANȚĂ DE VIAȚĂ LONGEVIVĂ PRINTR-UN MOD DE VIAȚĂ SĂNĂTOS

Dumitru Tintiuc^{1,2}, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Anatol Negară¹, doctor în medicină, conf. universitar, Tudor Grejdian^{1,2}, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Leonid Margine³, doctor în medicină, conf. universitar, Natalia Blaga-Lesnic¹, doctor în medicină, cercetător științific, Felicia Lupașcu-Volontir¹, cercetător științific, Gabriela Șoric¹, cercetător științific,

¹Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova,

²IMSP Spitalul Clinic Republican,

³Universitatea de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu” din Moldova

grejdeantudor@yahoo.com, 079256735

Rezumat

În această lucrare se descriu factorii determinanți ce contribuie la speranța de viață longevivă printr-un mod de viață sănătos. Societatea din cele mai vechi timpuri a fost cointereseată să afle secretele longevității de viață, dar studiile confirmă că nu există „secrete” de a trăi o viață lungă și fericită, dar sunt factorii de influență ce necesită a fi dirijați.

Summary. The determinant factors that contribute to a longer life expectancy, through a healthy lifestyle

The article describes the determinant factors that contribute to a longer life expectancy, through a healthy lifestyle. From the ancient times the society was permanently interested in finding the secrets of longevity, and it was proved that there is no „secret” of this phenomenon, but it is due to numerous factors that could be controlled.

Резюме. Определяющие факторы которые содействуют к увеличению продолжительности жизни при помощи здорового образа жизни

Эта статья описывает определяющие факторы которые содействуют к увеличению продолжительности жизни, при помощи здорового образа жизни. Общество было с древних времён заинтересована в узнавании секретов долголетия, но оказывается что нет никакого „секрета” долголетия оно следует из множества факторов которыми можно управлять.

Îmbătrânirea progresivă a populației, îndeosebi în țările economic dezvoltate și, creșterea speranței de viață la cca 80 de ani face ca persoanele de peste 60 de ani să reprezinte până la 21-25% din totalul populației, ceea ce sporește interesul pentru cercetările gerontologice [4].

Din cele mai vechi timpuri, societatea a fost interesată de aflarea secretelor longevității, persoanele ajunse la o vârstă venerabilă fiind considerate importante exemple ce ar putea dezvălui aceste lucruri. În ultima perioadă interesul față de acest subiect nu s-a diminuat și tot mai mult se dovedește faptul că nu există un anumit „secret” al longevității, ci aceasta reiese dintr-o multitudine de factori, o mare parte din ei putând fi controlați. Neputând influența ereditatea, totuși omul poate întreprinde măsuri benefice referitor la modul de viață, cu toate domeniile sale, cum ar fi alimentația, activitatea fizică, deprinderile nocive, familia, munca, viața spirituală, fiecare din ele aducându-și, mai mult sau mai puțin evident, aportul la starea generală de sănătate a individului și la probabilitatea unei vieți mai lungi și mai fericite.

După cum spunea profesoara Ana Aslan, trebuie să ne străduim să dăm nu doar ani vieții, ci și

viață anilor. Un mod de viață sănătos este cel care poate îndeplini această sarcină deloc ușoară. Căci, după vorbele marelui filosof german Schopenhauer, „Sănătatea nu este totul, dar fără sănătate totul este nimic”.

Modul sănătos de viață reprezintă un șir de activități caracteristice, tipice pentru anumite condiții specifice socio-economice, politice, de mediu și altele ce vizează promovarea, menținerea și îmbunătățirea stării de sănătate a oamenilor. Există două direcții în formarea unui mod de viață sănătos: 1. dezvoltarea, îmbunătățirea și activarea factorilor, activităților cu efect pozitiv asupra sănătății; 2. evitarea, micșorarea factorilor de risc. În structura factorilor ce influențează sănătatea, 50-55% revin modului de viață. Modul sănătos de viață nu apare spontan, fără îndoială că acesta este determinat de condițiile social-economice, tehnico-materiale și naturale. Dar, având o bază favorabilă, e obligatoriu a avea și cunoștințe. În ultima vreme a devenit popular dictonul conform căruia arta prelungirii vieții este, mai întâi de toate, arta de a nu o scurta. În legătură cu aceasta, interesul pentru modul sănătos de viață atrage atenția a tot mai mari grupuri de populație [8].

Rezultate și discuții

Factorii ce influențează speranța de viață longevivă:

A acțiunile de promovare și de prevenție aplicate în cazul adulților tineri au capacitatea de a reduce pericolele care influențează asupra sănătății, modului de viață, ambianței profesionale și sociale sau a maladiilor asimptomatice abordate cu întârziere. Pentru a realiza acest obiectiv, e necesar să examinăm câteva straturi complementare:

- încetinirea procesului de senescență biologică (intrinsecă);
- promovarea capacităților fizice, cognitive și dezvoltarea resurselor psihice;
- acționarea asupra factorilor de risc susceptibili să conducă la maladii cronice și invaliditate;
- depistarea precoce a maladiilor asimptomatice, putând beneficia de o terapie eficientă;
- adaptarea ambianței fizice și sociale la pierderea autonomiei funcționale.

A reuși senescența proprie înseamnă a reduce probabilitatea de survenire a maladiilor și incapacităților la o vârstă înaintată, ocrotind autonomia și calitatea propriei vieți, a dezvolta capacitățile de previziune. A prevedea înseamnă a anticipa consecințele fizice, psihologice și sociale ale înaintării în vârstă și a întreprinde suficient de devreme măsurile care vor diminua aspectele negative și vor amplifica aspectele pozitive. Previziunea se bazează pe un demers voluntar.

A promova sănătatea persoanelor de o vârstă înaintată înseamnă a dezvolta condițiile favorabile sănătății, adică punerea la dispoziția persoanelor în etate a mijloacelor de exercitare a unui control mai eficient asupra sănătății, bazându-se pe resursele proprii.

A preveni înseamnă a acționa spre a evita consecința unui risc: accident, deficiență, maladie, incapacitate. Se disting trei trepte ale prevenției: primară (a evita apariția unei maladii), secundară (a diagnostica și a trata precoce o deficiență sau o maladie) și terțiară (a limita consecințele incapacităților în domeniul social, psihic și afectiv) [4].

A acționa asupra fenomenelor de îmbătrânire pentru a le încetini este un vechi vis al omenirii. Transfuzii de sânge de miel în secolul XVII cu consecințe inimaginabile, injecții de extracte testiculare, de celule embrionare, de procaină, ingerarea în cantități mari de iaurt bulgar, gelatină regală de albină sau plante medicinale cum ar fi ginsengul... Nici unul din aceste „tratamente” nu se bazează pe date științifice validate [4]. Factorii determinanți ce contribuie la o speranță de viață longevivă printr-un mod de viață sănătos includ:

1. Ereditatea

Majoritatea gerontologilor sunt de acord că longevitatea este determinată inițial de mecanisme genetice. În favoarea acestei opinii există o serie de date experimentale. Există corelații între durata vieții urmașilor cu cea a părinților, bunicilor, străbunicilor. Conform acestei teorii îmbătrânirea s-ar produce determinat de programul informațional înscris în ADN-ul din nucleu [3]. În familiile de longevivi sunt mai puțin răspândite bolile corelate cu îmbătrânirea. Limitele longevității noastre ca specie sunt determinate genetic, ca de altel pentru orice altă specie. Durata de funcționare pentru care a fost prevăzută mașina noastră biologică o deducem din performanțele celor care au atins vârste înaintate, de pildă 110 sau 120 de ani [7].

Persoanele de gen feminin tind să aibă o durată de viață mai mare decât a celor de gen masculin în medie cu 5 ani. Cei mai mulți longevivi și centenari sunt din rândul femeilor.

2. Alimentația

Fructele și legumele reprezintă o componentă importantă în alimentația sănătoasă. Utilizând zilnic în cantități suficiente fructe și legume, putem preveni astfel de maladii ca bolile cardiovasculare, unele tipuri de cancer, diabetul zaharat și obezitatea. Fructele și legumele sunt o sursă importantă de fibre vegetale, vitamine și microelemente. Conținutul de vitamine și minerale variază mult de la un tip de legumă sau fruct la altul, din aceste motive este recomandat consumul diferitor tipuri de legume și fructe. Experții OMS recomandă includerea, zilnic, în alimentație a minim 400 g de fructe și legume variate, cu excepția cartofului și a altor tipuri de bulbi cu conținut excesiv de amidon. Beneficiile unei diete pe bază de fructe și legume se datorează, în principal, conținutului de antioxidanți. Specialiștii în nutriție ne recomandă să respectăm câteva reguli: consumul a cel puțin 5 tipuri de fructe și legume pe zi; consumul tuturor fructelor și legumelor de sezon; consumarea în special a fructelor și legumelor în stare proaspătă [5].

Este recomandabil a mânca mai mult la micul dejun, constituit din lapte, cereale și fructe; în schimb la cină trebuie de mâncat ceva ușor, deoarece o masă copioasă înainte de culcare va face digestia mai dificilă. Este bine a respecta câteva reguli ce țin de modul sănătos de alimentare: se mănâncă încet; se mănâncă la ore fixe; nu se sare peste mese; nu se consumă lichide în timpul meselor; nu se mănâncă cu lăcomie [8].

3. Activitatea fizică

Garantul unei vieți longevive este activitatea fizică suficientă. Principiul „mișcarea este viață” e cunoscut de toți încă din copilărie, dar puțini sunt cei

care îl realizează în viață. Exercițiile fizice trebuie să fie îndeplinite cu bucurie, în corespundere cu starea psihemoțională, regulat pe parcursul întregii vieți, să fie asociate cu masajul, cu hidroproceduri și altele. Cunoscutul medic german Hufeland afirma încă în 1853 următoarele: „Nici un leneș nu a atins adâncile bătrâneți; toți cei care au ajuns longevivi au dus un mod de viață foarte activ”. Antrenamentele fizice, practicarea sportului, lucrul în aer liber e indispensabil tuturor oamenilor; acestea induc scăderea colesterolului în sânge, a lipidelor, beta lipoproteinelor, trigliceridelor. În țările scandinave, unde o mare parte a populației se ocupă cu practicarea exercițiilor fizice, sportului, este una dintre cele mai mari speranțe de viață.

Evitarea sedentarismului reprezintă un aspect esențial în frânarea procesului de îmbătrânire. Această tendință s-a accentuat o dată cu inventarea televiziunii. Sedentarismul este nociv pentru sistemul locomotor, pentru cel cardiovascular și pentru desfășurarea normală a metabolismului. Utilizarea sistematică a automobilului este un factor ce favorizează îmbătrânirea [1].

4. Corectarea deficitului hormonal

Tratamentul hormonal de substituție al menopauzei prin acțiunea sa asupra osului, pielii, creierului și organelor urogenitale previne unele efecte ale îmbătrânirii la femeie. Concentrațiile plasmatică ale hormonului de creștere sunt diminuate la unii subiecți bătrâni, iar administrarea acestuia în concentrații scăzute la oamenii în vârstă a permis sporirea masei corporale și reducerea unor efecte ale îmbătrânirii asupra pielii. Aplicarea acidului retinoic a permis regresarea anumitor efecte ale îmbătrânirii cutanate la oameni [4].

5. Starea sănătății

Printre bolile ce determină mortalitatea în lume, principalele sunt:

1-Bolile vasculare – 29,3% (inclusiv 27,2% dintre femei și 31,7% dintre bărbați), printre acestea boala ischemică a cordului – 12,6% și bolile cerebrovasculare – 9,7%; 2-Neoformațiunile maligne – 12,5%; 3-Bolile aparatului respirator – 6,5% (mai cu seamă cele cronice 4,8%); 4-Traumatismele, accidentele, intoxicațiile, cazurile de suicid; 5-Infecția HIV/SIDA – 4,9%; 6-Bolile tractului digestiv – 3,5%.

În Moldova una dintre cauzele determinante ale mortalității sunt maladiile tractului digestiv, preponderent cirozele hepatice [3].

Cele mai importante cauze de deces la persoanele de peste 80 de ani sunt: 1. maladiile cardiovasculare, 2. tumorile, 3. bolile aparatului digestiv, 4. bolile aparatului respirator.

Bolile cronice reprezintă cauza cea mai serioasă

a mortalității: 60% dintre toate decesele de pe glob survin în urma bolilor cronice – cancerul, hepatitele și cirozele hepatice, ictusurile, bolile respiratorii cronice și diabetul zaharat.

6. Educația

Există o legătură între gradul de inteligență și de cultură pe de o parte și starea de sănătate și durata de viață pe de altă parte. Studii statistice de mare amploare au dovedit că oamenii care citesc multe cărți au o viață mai lungă. Se știe că cititul stimulează inteligența. Televizorul consumă un timp prețios și nu ne învață decât șabloane stereotipe. Atitudinea cuiva în fața televizorului este pasivă, neparticipativă la acțiune. Cu totul altceva sunt jocurile care stimulează inteligența și creativitatea și conturează personalitatea. Cluburile de șah aduc o contribuție importantă la formarea unor oameni care gândesc în mod original și creator, găsind soluțiile cele mai bune în problemele vieții [7].

Cunoscuți oameni de știință și medici au fost longevivi [9].

De decenii, instruirea despre sănătate a oamenilor a constituit o importantă strategie pentru prevenirea bolilor. După cum o dovedesc multe studii, educația și sănătatea sunt inseparabile. Copiii care învață mai mulți ani au tendința de a fi mai sănătoși și a avea acces la mai multe oportunități în viață. Educarea copiilor și a adolescenților poate întipări comportamente pozitive de sănătate de la vârste tinere și preveni riscul și moartea prematură. De asemenea, poate genera cetățeni informați, capabili să caute servicii și să militeze pentru politici pentru sănătate. Echiparea tinerilor cu cunoștințe, atitudini și abilități prin educație este un analog al vaccinării împotriva pericolelor pentru sănătate.

7. Deprinderile nocive

Fumatul și consumul de alcool sunt incompatibile cu modul sănătos de viață, după I. Osterman și F. A. Sloan (2004). Conform OMS, anual fumatul este cauza decesului unui milion de oameni. În SUA a fost stabilit că impozitele de la industria fumatului constituie 8 miliarde de dolari, iar pierderile din cauza incapacității de muncă, a bolilor și a decesului precoce – 19 miliarde de dolari. Anual decedează 20 de mii de oameni din cauza bolii alcoolice a ficatului. Bărbații care fac abuz de alcool, în 60% din cazuri, decedează în vârstă de până la 50 de ani. S-a stabilit că în SUA, la fiecare 1 dolar de câștig în urma vânzării alcoolului revin 3 dolari de pierderi mascate, iar în Germania la fiecare 1 Euro de venit revin 6 Euro de pierderi reale. Folosirea alcoolului în doze toxice are ca rezultat creșterea rebutului industrial și scăderea capacității de muncă, cu scurtarea ulterioară a zilei de muncă [3].

8. Viața personală, familia, mediul

Cercetările multor savanți gerontologi arată că viața familială fericită de lungă durată constituie un factor al longevității. Marea majoritate a longevivilor s-au căsătorit și au avut copii. Cei mai mulți s-au căsătorit la vârsta de 20-30 de ani. Anumite studii se declară împotriva căsătoriilor devreme, care pot scurta viața. S-a dovedit că bărbații care se căsătoresc înainte de 20 de ani trăiesc mai puțin decât cei care s-au căsătorit după 20 de ani. Totodată, frecvența avortului spontan e mai mare la femeile sub 20 de ani. Dintre femeile longevive în studiul dat nici una nu a săvârșit avorturi artificiale, majoritatea sarcinilor finalizându-se cu nașterea copiilor sănătoși. Sarcinile și nașterile normale au un efect pozitiv asupra organismului femeii, prelungindu-i viața. Majoritatea longevivilor apreciază relațiile din familie ca fiind bune, căsnicia reușită. Relațiile familiale armonioase favorizează menținerea autorității bătrânilor și duc la adaptarea mai bună la mediul social. Astfel, trebuie menționat efectul pozitiv prelungit și variat al vieții de familie asupra sănătății și duratei de viață a omului. Dinamismul, adaptarea ușoară la condițiile mediului ambiant, caracterul armonios, temperamentele sangvinic și flegmatic se mențin până la adânci bătrânețe și se consideră factori de longevitate. În analizarea factorilor ecologice, trebuie luați în considerație și factorii climaterici, locul de trai și particularitățile naționale.

Echilibrul sufletesc, robustețea personalității și sănătatea mintală a cuiva depind în măsură însemnată de armonia care a domnit în relațiile dintre părinți și în familie în general, de dragostea cu care a fost înconjurat și de încrederea ce i s-a arătat. Celibatul prelungit atrage un risc sporit de îmbolnăvire. În consecință, chiar și durata de viață a solitarilor este mai redusă decât a familiștilor. Încununarea unei căsnicii o reprezintă copiii. Copilul este un leac miraculos împotriva stresului. El te face să zâmbești, iar zâmbetul, destinderea, veselia, induc în organism reacții benefice, antistres, aducătoare de sănătate și tinerețe. Cei care nu au copii se îmbolnăvesc mai ușor și au o durată medie de viață mai scurtă decât cei care au copii. Un copil aduce bucuria în casă și te face să lupți, pentru că simți că ai pentru ce lupta și ce apăra. Ruperea căsătoriei, divorțul, reprezintă un factor important de stres, depășit ca intensitate doar de pierderea unei ființe apropiate. O serie de îmbolnăviri își fac apariția după divorț sau după moartea cuiva la care am ținut foarte mult. Suferința unei persoane la care ținem ne poate îmbolnăvi [7].

Plânsul descarcă organismul de stres, de energia negativă, care, reprimată înăuntrul nostru, induce reacții neuroendocrine care duc la îmbolnăvire. Este

binecunoscut faptul că femeile plâng mai ușor decât bărbații, pentru care plânsul e considerat ceva rușinos. Bărbatul consumă multă energie inhibându-și plânsul, controlându-și expresia feței, păstrând durerea sa în interior. Femeile trăiesc cu 6-7 ani mai mult decât bărbații, deoarece fac cu mult mai rar bolile pe care le considerăm legate de stres. Infarctul miocardic, de exemplu, este de circa 6 ori mai frecvent la bărbat decât la femeie [7].

9. Viața socială, timpul liber

Asupra duratei vieții influențează și condițiile socio-economice (șomajul, sărăcia etc.), locul de trai (climatul nefavorabil, ecologic dăunător, hipoxia), susțin C. Curtis et al. (2004) [8].

Majoritatea longevivilor își păstrează interesul nu doar pentru chestiunile personale, dar și pentru cele familiale, colective, sociale.

Muzica influențează atât starea mentală, cât și funcțiile sistemului nervos vegetativ și, prin intermediul acestuia, buna funcționare a organelor noastre interne. Autorii unui studiu britanic au constatat ameliorarea prin muzică a stării de sănătate în cazul unor boli ale sistemului nervos, în general greu de recuperat. De asemenea, muzica reprezintă un excelent mijloc de tratament al stărilor depresive. Cel mai bun efect terapeutic îl are muzica tradițională a poporului din care face parte persoana care o ascultă [7.].

10. Viața spirituală, personalitatea

O componentă a longevității trebuie considerată și bunăvoința, în cel mai larg sens al cuvântului, acea stare de spirit, care determină împlinirea omului.

Cea mai mare parte a bolilor de care suferă astăzi omenirea sunt provocate de stres. Marile dezastre sufletești, marile nenorociri îmbătrânesc inima, uneori chiar precipită un infarct miocardic. Acestea atrag după sine o depreciere a capacității de apărare a organismului față de diferite boli, de la o banală răceală și până la cancer. Un om fericit se îmbolnăvește mai greu decât un om nefericit. Alături de igienic, omul are nevoie și de frumos. Schimbarea mediului cultural, cel mai dramatic ilustrată de fenomenul emigrării, implică un dublu stres – al dorului de locurile de origine și al plasării individului într-un nou spațiu cultural, pentru a cărui asimilare nu este uneori suficientă doar o singură generație.

După V. N. Tebalina, din factorii care încetinesc procesul de îmbătrânire fac parte: o viziune optimistă asupra vieții, un grad înalt de spiritualitate; simțul responsabilității pentru propria sănătate; un regim de nutriție corect, produse alimentare și apă ecologic pure; activitate intelectuală regulată; mișcarea corpului, dezvoltarea mobilității și flexibilitatea articulațiilor; călirea organismului la acțiunea factorilor mediului ambiant; modul sănătos de viață, renunțarea

la deprinderile nocive; igiena mediului ambiant și a corpului; regim și calitate bună a somnului; o atitudine înțeleaptă, filosofică în fața tuturor nereușitelor din viață.

Fiecare din ultimele secole a demonstrat ameliorarea echilibrului de bază al generațiilor de 70, 80 și apoi de 90 de ani. Actualmente oamenii care au depășit vârsta de 100 de ani nu mai sunt cazuri de excepție. [4].

Concluzii

1. Obiectivele promovării sănătății urmăresc ca fiecare individ să reușească înaintarea în vârstă, reducând riscurile unei îmbătrâniri defectuoase și survenirea unei dependențe. Nu este vorba numai de reducerea riscului mortalității și morbidității, ci și de îmbunătățirea calității vieții [4].

2. Legislația Republicii Moldova conține reglementări care pot fi folosite pentru elaborarea și desfășurarea unor programe de promovare a sănătății și profilaxie a maladiilor la diferite niveluri: național, teritorial și comunitate, cu susținere tehnică atât internă, cât și externă. Nu există un act legislativ central care să reglementeze problemele de bază ale sectorului de sănătate publică – promovarea sănătății și profilaxia maladiilor. Activitățile de promovare a sănătății la nivel teritorial și comunitar sunt dezvoltate insuficient [2].

3. În managementul bolilor cronice cheltuielile sistemului de sănătate pentru asistența medico-sanitară a pacientului sunt cu atât mai exagerate cu cât sunt mai ineficiente serviciile și managementul pre-

ventiv. Nereușita serviciilor de prevenire a bolii și profilaxie a complicațiilor se transformă în cheltuieli exagerate pentru sistemul de sănătate și duce la un impact fizic și psihologic mult mai accentuat pentru pacient [6].

Bibliografie

1. Gotovțev P., Subbotin A., Selivanov V. Cultura fizică medicală și masajul. Universitas. Chișinău, 1992, 300 p.
2. Ețco Constantin, Calmăc Varfolomei, Bahnarel Ion. Educația pentru sănătate și promovarea modului sănătos de viață. // Buletinul Academiei de științe a Moldovei: științe Medicale, 2012, № 1, p. 117-121.
3. Fontana L. Hu F. B. Optimal body weight for health and longevity: bridging basic, clinical, and population research. Aging Cell. 2014, 10 p.
4. Korosteliiov N. B. În împărăția Hygiei. știința. Chișinău, 1992, 192 p.
5. Nastas Aliona. De modul de alimentare depinde sănătatea noastră. // Cronica medicinei preventive, 2010, № 6, p. 29-31.
6. Perls Thomas T.. Antiaging medicine: what should we tell our patients? //Aging Health, 2010, Vol. 6, № 2, p. 149-154.
7. Perls T., Wilmoth J., Levenson R., Drinkwater M., Cohen M., Bogan H., Joyce E., Brewster S., Kunkel L., Puca A. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. //Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002, Vol. 99, №. 12, p. 8442-8447.
8. Prada Gabriel-Ioan. Geriatrie și Gerontologie: Note de curs, Volumul I. Editura Medicală. București, 2001, 192 p.
9. Promovarea Sănătății și Educație pentru Sănătate. Școala Națională de Sănătate Publică și Management Sanitar. Public H. Press. București, 2006, 242 p.

APECTAREA SISTEMULUI OSTEOARTICULAR ȘI MUSCULOSCHELETAL ÎN HELMINTIAZE (Analiză bibliografică)

Liliana Groppa, profesor universitar, dr. hab. în șt. med., șef Disciplina reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, Oxana Bujor, doctorand, laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR, Iuliana Radu, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu” Disciplina reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă
iuliana-radu@mail.ru, tel. mob. +373 69729812

Rezumat

Articolul prezintă un studiu bibliografic privitor la helmintiaze ca cauză a afectării sistemului osteoarticular și musculoscheletal la om. Sunt descrise atât patologiile osteoarticulare și musculoscheletale cauzate de diferite clase de helminți, manifestările clinice, cât și semnele de recunoaștere și diagnosticare.

Cuvinte-cheie: sistemul osteoarticular și musculoscheletal în helmintiaze, manifestări clinice, diagnostic

Summary. Impairment of osteoarticular and musculoskeletal system in helminthiasis

This paper presents a bibliographic review regarding helminthiasis as the cause of impairment of the osteoarticular and musculoskeletal systems in humans. Both osteoarticular and musculoskeletal pathologies caused by different classes of helminthes are described, as well as clinical manifestations and signs of recognizing and diagnosis.

Key words: osteoarticular and musculoskeletal systems in helminthiasis, clinical manifestations, diagnosis

Резюме. Поражение osteoартикулярной и костномышечной системы при гельминтозах

В статье приведён анализ научных публикаций на предмет поражения osteoартикулярной и костномышечной системы при гельминтозных заболеваниях. Описаны патологии osteoартикулярной и костномышечной системы возникающие при гельминтозных заболеваниях вызванные различными классами гельминтов, клинические проявления а также симптомы распознавания и методы диагностики.

Ключевые слова: osteoартикулярная и костномышечная система, гельминтозы, клинические проявления, диагностика

Introducere

Bolile osteoarticulare reprezintă o cauză frecventă și în continuă creștere de adresabilitate la medic după asistență medicală, chiar în condițiile în care durerea articulară continuă să fie considerată de o parte a populației, o povară care trebuie suportată cu stoicism. Cea mai mare parte a acuzelor articulare se datorează unor etiologii degenerative, totodată ele pot ascunde uneori cauze mult mai grave [1].

Una din cauzele care duc la manifestarea durerilor articulare și musculoscheletale sunt helmintiazele. Conform descrierii В.И. Покровский și alții, (2012) semnele clinice în stadiul acut de invazie parazitară, sunt destul de variate. Pe lângă simptomele generale (febra, euzinofilie, erupții polimorfe diseminate cu prurit cutanat, edem, modificări dispeptice, modificări ale hemogramei, dezvoltarea sindromului hepatosplenic, afectarea pulmonilor, aparatul cardiovascular și a sistemului nervos central) autorii atrag atenția asupra artralgiilor și mialgiilor [2].

Implicarea musculoscheletală și osteoarticulară secundară în invaziile parazitare este o cauză importantă de a fi luată în considerație în anumite zone geografice ale lumii, deoarece aceste perturbări sunt strâns legate de obiceiurile culturale și alimentare. Factorii de risc bine cunoscuți sunt: starea imuno-compromisă, zona de reședință sau de călătorie în regiunile cu epidemii parazitare, sau condiții precare de igienă [3].

Diagnosticul implicării sistemului musculoscheletal și osteoarticular în helmintiaze necesită un grad înalt de suspiciune la manifestări clinice atipice și răspuns slab la tratamentul convențional la pacienții cu risc ridicat. Principalele semne în suspectarea diagnosticului sunt considerate următoarele:

1. Artropatii inflamatorii.
2. Zone de rezidență sau călătorii cu epidemii parazitare.
3. Euzinofilia.
4. Absența constatărilor radiologice.

5. Lipsa răspunsului la tratament antireumatic.

6. Identificarea parazitară.

7. Răspuns la tratament antiparazitar.

Pentru confirmarea diagnosticului – testele de laborator și izolarea agenților parazitari sunt obligatorii [3].

Caracteristica și clasificarea helmintiazelor

Helmintiazele reprezintă un grup de maladii cauzate de paraziți multicelulari - helminți (grec. helmins, helmintos- viermi parazitari). Actualmente sunt descrise peste 250 specii de helminți care pot afecta populația umană, provocând diverse incomodități în sănătate [4, 5]. În Republica Moldova se întâlnesc circa 15 specii de paraziți [11]. Helminții, în funcție de structura lor biologică, se divizează în următoarele clase:

Clasa *Nematoda* ce include paraziții care provoacă următoarele helmintiaze: *ascaridioza*, *enterobioza*, *trichocefaloza*, *anchilostomiazele*, *strongiloidoza*, *trichineloza (trichinoza)*, *filarioze limfatice (filarioza bancroftiană, filarioza malaieză) și subcutanate (dranculoza, oncocercoza, filarioza Loa Loa)*.

Clasa *Cestode (helminți în formă de panglică)* include paraziții ce provoacă: *cisticercoza*, *teniaza*, *teniarinchoza*, *himenolepidoza*, *defilobotrioza*, *echinococoza etc.*

Din clasa *Trematoda (helminți plăți)* fac parte paraziții ce provoacă maladiile: *fascioloza*, *opistorchoza*, *clonorchoza*, *metagonimiaza*, *paragonimiaza*, *schistosomiaza etc.*

Unii helminți, petrec unele etape din ciclul de dezvoltare în organismul omului sau animalului. Organismul în care parazitează helmintul se mai numește organism-gazdă. Conform particularităților biologice ale ciclului de dezvoltarea helminților se mai subdivizează în *geohelminți* (ciclul vital al cărora se începe în mediul ambiant, mai frecvent în sol și se finalizează într-un organism-gazdă) și, *biohelminți* (dezvoltarea cărora are loc numai în organisme vii, având necesitatea de a schimba două sau mai multe

Tabelul I

Clasificarea epidemiologică a helmintiazelor [4, 5]

Helmintiaze	Antroponoze		Zooantroponoze	
	poarta de intrare		poarta de intrare	
	perorală	percutană	perorală	percutană
Geohelmin-tiaze	Ascaridioza, Trichocefaloza, Anchilostomiaza, Strongiloidoza	Anchilostomiaza Strongiloidoza Necatoroza		
Biohelmintiaze			Teniarinchoza Teniaza Defilobotrioza Opistorchoza Trichineloză Fascioloza Clonorchoza Echinococoza Paragonimiaza	Dermatita schistosomioasă
Helmintiaze de contact	Enterobioza Himenolepidoza		Metogonimiaza	

gazde pentru finalizarea ciclului vital). Subdivizarea vermicilor parazitari în geohelminți și biohelminți, iar maladiile provocate de ei – în geohelmintiaze și biohelmintiaze, este pusă la baza clasificării epidemiologice, la care se mai adaugă grupul helmintiazelor de contact.

Manifestările clinice, osteoarticulare și musculoscheletale în helmintiaze cauzate de nematode, trematode, cestode.

Nematode

Peste un miliard de oameni de pe glob sunt infectați cu una sau mai multe specii de nematode intestinale [6]. O varietate de agenți parazitari din acest grup pot induce un spectru larg de afecțiuni musculoscheletale [3].

Manifestările clinice în trichineloză se caracterizează prin dureri musculare (mialgii) care sunt intense, producând adesea o limitare funcțională parțială sau totală, cu imposibilitatea efectuării mișcărilor active [7]. Cei mai afectați sunt mușchii diafragmului, laringelui, limbii, apoi cei intercostali, masele, bicepsii, deltoizii și gastrocnemii [8]. Deseori apar trismus, disfagie, dureri toracice și dureri oculare. Musculatura este tumefiată, frecvent producându-se și rigiditatea musculară, mai ales a musculaturii paravertebrale (putându-se ajunge până la epistotonus). Rigiditatea cefei este confundată deseori cu redoarea de ceafă, iar boala poate fi confundată inițial cu meningită acută, deoarece acești bolnavi manifestă concomitent febră, dureri oculare cu fotofobie și chiar vomă. Mialgiile lombare pretează uneori la confuzii cu dureri de cauză renală sau cu afecțiuni ale coloanei lombare (discopatie lombară). Cu cât numărul de larve care s-au localizat în masele musculare este mai mare, cu atât mialgiile vor fi mai intense și se vor manifesta o perioadă mai mare de timp [7].

Toxocaroză poate afecta de asemenea țesutul muscular sau osos, care se manifestă clinic prin poli-artralgi, monoartrită sau oligoartrită, dermatomiozită și vasculită [3].

Draculoza (sau filarioză de Medina) induce un tablou asimptomatic până când parazitul migrează în țesutul subcutanat de obicei la nivelul extremităților inferioare a membrelor. La acest nivel se pot produce ulcere cronice la descărcarea parazitară, cât și monoartrita genunchiului, artrita septică și distructivă. Pentru filarioze limfatice (*filarioza bancroftiană, filarioza malaieză*) și subcutanate (*filarioza Loa Loa, oncocercosă*) sunt caracteristice o gamă largă de manifestări, de la inflamație limfatică acută sau obstrucție limfatică cronică, ceea ce duce la elefantism a extremităților, artrită asemănătoare artritei septice [3].

Trematode

Schistosomiaza intestinală și urogenitală pot fi deasemenea asociate cu artrite, entezite și, ocazional, cu miopatie difuză.

Cestode

Pentru o categorie de cestode (*Taenia saginata, Diphyllbothrium, Hymenolepsis și Dyphylidium caninum*), omul constituie gazdă definitivă, iar formele adulte ale parazitului viețuiesc în tractul digestiv. Pentru a doua categorie oamenii constituie gazde intermediare, formele larvare ale paraziților fiind prezente în țesuturi. Bolile din această categorie cuprind *echinococoza, sparganoza și coenuroza*. Pentru a treia categorie (*Taenia solium*), omul poate fi atât gazdă definitivă, cât și intermediară [6].

Cisticercosă este cea mai gravă infecție parazitară din clasa cestodelor. *Taenia solium* – agentul cauzal al cisticercosă – face parte din grupul teniei intestinale [3]. Localizarea preferențială a parazitului este: cerebrală, țesut muscular striat, țesut subcutanat, ochi,

plămâni, cord, ficat [9]. Implicarea musculoscheletală și țesutului subcutan este caracterizată prin slăbiciune musculară și/sau noduli palpabili [3], dar de obicei aceste localizări sunt fără importanță clinică, fiind asimptomatice [4].

Alte tenii de țesut cum ar fi *Echinococcus granulosus*, agentul cauzal al echinococozei (hidatidozei) poate afecta mușchii și oasele mari. Implicarea musculoscheletală este variată. Artrita simetrică a articulațiilor radiocarpene (RC), metacarpofalangiene (MCF) și interfalangiene proximale (IFP) au fost descrise [3]. Localizările osoase ale hidatidozei sunt apreciate ca frecvență între 1 și 2,5% din totalul localizărilor parazitare. O statistică realizată de Deve pe 637 cazuri de hidatidoze osoase dă imagine preponderentă localizărilor la diferite nivele ale sistemului osos. Și alți autori pe loturi mai mici de bolnavi găsesc o distribuție în sistemul osos: coloana vertebrală- 44,2%, bazin- 16,4%, femur- 15,7%, humerus- 7,5%, tibie- 6,4%, craniu- 3,4%, coaste- 3,3%, omoplat- 1,5%, calcaneu- 0,6%, stern- 0,8%, peroneu, radius, claviculă și falange- câte 1 caz [9]. O altă statistică efectuată de V.Lungu [12], privind frecvența afectării diferitor organe la bolnavi de echinococoză în Republica Moldova, aa. 1980- 2010, confirmă faptul că localizările chistului hidatic sunt foarte variate, inclusiv: oase- 4, lombar- 2, țesuturi moi- 3, din numărul absolut de cazuri- 4703. În masa osoasă se formează un chist multivezicular care clinic se caracterizează prin durere osoasă tenace, neinfluențată de schimbări de poziție, repauz sau de tratamente analgezice. În localizarea osoasă se pot produce fracturi spontane sau patologice în oasele lungi și în vertebre compresiuni radiculomedulare. Localizarea musculară (4%) poate fi primară sau secundară, caracterizându-se prin apariția unor formațiuni tumorale ovoidale, dure sau semidure, de obicei nedureroase în masele musculare. În localizarea musculară chistul hidatic se poate deschide în exterior prin piele sau în cazul suprainfecției bacteriene poate determina o miozită locală [10].

Confirmarea diagnosticului

În defilobotrioză, hymenolypidoză, cisticercoză și teniarinchoză diagnosticul este stabilit prin evidențierea ouălor sau prolongatelor în materiile fecale. Distincția dintre teniarinchoză și cisticercoză, necesită examinarea prolongatelor mature sau a scolexului. În hidatidoză studiile imagistice, radiologice și înrudite sunt importante în detectarea și evaluarea chisturilor hidatice [6]. Examenul prin determinarea anticorpilor serici și examenul histopatologic sunt instrumente complementare pentru a ajunge la un diagnostic final [3].

În nematode și trematode ca și în cazul altor agenți etiologici parazitari este nevoie de un indice ridicat de suspiciune pentru stabilirea implicării musculoscheletale și osteoarticulare. Teste serologice, radiologice,

biopsia țesuturilor și specific examenul coproparazitologic sunt toate utile pentru a stabili un diagnostic. Mai mult decât atât izolarea sau demonstrarea agentului patogen este un indicator obligator de a iniția cel mai efektiv și specific tratament [3].

Concluzii

1. Pe lângă afecțiunile specific helmintiazele produc procese degenerative și al sistemului osteoarticular și musculoscheletal.

2. Procesele patologice ale sistemului osteoarticular și musculoscheletal în helmintiaze sunt variate, în funcție de clasa parazitului.

3. Cunoașterea semnelor clinice și metodelor specifice – contribuie la diagnosticul și tratamentul precoce și eficace al acestor pacienți.

Bibliografie

1. Ruxandra Ionescu, Esențialul în Reumatologie, cap. III, Abordarea pacientului cu boli reumatice, Ed. Amaltea, București, 2006, p. 89.
2. В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин- Инфекционные болезни и эпидемиология, Учебник 3-е издание, Москва, 2012, с. 920.
3. By Marc C. Hochberg, MD, MPH, Alan J. Silman, MD, Josef S. Smolen, MD, Michael E. Weinblatt, MD and Michael H. Weisman, MD - Rheumatology, 2-Volume, section 8 Infection –related rheumatic, chapter 105 Mycobacterial, brucella, fungal and parasitic arthritis, 5th Edition 2011, p.1067-1078.
4. Simona Rădulescu – Parazitologie Medicală, Ed. ALL EDUCATIONAL, București, 2000, p.218,262, 299-300.
5. C.Andriuță, V. Pântea, T. Holban, Rodica Călcă, A. Andriuță, A. Panasiuc, Catedra boli infecțioase de perfecționare a medicilor- Patogenia, tabloul clinic, diagnostic și tratamentul helmintiazelor, Ghid practic pentru studenți și rezidenți, Centrul Editorial-Poligrafic Medicina al USMF Chisinau 2001, p. 4- 5.
6. Kurt J. Isselbacher, Eugene Braunwald, Jean D. Wilson, Joseph B. Martin, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper. Harrison- Principiile medicinei interne. Vol. I, parte a șasea, Boli infecțioase, secțiunea 18, Ediție internațională. Teora, București. T.R et al., 1998, p.1021, 1038.
7. Ion Gherman, Dr. Raluca Airine, Trichineloză și chistul hidatic, Editura ALL București, 1994, p.18-20, 23.
8. Simona Rădulescu, E. A. Meyer, Parazitologie Medicală, Editura ALL, București, 1994 p. 271.
9. Nitzulescu V., Gherman I., Parazitologie clinică, Editura Medicală, București, 1986, p.405.
10. Codruța Nemet, Mihaela Emandi, Helmintiaze umane, Editura Medicală, București, 2003, p.39- 40, 46-48.
11. Lungu V., Iarvoi P., Neaga S., Colofîchi A., Aspecte privind epidemiologia echinococozei/hidatidozei umane în Republica Moldova, Buletinul Academiei de Științe nr. 3 (17), 2008, Chișinău 2008, p. 163.
12. V. Lungu, Optimizarea supravegherii epidemiologice a echinococozei în Republica Moldova, teză de doctor în medicină, Chișinău 2013, p.61.

CERCETĂRILE IMAGISTICE ÎN OSTEOARTROZA MĂINII

Aliona Lesnic^{1,2,3}, doctorand, Liliana Groppa^{1,2}, profesor universitar, dr. hab. în șt. med.,
Nadejda Ganea^{1,2,3}, doctorand,

¹Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Clinica Medicală nr. 5,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,

³Secția Reumatologie, IMSP SCR

lesnicaliona@mail.ru, tel. mob. +373 69999508

Rezumat

Studiul literaturii de specialitate suplimentat de datele furnizate de baza de date medicală PubMed a permis precizarea modificărilor imagistice caracteristice pentru osteoartrita mâinii și degetelor cu identificare simultană a indicațiilor pentru efectuare a radiografiei, ultrasonografiei și investigației prin rezonanță magnetică. În cadrul revistei literaturii efectuate a fost de asemenea discutat rolul pronostic al modificărilor imagistice evidențiate în cadrul examinării pacienților cu osteoartrita mâinii și degetelor.

Summary. Imaging methods in diagnostic evaluation of the hand and finger osteoarthritis

Special literature analysis with addition of data from medical database PubMed offered the possibility of determination of imaging modifications characteristic for hand and finger osteoarthritis with simultaneous evidence of indications for X ray, ultrasound and magnetic resonance imaging practical application. Basing on the carried out literature review there was discussed the pronostic role of the determined imaging modifications in patients with hand and finger osteoarthritis.

Actualitatea temei

Metodele imagistice rămân mijloacele centrale în evaluare complexă pacienților cu osteoartrita deformantă a mâinii și degetelor. Cea mai frecventă opțiune diagnostică este radiografia convențională, la necesitate suplimentată de ultrasonografie și, mai rar, de investigație prin rezonanță magnetică. Aceste metode sunt suficiente pentru aprecierea gravității osteoartritei. În același timp, sunt în elaborare scoruri imagistice, necesare pentru obiectivizare și majorarea reproductibilității rezultatelor studiului imagistic. De asemenea, nu sunt pe deplin clare corelațiile între localizarea și caracterul modificărilor imagistice dintr-o parte și sindromul algic, precum și dereglările funcției mâinii afectate din altă parte.

Obiectivele lucrării

Analizarea informației accesibile privind rolul diferitelor metode imagistice în evaluare diagnostică a pacienților cu osteoartrita mâinii și degetelor.

Material și metode

Revista literaturii accesibile a fost suplimentată de analiza bazei de date medicale PubMed. Formula de căutare utilizată: (hand OR finger) AND osteoarthritis AND (“X ray” OR ultrasound OR “Magnetic Resonance”). Au fost aplicate 2 limitări: ultimele 10 ani și studii-trialuri. Căutarea efectuată cu restricțiile sus-menționate a întors 101 de articole, 37 din care au fost recunoscute relevante temei studiate.

Rezultate și discuții

Cu toate că examenul clinic este extrem de important în evaluarea osteoartritei mâinii și degetelor, cercetările imagistice contribuie esențial la stabilirea stadiului de osteoartrita, ajută în diagnosticul diferențial cu diferite artropatii, iar rezultatele lor pot fi utilizate în evaluare prognostică a pacienților. Examenul clinic de obicei relevă deformații locale (formarea chisturilor și nodulilor periarticulare), edemație a țesuturilor juxtapuse, asociate cu durerea, redoarea articulară și dereglările funcției articulare. Nu totdeauna există o corelație directă între manifestările radiologice ale osteoartritei și tabloul clinic prezentat de pacient. În practică clinică se întâlnesc cazuri de discrepanță completă între simptomatologie clinică și modificările radiologice. Astfel de cazuri pot fi explicate prin înregistrarea radiologică în special a modificărilor țesutului osos, pe când manifestările clinice, raportate de către pacient, pot fi condiționate de implicare în procesul patologic al țesuturilor moi, mult mai bine apreciate prin intermediul astfel de metode imagistice ca ecografia și/ sau investigație prin rezonanță magnetică. Anchiloză articulară cu mitigare secundară a sindromului algic prezintă o altă explicație a divergențelor între prezentare clinică și evaluare radiologică a osteoartritei deformante mâinii și degetelor. În general, discrepanța evidentă între datele radiologice și tabloul clinic este mult mai caracteristică pentru osteoartrita coloanei vertebrale, când chiar modificări avansate pot avea o evoluție subclinică [1,3].

Din punct de vedere istoric, radiografia articulațiilor afectate a fost prima metodă imagistică utilizată pentru evaluare clinică a osteoartrozei deformante. În acest context merită de menționat că prima radiografie medicală efectuată de către W. Roentgen a fost radiografia mâinii soției lui, Anna-Bertha, și studiul ei atent determină modificări inițiale, caracteristice pentru osteoartroză deformantă. Modificările radiologice caracteristice pentru osteoartroză de obicei demonstrează schimbările relativ avansate la nivel articular.

Rolul radiografiei în evaluarea osteoartrozei deformante constă în obiectivizarea modificărilor patologice înregistrate în cadrul examenului obiectiv, determinarea gradului de severitate a procesului patologic, aprecierea prezenței complicațiilor osteoartrozei, precum și eficienței tratamentului administrat. Radiografia determină numărul de articulații afectate, forma erozivă sau non-erozivă a osteoartrozei. În general, radiografia este capabilă să relevă modificările patologice în special osoase, leziunile cartilajului și țesuturilor moi pot fi apreciate indirect. În același timp este greu de subapreciat rolul radiografiei în diagnosticul diferențial diferitor patologii articulare. Ținând cont de validitate diagnostică a metodei radiografice în evaluarea osteoartrozei mâinii și degetelor, rolul tomografiei computerizate în examenul imagistic a astfel de pacienți rămâne limitat, bazându-se în special pe raportul defavorizat de cost-eficiență [1,3].

Semnele radiologice de osteoartroză a mâinii și degetelor se determină la 22,1-32,7% din persoane conform datelor studiului Framingham [12], cu toate că manifestările clinic semnificative se apreciază numai la circa 5,5%. Acest raport condiționează discuțiile privind valoarea evaluării radiologice ale osteoartrozei deformante, care au drept scop precizarea a manifestărilor radiologice caracteristice pentru adresarea pacienților pentru ajutor medical cu obiectivizare necesității acordării serviciilor medicale specializate.

Metaanaliza efectuată de Danaghin S. et al. (2006) a inclus 16 studii efectuate cu rigorile științifice necesare. În 11 studii, care au studiat legăturile între sindromul algic și modificările radiologice, a fost demonstrat faptul că există asociere între articulațiile afectate și modificările radiologice cu raportul de risc între 1,9 și 6,5 [4]. Alte 5 studii de asemenea au demonstrat că există o corelație pozitivă între severitatea osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor dintr-o parte (stadiul radiologic și numărul articulațiilor afectate) și gravitatea sindromului algic. Cu toate că anumite aspecte ale acestui raport încă rămân discutabile, majoritatea investigatorilor confirmă o severitate relativ mai mare a sindromului algic în caz de rizarroză în comparație cu alte localizări ale osteoartrozei mâinii și degetelor [3,8].

Total de din 16 studii incluse în metaanaliza respectivă 10 au examinat eventualele legături între modificările radiologice și disfuncția mâinii [4]. Majoritatea studiilor a depistat prezența unei corelații de la ușoară până la moderată între aceste entități clinice. În 4 studii a fost demonstrată o legătură directă între severitatea afectării radiologice și lezarea funcțională a mâinii și degetelor. Aceleași 4 studii au demonstrat o asociere între numărul articulațiilor afectate și gravitatea disfuncției articulare. În 6 studii a fost evaluată eventuală legătură între localizarea articulațiilor afectate și severitatea disfuncției articulare. Aceste studii nu au prezentat concluzii consistente privind această asociere.

Metaanaliza efectuată a studiilor științifice, care au încercat se evalueze corelațiile între modificările patologice radiologice și tabloul clinic, este defavorizată din cauza diferențelor metodologice: heterogenității loturilor studiate de pacienți, nivelului și caracterului instituțiilor medicale, în care au fost efectuate investigațiile radiologice, heterogenității aparatului imagistic implementat, diferenței în scoruri, utilizate pentru aprecierea severității sindromului algic, disfuncției mâinii și degetelor ș.a.

Semnele precoce ale osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor includ îngustare ușoară a spațiului interarticular și hipertrofia epifizară. Ulterior, se dezvoltă și alte manifestări radiologice ale osteoartrozei, inclusiv: osteoscleroza, osteofitii și chisturile periarticulare [4]. Sindromul algic nu totdeauna corelează cu gradul afectării radiologice: durerea în general se micșorează odată cu progresia deformărilor osoase. Pentru afectarea articulațiilor interfalangiene distale este caracteristică simetricitatea și afectare simultană a mai multor încheieturi. Cu timpul se dezvoltă flexia falangei distale asociată cu dezaxarea ei ulnară. Chisturi mucoase pot preceda în apariția și formarea nodulilor Heberden [4]. Este posibilă infectarea chisturilor sus-menționate cu manifestările clinice și radiologice bine cunoscute. Asocierea nodulilor Bouchard cu nodulile Heberden se întâlnește la circa 30% din pacienți. De asemenea, pentru osteoartroza articulațiilor interfalangiene proximale este caracteristică afectare a unui număr mai mic de articulații în comparație cu nodulii Heberden, ceea ce corelează cu date privind importanța terenului genetic în dezvoltarea osteoartrozei articulațiilor interfalangiene distale și stresului mecanic – în caz de articulațiile interfalangiene proximale [2]. În probele funcționale se apreciază limitarea flexiei în articulațiile interfalangiene proximale. Nodulii Bouchard sunt de obicei mai mari în comparație cu nodulii Heberden, având o bază mai largă.

Spre deosebire de osteoartroza articulațiilor interfalangiene afectarea articulațiilor metacarpofa-

langiene este mai rară, fiind determinată mai des la persoane vârstnice. De asemenea, este caracteristică o tendință clară spre o afectare mai frecventă a articulației policelui. Nu rareori, se asociază și semne semne de traumatism anterior suportat. Deformarea apreciată radiologic este în majoritatea cazurilor este nesemnificativă, fiind mai des prezentată printr-o deviere ulnară. Artrita carpometacarpală, fiind în majoritatea cazurilor posttraumatică, se caracterizează printr-o afectare predominantă la nivelul degetului IV și V. Simultan se depistează și consecințele posttraumatice [1].

Rizartroza, descrisă de Forestier în 1937, se întâlnește predominant la femei (80-90% din persoane afectate). Radiologic se determină subluxație dorsală și abducția policelui, în cazuri avansate policele se deformează în „Z”. Majoritatea autorilor estimează că în caz de rizartroză nu există o corelație directă între gravitatea manifestărilor radiologice și severitatea sindromului algic [4].

Forma erozivă a osteoartrozei mâinii este asociată cu o progresie rapidă, are o prevalență redusă și afectează în special femeii în perioada postmenopauzală precoce. Cu predilecție sunt inițial afectate articulațiile interfalangiene distale cu răspândire în continuare și spre alte articulații. De obicei se înregistrează leziuni simetrice bilaterale la nivelul ambilor mâini cu leziuni primar depistate la nivelul indicelui și degetului cel mic. Rareori se formează și chisturi mucoase [4]. Semnele radiologice principale cuprind: eroziunile centrale, colapsul osului subcondral și scleroza subcondrală. În același timp nu este convenit numărul de articulații cu modificări radiografice erozive, care este suficient pentru diagnosticare pozitivă a formei erozive de osteoartroză deformantă mâinii și degetelor [92]. Modificările radiografice semnificative se asociază cu tabloul clinic de artrită desfășurată. În urma inflamației articulare se dezvoltă deformări articulare radiologic inițial similare cu leziunile caracteristice pentru alte forme de osteoartroză deformantă, dar care au o tendință clară spre dezvoltarea anchilozelor la nivelul articulațiilor interfalangiene. Examenul radiologic joacă un rol central în diagnosticare timpurie a acestei forme de osteoartroză. Eroziunile se dezvoltă inițial în regiunea centrală a articulației cu progresie în continuare spre leziuni caracteristice „pencil in cup” [4,9]. Pentru forma erozivă a osteoartrozei este caracteristică concentrare la anumiți pacienți (dacă se determină erozii măcar la una din articulații, este sporit semnificativ riscul implicării și altor articulații). De asemenea, există un risc de 25% de conversie de la forme non-erozive spre cele erozive ale osteoartrozei timp de 6 ani [1].

Există mai multe scoruri pentru aprecierea formei erozive de osteoartroză: OARSI (OsteoArthritis Research Society Institute), Kallman, Verbruggen-Veys. Anatomic și radiologic se determină consecutiv 5 faze în dezvoltare a formelor erozive osteoartrozei mâinii și degetelor: aspectul normal (N), faza de evoluție stabilă (S), reducerea spațiului articular (J), apariția eroziunilor (E) și remodelarea (R) [14].

Cu toate că osteoartroza deformantă se consideră un proces patologic lent progresiv, examenul radiologic permite depistarea semnelor de progresie la distanță de 18-24 de luni. La distanță de 10 ani din momentul diagnosticării osteoartrozei mâinii 90% din pacienți demonstrează apariția osteofitelor periariculare și 74% din pacienți – îngustarea spațiului intraarticular. În general, agravarea semnificativă a simptomatologiei clinice simultantă cu progresie a tabloului radiologic a osteoartrozei deformante mâinii și degetelor pe parcurs de 3-8 ani se înregistrează la 25-50% din pacienți studiați, conform datelor diferitor studii [5,6].

Bijsterbosch, J. (2011) a identificat următoarele factori de risc al progresiei radiologice a osteoartrozei mâinii și degetelor: puterea sporită a mușchilor mâinii la bărbați, menopauza precoce la femei, acumularea preparatului radiofarmaceutic în articulațiile mâinii (la examenul scintigrafic), severitatea sindromului algic inițial, numărul articulațiilor afectate și forma erozivă a osteoartrozei [1]. Privind rolul pronostic al depistării osteoartrozei mâinii și degetelor este necesar de menționat studiul din Bristol [5], care a demonstrat că prezența acestei patologii aproximativ cu 8 ani precedă dezvoltarea osteoartrozei la nivelul articulației genunchiului și / sau articulației coxofemorale.

Scintigrafia osoasă are implicații limitate în evaluare diagnostică a osteoartrozei deformante mâinii și degetelor. Ca și în alte forme de osteoartroză creșterea acumulării preparatului radiofarmaceutic indică prezența sinovitei acute sau acutizarea celei cronice. În același timp studiul lui Olejarova M. a determinat și un rol pronostic al acestei investigații: majorarea acumulării se începe înainte de agravare clinică a procesului patologic și frecvent indică riscul sporit de dezvoltare a formei erozive de osteoartroză deformantă [13].

Ultrasonografia și investigație prin rezonanță magnetică sunt superioare radiografiei convenționale în evaluarea modificărilor patologice ale țesuturilor moi, ceea ce este în special prețios la etapele inițiale ale maladiei, precum și în caz de unele complicații (ex. sinovită acută). Aceste opțiuni diagnostice astfel prezintă a fi în special importante în evaluarea formelor erozive de osteoartroză [9]. Ultrasonografic eroziunea se prezintă ca o întrerupere a cartilaginei în 2

secțiuni (atât în longitudinală, cât și în cea transversă). La momentul actual sensibilitatea ultrasonografiei în determinarea eroziilor este comparabilă sau chiar superioară cu cea a radiografiei. Corelație între ultrasonografie și investigație prin rezonanță magnetică în depistare a eroziilor articulare la pacienții cu osteoartroza mâinii și degetelor este egală cu 78% [15]. Dopplerografia este eficientă în confirmarea prezenței semnelor de inflamație articulară. De asemenea, cercetările efectuate au demonstrat că această metodă diagnostică este utilă în prognozarea formării eroziilor: articulațiile cu risc major se prezintă cu efuziune sporită, precum și cu semnalul power Doppler relativ sporit în comparație cu articulațiile non-erozive [7].

Investigație prin rezonanță magnetică, fiind standardul de aur în determinarea eroziilor articulare în osteoartroza deformantă a mâinii și degetelor a fost mai sensibilă ca ultrasonografia în special în diagnosticarea eroziunilor articulare marginale. Această metodă diagnostică este la fel mai sensibilă în comparație cu radiografie convențională: într-un studiu radiografia a determinat prezența eroziilor articulare în 40% cazuri, în timp ce investigație prin rezonanță magnetică a depistat astfel de modificări patologice la 80% din pacienți examinați [15]. Scorul special „Oslo Hand OA MRI Score” crește obiectivitatea și reproductibilitatea acestei metode imagistice, facilitând apreciere în special dinamică a modificărilor patologice articulare și periarticulare, induse de osteoartroză [7]. Acest scor subânțelege evaluarea următoarelor semne imagistice: prezența osteofitelor, îngustarea spațiului intraarticular, leziunile măduvei osoase, prezența leziunilor măduvei osoase în locul inserției ligamentelor, tendosinovită, sinovită, prezența chisturilor, eroziilor și afectării ligamentelor colaterali.

Concluzii

Metodele imagistice facilitează semnificativ diagnosticul pozitiv și diferențial al osteoartrozei mâinii și degetelor, care are manifestări imagistice caracteristice. Cu toate că radiografia convențională rămâne mijlocul diagnostic de bază la pacienții cu osteoartroză, astfel de metode ca investigație prin rezonanță magnetică și ultrasonografie găsesc o răspândire tot mai largă, în special în evaluarea diagnostică a pacienților cu formele erozive ale osteoartrozei deformante, precum și în caz de implicare în procesul patologic a țesuturilor moi. Formele erozive ale osteoartrozei mâinii și degetelor pledează pentru o monitorizare imagistică mai frecventă.

Bibliografie

1. Bijsterbosch J. et al., Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 68–73.

2. Chaisson C.E., Zhang Y., Sharma L., Kannel W., Felson D.T., Grip strength and the risk of developing radiographic hand osteoarthritis: results from the Framingham study. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42: 33–8.

3. Dahaghin S., Bierma-Zeinstra S.M., Ginai A.Z., Pols H.A., Hazes J.M., Koes B.W., Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 682–7.

4. Danaghin S., Bierma-Zeinstra M., Hazes J., Koes B., Clinical Burden of Radiographic Hand Osteoarthritis: A Systematic Appraisal *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2006; Vol. 55, No. 4: 636–647.

5. Dieppe P., Cushnaghan J., Tucker M., Browning S., Shepstone L., The Bristol ‘OA500 study’: progression and impact of the disease after 8 years. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8; 63–68.

6. Harris P. A., Hart D. J., Dacre J. E., Huskisson E.C., Spector, T. D., The progression of radiological hand osteoarthritis over ten years: a clinical follow-up study. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 247–252.

7. Haugen I. K. et al., Hand osteoarthritis and MRI: development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 1033–1038.

8. Jones G., Cooley H.M., Bellamy N., A cross-sectional study of the association between Heberden’s nodes, radiographic osteoarthritis of the hands, grip strength, disability and pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 606–11.

9. Kloppenburg M., Kwok W., Hand osteoarthritis – a heterogeneous disorder. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2012; 8: 22–31.

10. Kortekaas M.C., Kwok W.Y., Reijnen M., Huizinga T., Kloppenburg M., More inflammation as assessed by ultrasound in interphalangeal joints in erosive hand osteoarthritis compared to non-erosive hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70 (Suppl. 3): 379.

11. Mansat P., Raihac J., Fournie B., Osteoarthritis of the finger *Bulletin International du Mouvement* 2007; 7: 1–8.

12. Niu J., Zhang Y., LaValley M., Chaisson C.E., Aliabadi P., Felson D.T., Symmetry and clustering of symptomatic hand osteoarthritis in elderly men and women: the Framingham Study. *Rheumatology (Oxford)*, 2003; 42: 343–8.

13. Olejarova M., Kupka K., Pavelka K., Gatterova J., Stolfá J., Comparaison des signes cliniques, radiographiques, biologiques et scintigraphiques dans l’arthrose érosive et non érosive de la main. Résultats après deux ans de suivi. *Rev Rhum* 2000; 67: 127–33.

14. Verbruggen G., Veys E., Numerical scoring systems for the anatomic evolution of osteoarthritis of the finger joints. *Arthritis Rheum.*, 1996; 39: 308–320.

15. Wittoek R. et al., Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a comparison with MRI. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 278–283.

OSTEOARTROZA MÂINII – UNELE ASPECTE ETIOPATOGENETICE

Liliana Groppa^{1,2}, profesor universitar, dr. hab. în șt. med.,
Aliona Lesnic^{1,2,3}, doctorand, Nadejda Ganea^{1,2,3}, doctorand,
Larisa Rotaru^{1,2}, conferențiar universitar, dr. în șt. med.,
¹Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Clinica Medicală nr. 5, IP
USMF „Nicolae Testemițanu”,
²Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,
³Secția Reumatologie, IMSP SCR
lgroppa@gmail.com, tel. mob. +373 7940351

Rezumat

Osteoartroza mâinii și degetelor rămâne o patologie heterogenă din punct de vedere etiologic și patogenetic, ceea ce împiedică elaborarea unei conduite eficiente standardizate a pacienților afectați. Astfel, în activitatea practică este necesar de axat la prevenirea factorilor de risc cunoscuți, în special, în caz de forma erozivă a osteoartrozei deformante. Factorii principali modificabili de risc cuprind: dereglările endocrine și metabolice, stresul mecanic și afecțiunile inflamatorii ale aparatului articular. Afectarea de lungă durată, precum și leziunile poliarticulare prezintă factorii suplimentari de risc pentru forma erozivă a osteoartritei mâinii și degetelor.

Summary. Etiology and pathogenesis of the hand and finger osteoarthritis

Hand and finger osteoarthritis remains a heterogenous pathology considering its etiology and pathogenesis, that prevents the elaboration of the standardized efficient management plan of such patients. Therefore, in practice one should concentrate on the prevention of the modifiable risk factors, especially considering erosive form of osteoarthritis. The main modifiable risk factors include: endocrine and metabolic disturbances, mechanic stress and inflammatory joint affections. Long-lasting as well as multiple joints affection are additional risk factors for erosive hand and finger osteoarthritis development.

Actualitatea temei

Osteoartroza mâinii este o patologie răspândită (aproximativ fiecare a treilea persoană pe parcursul vieții se va îmbolnăvi cu această maladie), inclusiv la populația aptă de muncă, are implicații estetice evidente și este capabilă să reducă semnificativ calitatea vieții persoanelor afectate. Cu toate că osteoartroza mâinii și degetelor este cea mai frecventă formă clinică de osteoartroză până în ultimii ani studierea ei a fost relativ limitată. La momentul actual există un număr redus de metode de prevenire și de tratament al osteoartrozei mâinii, ceea ce solicită determinarea aspectelor etiologice și patogenetice principale ale acestei maladii având drept scop optimizarea conduitei viitoare a astfel de pacienți.

Obiectivele lucrării

Revista literaturii contemporane privind aspectele etiopatogenetice ale osteoartrozei mâinii și degetelor cu evidențierea factorilor principali de risc.

Material și metode

Studiul efectuat reprezintă analiza literaturii accesibile de specialitate, precum și bazei de date medicale PubMed. Căutarea în baza de date PubMed a fost efectuată prin intermediul formulei ((hand OR finger) AND osteoarthritis[Title]) AND (etiologi OR cause

OR factor). În urma căutării efectuate s-au returnat 29 de articole, 25 din care au fost considerate relevante temei de studiu.

Rezultate și discuții

Actualmente din punct de vedere patogenetic osteoartroza mâinii este tratată ca o patologie multifactorială cu contribuția inegală a diferitor factori endo- și exogeni. Printre factorii endogeni se raportează apartenența-gender, vârsta, factorii genetici, prezența unor patologii asociate. Traumatismul repetat reprezintă principala cauză exogenă, care contribuie la formarea și agravarea osteoartrozei mâinii. În același timp, chiar numirea factorilor patogenetici și etiologici potențiali demonstrează caracterul complex al procesului etiopatogenetic cu contribuții multilaterale la fiecare pacient aparte.

Marea majoritate a pacienților suferă de osteoartroză primară, când nu poate fi identificată o cauză concretă, răspunzătoare de apariția și progresia maladii. Studierea osteoartrozei mâinii și degetelor în acest context pare a fi un mijloc important în evaluarea factorilor etiologici și patogenetici implicați în procesul patologic, deoarece anume această regiune a scheletului este cel mai frecvent afectată: la femei în intervalul vârstei 60-70 de ani în 75% cazuri se de-

termină modificările radiologice, caracteristice pentru osteoartroză deformantă la nivelul articulațiilor interfalangiene distale. Astfel, osteoartroza mâinii și degetelor poate servi drept model pentru studii etiopatogenetice ale osteoartrozei deformante.

În studii epidemiologice osteoartroza mâinii și degetelor a fost raportată la fiecare a treia femeie și fiecare al patrulea bărbat [16]. Datele epidemiologice, astfel, indică clar predominarea osteoartrozei la femei cu prevalența relativ sporită cu 50% în comparație cu bărbații de aceeași vârstă [13]. Raportând la vârsta pacienților, prevalența osteoartrozei este diferită în funcție de gender: procesul osteoartrozei debutează mai de vreme și progresează mai activ la bărbați începând cu vârsta de 40 de ani. La vârsta de 60 de ani prevalența osteoartrozei pe sexe este egală. În continuare osteoartroza deformantă se dezvoltă și progresează mai rapid la femeile în vârstă de 80 de ani prevalența acestei maladii la femei este de aproape 2 ori mai mare în comparație cu bărbații. Cercetările grupelor mari de pacienți au demonstrat că riscul dezvoltării osteoartrozei la bărbați oscilează între 0,73 și 0,90 cu media egală de 0,81 în comparație cu femeile după ajustarea altor variabile (vârsta, masa ponderală ș.a.) [8].

Datele epidemiologice sugerează că vârsta reprezintă factorul cel mai important în dezvoltarea și progresia osteoartrozei deformante. Osteoartroza deformantă cu predilecție afectează articulațiile interfalangiene și articulația bazală a policelului (rizartroză). Deoarece prevalența osteoartrozei crește simultan cu avansarea în vârstă (de la 6-20% la adulți tineri până la 80% la bătrâni) modificările vârstnice degenerative astfel reprezintă unul din principalii factori de risc în patogeneza acestei maladii. Cea mai frecventă formă la vârstnici este osteoartroza articulațiilor interfalangiene distale, care se apreciază la 20% din această grupă populațională, urmată de osteoartroza articulațiilor interfalangiene proximale, care se determină la 5% din persoane în etate. Rizartroză (osteoartroză trapeziometacarpală – osteoartroza articulației carpometacarpale I) este raportată la 8% din populația vârstnică.

Prezența genderului și vârstei printre factorii de risc al osteoartrozei deformante subînțelege implicarea mecanismelor genetice în procesul patologic. Studiile din secolul XX, în special, s-au concentrat pe examinarea familiilor cu prevalența mare a acestei maladii, mai ales, cazurilor de debut precoce a osteoartrozei, în special, la nivelul articulațiilor mâinii, care sunt mai puțin dependenți de acțiunea factorilor exogeni. Astfel de studii au demonstrat eventuala contribuție a defectelor în procolagenul II în apariția modificărilor caracteristice pentru osteoartroză [9].

S-a presupus afectarea genei COL 2 A 1 [12]. Stecher R. (1953) cu coautorii primul a demonstrat că prevalența osteoartrozei mâinii și degetelor este mult mai sporită la surorile pacientelor cu nodulii Heberden. Participarea factorilor hormonal și genetici în dezvoltarea osteoartrozei deformante este susținută și de predominarea formei nodulare de osteoartroză la femei. Studiul gemenilor monoziigoți și dizigoți, efectuat de către Spector, a demonstrat prevalența statistic mai sporită a nodulilor Heberdeni la gemenii monoziigoți 51,6% versus 27,3% [15]. Acest autor a atribuit factorilor genetici aproximativ 59% din risc al dezvoltării osteoartrozei articulațiilor interfalangiene distale. Modelul patogenetic sugerat cuprinde un defect genetic major, care se transmite după model mendelian și, la pene trația cărora contribuie mai mulți factori exogeni. Probabil, unul și același factor contribuie la manifestare clinică a osteoartrozei mâinii și degetelor, osteoartrozei articulației coxofemorale și genunchiului, frecvent asociate la unul și același pacient. Studiile osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor în diferite populații naționale a depistat incidența cea mai joasă la vârstnicii din Grecia și China.

Studiile genetice au sugerat corelațiile între dezvoltarea osteoartrozei deformante și genul HLA A1 B8, cunoscut prin asociere cu diferite maladii imunoinflamatorii [12]. Rolul factorilor proinflamatori interni poate fi subliniat prin depistarea corelațiilor între osteoartroza deformantă a mâinii și degetelor și, mutațiile genei IL-1, care contribuie la hiperproducția interleucinei-1B și interleucinei-1RN.

Afectarea frecvent simetrică a articulațiilor interfalangiene distale la fel sugerează contribuția factorilor genetici în patogeneza osteoartrozei deformante mâinii și degetelor. Diferite grupe științifice au examinat asocierile osteoartrozei cu alte defecte genetice cunoscute. În urma studiilor efectuate a fost determinată o legătură cauzală cu defectul genei RBFOX1, cunoscut sub denumirea proteinei de tip I, care leagă ataxina 2 (gena rs716508) în 4 populații diferite de rasă albă. Această genă este asociată cu micșorarea densității osoase și astfel poate contribui la o distrucție mai rapidă a cartilajului articular datorită proprietăților inadecvate ale osului subcondral. De asemenea, a fost depistată o asociere între dezvoltarea precoce a osteoartrozei și mutație în gena MATN3, răspunzătoare pentru sintetizarea proteinei matrilina 3 (proteina non-colagenoasă a matricelui extracelular, implicată în formarea țesutului cartilajinos) (populație din Islanda), precum și cu mutația genei răspunzătoare pentru sinteza agreganei (o altă proteină indispensabilă pentru funcționare corectă a matricelui extracelular țesutului cartilajinos) (populația finlandeză) [8].

Osteoartroza deformantă secundară se dezvoltă sub influența unui număr mare de factori, care pot fi combinate în 7 grupe principale: traumatismul, dereglările metabolice, tulburările endocrine, inflamație cauzată de alte patologii articulare, neuropatiile, malformații congenitale și maladii ereditare.

Rolul traumatismului și stresului mecanic în dezvoltarea modificărilor articulare este greu de subapreciat [2]. Prevalența relativ sporită a osteoartrozei la nivelul articulațiilor indicelui și articulației trapezio-metacarpale, precum și ponderea lor sporită în special la nivelul mâinii dominante subliniază importanța contribuției stresului mecanic în dezvoltarea osteoartrozei defromante mâinii și degetelor. Suplimentar, studiul Framingham a demonstrat afectarea articulațiilor metacarpofalangiene, în special la femei. În acest context este important de menționat că cea mai frecventă formă a osteoartrozei mâinii și degetelor – osteoartroza articulațiilor interfalangiene distale nu a corelat cu stresul mecanic în activitate cotidiană [10]. Rolul traumatismului și stresului mecanic se apreciază sporit în caz de osteoartroză a articulațiilor metacarpofalangiene, în special la nivel policelui. Rizartroza, care clar predomină la femei este de obicei simetrică, manifestează după menopauză și se consideră că este asociată cu stresul mecanic [10].

Studiile epidemiologice în cadrul bolilor profesionale au demonstrat că prinderea precisă (precision grip), frecventă la lucrătorii a astfel de specialități ca operatorii diferitor mecanisme (mai des în industria textilă și în prelucrarea bumbacului), docherii și dentiștii contribuie la dezvoltarea osteoartrozei deformante la nivelul articulațiilor interfalangiene distale [5]. Orice lucru greu de mână (prindere cu forță – forceful gripping) contribuie la apariția și progresia osteoartrozei la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene, ceea ce în parte explică predominarea osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor la femei. De asemenea, cercetările epidemiologice efectuate au demonstrat că la dezvoltarea osteoartrozei mâinii și degetelor contribuie astfel de activități ca alpinism, puterea sporită a mușchilor mâinii și consumul alimentelor cu ajutorul bețișoarelor [8].

Într-un număr de studii a fost încercată evaluarea contribuției hormonale la dezvoltarea osteoartrozei în perioada postmenopauzală. Însă, nu a fost depistată legătură causală între aceste fenomene, deoarece cercetările efectuate au demonstrat atât rol protector, cât și agresiv al estrogenilor [7], confirmate în continuare și în studii experimentale [11]. De asemenea, nu au fost confirmate asocierile teoretic presupuse între dezvoltarea osteoartrozei deformante și avansarea osteoporozei (apreciată prin intermediul densitometriei), precum și eventualele legături între diabetul

zaharat de tip II și osteoartroză deformantă a mâinii și degetelor [6,14].

O situație opusă a fost determinată în privința contribuției obezității asupra dezvoltării osteoartrozei. Cercetările efectuate au depistat o corelație evidentă între osteoartroză deformantă a mâinii și gradul de obezitate: fiecare kilogram de masă ponderală suplimentară majorează prevalența osteoartrozei mâinii și degetelor cu 9-13% [1]. În același timp, spre deosebire de osteoartroza articulațiilor extremităților inferioare, asocierea osteoartrozei mâinii și degetelor cu obezitate nu poate fi explicată prin disfuncțiile biomecanice. În această situație este importantă influența factorilor metabolice. La momentul actual substanțele biologice active, răspunzătoare pentru potențierea osteoartrozei la pacienții obezi nu sunt cunoscute. Însă, nu se exclude că în lanțul patogenetic participă aceleași molecule, ca și în progresia maladiilor cardiovasculare: a fost depistată o corelație între agravarea procesului aterosclerotic vascular la nivelul arterelor coronariene și carotide și osteoartroza deformantă [4].

Ținând cont de eventuala asociere între osteoartroza mâinii și degetelor cu defectele sintetizării procologenuului de tip II, este explicabilă dezvoltarea osteoartrozei deformante în cadrul condrodisplaziei [12]. Displazia osului trapezoid pare a fi implicată în patogeniza rizartrozei, ca și altor articulații în care participă suprafețele articulare ale trapezoidului [10].

Kloppenburger M. (2012) a totalizat factorii principali de risc în funcție de localizare a osteoartrozei mâinii și degetelor [8]. Formele nodulare ale osteoartrozei deformante sunt mai frecvente la pacienții vârstnici, femei, în caz de densitate osoasă sporită, obezitate, stres mecanic, anumite sporturi, antecedente familiale, mutații genetice (RBFOX1, MATN3, VNTR, IL1). Rizartroza este asociată cu hipermobilitate articulară, obezitate, stresul mecanic, mutația în gena MATN3. Formele erozive de osteoartroza mâinii și degetelor sunt mai frecvente la pacienții obezi, în caz de antecedente familiale corespunzătoare, alela 5810 al genei interleukinei 1B, mutațiile în gena anti-tripsinei 1a și alela HLA-DRB1*07.

Concluzii

Osteoartroza mâinii și degetelor reprezintă o patologie cu geneză multifactorială cu participarea diferitor factori patogenetici: genetici, mecanici și biologici. Studiile genetice și familiale ajută în precizarea persoanelor cu un risc genetic sporit pentru dezvoltarea precoce a osteoartrozei cu orientarea lor profesională ulterioară și realizarea complexului de măsuri profilactice. Determinarea la sfârșitul secolului XX mișcărilor specifice, care contribuie la dezvoltarea anumitor forme de osteoporoza mâinii, permite

elaborarea măsurilor preventive în specialitățile și activitățile relevante. În același timp, caracterul multifactorial al patologiei analizate și eventuala asociere cu procesele generale de îmbătrânire umană îngreunează elaborarea unui set de măsuri generale preventive, precum și aplicarea practică a tratamentului atât etiologic, cât și patogenetic.

Bibliografie

1. Cicuttini F.M., Baker J., Spector T.D., The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women; a twin study. *J. Rheumatol.*, 1996; 23: 1221-6.
2. Chaisson C.E., Zhang Y., Sharma L., Kannel W., Felson D.T., Grip strength and the risk of developing radiographic hand osteoarthritis: results from the Framingham study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 33-8.
3. Fumagalli M., Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Hand osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2005; 47-52.
4. Jonsson H. et al., Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1696-1700.
5. Jensen V., Boggild H., Johansen J.P., Occupational use of precision grip and forceful gripping, and arthrosis of finger joints: a literature review. *Occup. Med. (Lond.)*, 1999; 49: 383-388.
6. Frey M.I., Barrett-Connor E., Sledge P.A., Schneider D.L., Weisman M.H., The effect of noninsulin dependent diabetes mellitus on the prevalence of clinical osteo-

oarthritis - A population based study. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 716-22.

7. de Klerk B. M. et al., No clear association between female hormonal aspects and osteoarthritis of the hand, hip and knee: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 1160-1165.

8. Kloppenburg M., Kwok W., Hand osteoarthritis – a heterogeneous disorder. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2012; 8: 22-31.

9. Lewis R., *Arthritis: Modern Treatments for That Old Pain in the Joints*, Consumer, 1991; 6:1: 5-9.

10. Mansat P., Raihac J., Fournie B., Osteoarthritis of the finger. *Buletin International du Mouvement* 2007; 7: 1-8.

11. Richette P., Corvol M., Bardin T., Ostrogènes, cartilage et arthrose. *Rev. Rhum.* 2003; 70: 567-572.

12. Rolland Y., Mazières B., Génétique et arthrose. *La lettre du rhumatologue*, 1999; 250: 6-10.

13. Scott J.C., Hochberg M.C., Osteoarthritis: I. Epidemiology. *Md State Med. J.*, 1984; 33: 712-716.

14. Sowers M., Lachance L., Jamadar D., Hochberg M.C., Hollis B., Crutchfield M. et al., The association of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42:483-9.

15. Spector T.D., Cicuttini F., Baker J., Loughlin J., Hart D. Genetic influences on osteoarthritis: a study of twins. *B.M.J.*, 1996; 312: 940-3.

16. Wilder F.V., Barrett J.P., Farina E.J., Brief report: Joint specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2006; 14: 953-957.

ASPECTE ACTUALE ALE ETIOPATOGENEI LITIAZEI RENALE (Revista literaturii)

**Pavel Banov, doctorand, clinica Urologie, Spitalul Clinic Republican,
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgică,
USMF, „Nicolae Testemițanu”**

banov.pavel@gmail.com, +373 69080331

Rezumat

Urolitiaza (UL) actualmente ocupă unul din locurile de frunte în structura maladiilor urologice. Această patologie este descrisă ca formare a calculilor în sistemul urinar. În conformitate cu pronosticul, urolitiaza are o continuă tendință ascendentă datorită schimbărilor semnificație în natură și în calitatea alimentelor, acțiunea nefastă a mediului ambiant și factorilor sociali, metabolici și infecțioși. Scopul lucrării este de a revizui tendințele în epidemiologia și conceptele actuale de etiologie și patogeneză a UL. În studiu au fost analizate datele din literatura de specialitate. Formarea calculilor urinari este un rezultat al diferitelor mecanisme complicate, plăcile lui Randall joacă un rol-cheie în patogeneză UL, sunt declanșate diferite patomecanisme care duc la formarea calculilor. UL este multifactorială, stilul de viață și dieta sunt factori importanți care contribuie la dezvoltarea patologiei. Din acest motiv, la momentul actual etiologia și patogeneză formării calculilor urinari sunt încă incomplet studiate și necesită evaluare aprofundată.

Cuvinte-cheie: urolitiaza, etiopatogeneza, teorii de litogeneza

Summary. Current aspects of etiopathogenesis in nephrolithiasis (Literary review)

Urolithiasis (UL) is one of the most common urologic diseases in the world. It describes the formation of urinary calculi in the urinary system. According to forecasts, urolithiasis has a continuing upward trend due to a significant change in the nature and quality of nutrition, increase of negative environmental and social factors. Our aim was to review

trends in epidemiology and current concepts for the pathogenesis and etiology of urinary stone disease. We reviewed data from the literature and our own series. Urinary stone formation is a result of different mechanisms. Completely different pathomechanisms lead to stone formation, with Randall plaques playing a key role in the pathogenesis. The lithogenesis of stones is multifactorial. Lifestyle and dietary choices are important contributing factors. The pathogenesis and etiology of stones formation is still incompletely understood.

Key words: urolithiasis, etiopathogenesis, theory of lithogenesis

Резюме. Современные аспекты этиопатогенеза мочекаменной болезни (Обзор литературы)

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одна из самых распространенных урологических заболеваний в мире, характеризующаяся образованием камней в мочевыводительных путях. МКБ имеет постоянную тенденцию к росту в связи с существенным изменением характера и качества питания, ухудшения экологических и социальных факторов. Целью работы было рассмотреть тенденции в эпидемиологии и современные концепции патогенеза и этиологии мочекаменной болезни. Камнеобразование является результатом множества различных механизмов. Бляшки Рандалла играют ключевую роль в литогенезе, однако к их образованию могут привести абсолютно разные патогенетические пути. Камнеобразование является многофакторным процессом, образ жизни и диета являются важными факторами, способствующими возникновению МКБ. Патогенез и этиология образования камней до сих пор не полностью изучены и нуждаются в более дальнейшем изучении.

Ключевые слова: уролитиаз, этиопатогенез, теории камнеобразования

Introducere

Litiază renală (LR) este o maladie complexă care include:

- dereglări ale metabolismului unui șir de substanțe litogene și a transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare;
- modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei;
- crearea unor condiții favorabile pentru formarea cristalelor și a calculilor renali [Ceban E. 2013].

Urolitiază actualmente ocupă unul din locurile de frunte în structura maladiilor urologice în toate regiunile globului pământesc, fiind calificată drept o problemă medico-demografică importantă [Ceban E. 2013].

Actualitatea, frecvența și incidența patologiei

Litiază renală este una din cele mai frecvent întâlnite maladii urologice, care se determină cel puțin la 5-12% din populație, cu o rată de 70% la pacienții cu o vârstă aptă de muncă (20–50 ani) [Ceban E. 2013].

Pe parcursul ultimilor decenii pe întreg globul pământesc se înregistrează o creștere progresivă a incidenței urolitiază (H-G. Tiselius, O. Ackermann, 2004; C. Scales 2012; D. Assimos, 2012; B. R. Matlaga 2012) [1, 2, 3, 28, 29, 30]. În prezent, în țările înalt dezvoltate, 400 mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual, se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care 62000 – cu caracter recidivant [6].

După datele unor autori, 8,9% din totalul de bărbați și 3,2% din totalul de femei pe parcursul vieții suportă urolitiază. În rândul bărbaților mai frecvent se întâlnește litiază pe bază de urați (18,2%), iar la femei cea pe bază de fosfați (24,5%) [14].

Litiază reduce durata medie a vieții, fenomen ce

se determină la 5-20% din totalul de bolnavi, iar recidivele maladii sunt depistate în 50–67% din cazuri [35, 37].

Majoritatea cercetătorilor țin să aducă la cunoștință faptul că după primul episod de migrare sporadică a calculului din rinichi, există posibilitatea de recidivare a patologiei în următorii 5 ani, care variază între 27% și 50% [Kocvara R., 34,39].

Incidența LR a fost monitorizată de către savanți pe o perioadă îndelungată de timp, pe parcursul căreia s-a constatat o divergență în distribuția LR în întreaga lume [Ceban E. 2013]. În unele cazuri s-a descoperit o interdependență între incidența bolii și factorii climaterici, care s-au asociat cu geneza medicală geografică a patologiei. Geografia medicală a LR depinde de o complexitate de factori etiologici, inclusiv de cauzele exogene și endogene ale bolii. Cu cât mai mulți factori acționează în același timp, cu atât este mai complexă patogeneza LR și mai nefavorabil este prognosticul bolii, din cauza recidivărilor frecvente și a creșterii rapide masei calculoase renale.

Riscul de apariție a urolitiază la adulți este în general mai înalt în emisfera vestică (5–9% în Europa, 12% în Canada, 13–15% în SUA) comparativ cu cea estică (1–5%), deși incidența maximă s-a înregistrat și în unele țări asiatice, cum ar fi Arabia Saudită (20,1%) [4, 5, 6]. Prevalența acestei maladii este de circa 10% din populația Republicii Moldova [31]. Incidența urolitiază deasemenea depinde atât de distribuția rasială, cât și de statutul socio-economic al populației cercetate [6, 7, 8].

Este cunoscut faptul, că distribuția patologiei pe vârste, implică mai des persoanele de vârstă medie (25-50 ani), apte de muncă, dar în ultimii ani se atestă o extindere a acestui interval. În structura urolitiază pe sexe, sexul masculin este afectat mai des, cu o rată

de 52 – 60%. Raportul bărbați:femei este de 3:1 sau 2:1 [4, 7, 16, 28], unii autori constată însă cifre mult mai ridicate datorită abuzului alimentar, regimului excesiv de muncă, afecțiunile uretro-prostatice și alți factori care determină prevalența crescută a litiazei printre bărbați. Conform datelor recente se constată nivelarea acestui raport. Trebuie să menționăm faptul că această nivelare nu este din contul scăderii incidenței urolitiazii la bărbați, ci din contul creșterii afectării sexului feminin [8, 9, 10]. În Republica Moldova raportul se modifică în favoarea femeilor, fapt ce se explică prin prezența litiazelor infecțioase și ponderea înaltă a celor metabolice [Ceban E., 40].

Creșterea anuală a incidenței urolitiazii în țările economice înalt dezvoltate o constituie 2-2,5% (Germania, SUA ș.a.), în Federația Rusă acest indice variază de la 1% la 3%, în Japonia în ultimii 10 ani s-a înregistrat o creștere a prevalenței urolitiazii de la 4,0% până la 5,4%, ceea ce corespunde cu o creștere de 35% [10, 11, 12]. Conform datelor lui Brikowski T. H. et al. (2008) în SUA se prognozează creșterea incidenței urolitiazii cu 7-10% anual [13]. În Republica Moldova de asemenea se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiazii, care din anul 2005 până în prezent a devenit prima în structura maladiilor urologice, lăsând în urma sa așa patologii cum ar fi cele inflamatorii și adenomul de prostată [14, 15].

Creșterea morbidității prin LR depășește semnificativ sursele alocate pentru tratamentul acestei maladii [35,40], iar pierderea temporară sau permanentă a capacității de muncă și a productivității muncii din cauza acestei maladii rămâne o problemă serioasă pentru medicina contemporană [40].

Litiaza renală deține locul trei în structura cauzelor de deces ale pacienților cu patologii urologice [40]. În 28,4% din cazuri, nefrectomiile sunt cauzate de o LR complicată, care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstructive și insuficiență renală acută sau cronică [36,37]. În ultimii ani și în Republica Moldova a crescut vâdit numărul nefrectomiilor pe motiv de litiază renală [6].

Aspecte etiologice și factorii de risc ai LR

O concepție unică referitor la geneza LR, pentru momentul actual nu există. Date referitor la LR se întâlnesc încă în lucrările lui Hipocrate, Galen, Celsius, Avicena. Încă Galen afirma corelația dintre litogeneza în tractul urinar și rasă, climă, obiceiuri alimentare, consum de alcool, reumatism și compoziția urinei. Urolitiaza este o maladie plurietiologică. Demararea litogenezei poate fi indusă de unul din mai mulți factori, dar numai în cazul când coexistă condiții patologice favorabile.

Geneza calculilor urinari se împarte în două categorii: cazuală și patogenetică [Saenco]. Prima

categorie include factorii etiologici ai LR. Cea de-a doua, patogenetică, explică condițiile fizico-chimice de formare a calculilor, precum și acele condiții care contribuie la litogeneza. Într-un țesut renal sănătos nu se pot forma calculi [17].

Urolitiaza este o maladie multifactorială, cu baza etiopatogenetică regăsită în interacțiunea genotip – mediu ambiant [12]. În urma multiplelor studii efectuate au fost deduși cei mai importanți factori de dezvoltare ai LR.

Către factorii de risc se atribuie: influența mediului ambiant, modificările funcționale și patologice ale organelor și sistemelor de organe din întregul organism, sau prezența proceselor patologice renale ce preced litogeneza.

Factorii mediului ambiant includ: compoziția chimică a solului, a plantelor, gradul de mineralizare al apei, clima, condițiile de muncă și de viață, precum și stilul vieții hipodinamic care duce la dereglarea metabolismului calciu-fosfor.

Factorii endogeni includ: modificările funcționale și patologice la nivel renal și de căi urinare, infecțiile tractului urinar, afecțiunile tractului gastrointestinal, imobilizarea de lungă durată în cadrul tratamentului fracturilor, hiperfuncția glandelor paratiroidice și predispoziția genetică.

Nu se exclude rolul în etiologia urolitiazii de către factorii cum sunt: avitaminoza A și D, supradozarea vitaminei D, intoxicația cu parathormon în cazul hiperparatiroidismului primar, intoxicația bacteriană în cazul infecțiilor urinare și generale, precum și modificarea structurilor tubulare ale nefronului ce au un caracter genetic.

Se poate presupune faptul că unii din acești factori sunt permanenți, iar alții pot deveni un impuls pentru litogeneza și ulterior să dispară. Nu este stabilit încă dacă formarea calculilor de diferită compoziție se supune aceluiași legi. Adesea un calcul de dimensiuni mici se auto-înlătură după o colică renală și nicicând nu recidivează. În același timp calculii de dimensiuni mari, ce ocupă tot sistemul pielo-caliceal cu recidivări frecvente, prezintă o problemă specială în tratamentul nefrolitiazii și sunt o consecință a unor modificări patologice grave în parenchimul renal și organism în general. Modificările date afectează grav funcția renală, fapt ce a oferit acestui tip de calculi o unitate nozologică aparte - nefrolitiază coraliformă (NC).

Cercetările științifice au demonstrat legătura dintre litogeneza, sexul și vârsta bolnavului. LR adesea se întâlnește la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25-50 ani. Un factor de risc deja stabilit pentru maladia urolitiazică este sexul masculin [Strohmaier]. Bărbații de 2-2,5 ori mai des comparativ cu femeile suferă de LR [Morikawa], iar frecvența maximă de

îmbolnăvire îi revine deceniului patru-cinci al vieţii [Takeuchi]. Femeile prezintă un risc pentru LR mai mic comparativ cu bărbaţii, fapt ce este asociat cu un nivel scăzut de suprasaturare a urinei [Tiselius H.G.] precum şi cu efectul inhibitor al estrogenilor asupra secreţiei oxalaţilor şi formarea în rinichi a depozitelor de cristale [Iguchi].

Factorii sociali pot influenţa direct sau indirect asupra etiologiei urolitiazii. Pe primul plan dintre acestea se află hipodinamia. Cauzele acestea pot fi caracteristicile individuale ale unei persoane sau o necesitate profesională. Aici pot fi incluse profesiile ce implică sedentarism, nivelul insuficient de dezvoltare a culturii pentru educaţia fizică în rândul populaţiei, hipodinamia impusă de dizabilităţi fizice, maladii şi invaliditate [1,2].

Progresarea LR este dependentă de interacţiunea factorilor generali şi locali [2].

Pentru factorii generali pledează modificările ţesutului renal [Yagisawa T.]; modificările patologice renale, ale căilor urinare şi ale urodinamicii [Smith L.H, 2000]; dereglarea microcirculaţiei la nivel renal şi prezenţa infecţiei [Buck A.C.]; modificarea compoziţiei urinei, sporirea excreţiei substanţelor litogene [Kok D.J.; Hess B. et al., 2000]; dereglarea echilibrului dintre inhibitorii şi inductorii cristalogenezei [Kok D.J.]; modificări grave ale pH-ului urinar [Tiselius H.G., 2003] etc. În calitate de factori locali servesc afecţiunile tubulare renale – membranopatiile tubulare, ce induc modificarea schimbului de macromolecule din urină ce au capacitatea de a modula procesul de cristalogenază. Sub influenţa factorilor patologici adiţionali este posibilă formarea microliţilor şi fixarea acestora de suprafaţa uroteliului. Ulterior microliţii pot îndeplini rolul de „centru litogen” pentru formarea calculului urinar [Baumann J.M.].

Cercetările morfologice, efectuate la nivel subcelular, au permis extinderea posibilităţilor de cercetare ale nefronului, care asigură filtraţia, reabsorbţia şi excreţia. Rezultatele ultimilor ani sugerează cercetătorilor modificări de genotip „ce răspund” de stabilitatea proceselor de formare a urinei, fapt ce în afara oricăror dubii merită atenţie.

Din totalul factorilor etiologici ai LR o importanţă majoră se acordă factorilor genetici, care pot deveni cauza membranopatiilor tubulare poligeneredite, enzimopatiilor congenitale şi dobândite, tubulopatiilor şi nefropatiilor metabolice, precum şi a unor forme poligenice de dereglări ale metabolismului substanţelor litogene [Holmes R.P. et al., 1998; Тиктинский, 2000]. Participarea factorilor genetici în litogenază este demonstrată de către asocierea predispoziţiei ereditare pentru apariţia LR cu markeri genetici, în special cu antigenii sistemului HLA [38].

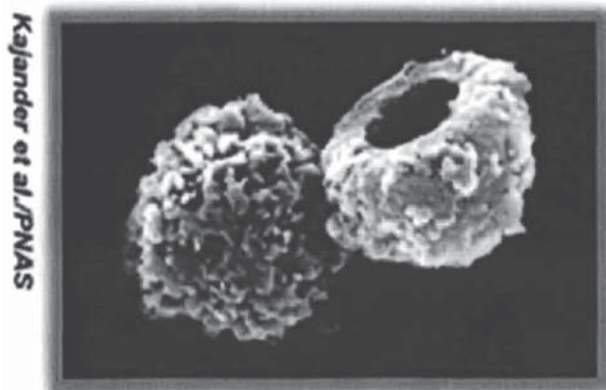
În catalogul genetic McKusick's On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [41] sunt descrise mai mult de 30 situaţii în cadrul cărora urolitiază este principala manifestare clinică sau poartă un caracter de simptom în tabloul clinic general al maladiei. Însă determinarea contribuţiei genetice în LR este îngreunată de specificul său plurietiologic. Acest fapt este demonstrat în special în cazul formării calculilor cu o compoziţie chimică totală sau parţială din oxalat de calciu. Există o mulţime de parametri care contribuie la cristalizarea oxalatului de calciu în rinichi sau în tractul urinar, cum ar fi spre exemplu: concentraţia crescută a oxalatului de calciu în urină şi a promotorilor cristalizării (uraţiilor) concomitent cu o concentraţie scăzută a inhibitorilor cristalizării (citratul, uromodulinul (McK 191845), osteopoielinul (McK 166490) şi a nefrocalcinei). Majoritatea din aceste modificări sunt determinate genetic sau de către factorii mediului ambiant.

Un rol important în litogenază este ocupat de către pielonefrita cronică calculoasă. Adesea cauza esenţială a urolitiazii „aseptice” este un proces latent inflamator-infecţios [Ceban E., 2013]. Un factor comun în etiopatogeneza pielonefritei şi urolitezei pot fi tubulopatiile înnăscute sau cele dobândite [Лопаткин]. O cauză etiologică majoră în cazul LR recidivante este pielonefrita [Тиктинский], este notabil faptul că cu cât este mai activ procesul inflamator cu atât mai mare este excreţia substanţelor litogene. Sub acţiunea bacteriilor producătoare de urează se formează „calculii infecţioşi”.

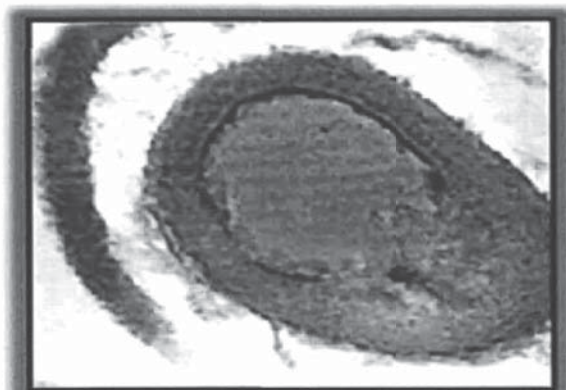
În urma degradării ureei are loc alcalinizarea urinei şi formarea calculilor fosfatici din struvit sau din apatite de carbonat [Hess]. Însă există date referitoare la faptul că formarea oxalatului de calciu nu este legată obligator de activitatea vitală bacteriană [Gault M.H. et al.]. În ultima perioadă de timp s-a determinat că calculii din oxalat de calciu pot avea provenienţă infecţioasă [Hess].

Nanobacteriile intracelulare pot crea un învelişi din fosfaţi, astfel pot servi drept suport pentru cristalizare şi creştere ulterioară a calculilor [Kramer G. et al. 2000, 42]. Specificul microorganismelor date este capacitatea de a forma focare de cristalizare pentru fosfaţii de calciu. Astfel se începe procesul de mineralizare cu ulterioară lezare a uroteliului tuburilor colectorilor şi a papilelor renale.

Nanobacteria (NB), denumită în aşa mod graţie dimensiunilor sale, pentru prima dată a fost depistată în anul 1988, de către Robert Folk, geologul Universităţii din Tehas, care a cercetat mineralele izvoarelor termale de sulf din vecinătatea Romei [Folk R.L., 1993, 42]. Cu ajutorul microscopiei electronice R. Folk a cercetat bacteriile ce aveau o formă ovoidă şi



Desenul 1. Microfotografia electronică a nanobacteriilor cu un diametru de aproximativ 2 micrometri [42]



Desenul 2. Nanobacterie, depistată în interiorul unui calcul renal parțial dizolvat [42]

prismatică, fiind depistate în centrul substanțelor neorganice. NB aveau un înveliș din apatite de carbonat, ce îi servea drept mediu favorabil de dezvoltare, care nu numai că proteja bacteriile de mediul ambiant, dar și un timp îndelungat a ferit bacteria de cercetările bacteriologice (Desenul 1).

NB au fost depistate la un număr mare de persoane în ser și urină. Conform diverselor surse NB au fost izolate din serul sangvin, urină, piatră dentară și dintr-un șir de țesuturi moi. Formațiunile din apatită ale calculilor renali și cele din cultura NB au o structură foarte asemănătoare (Desenul 2). Teoria dată a formării calculilor este bazată pe identificarea NB în calculii renali și anume în culturile din acești calculi. A fost de asemenea demonstrată formarea de către NB a calculilor renali in vitro, la iepuri, după injectarea NB în rinichi. NB au capacitatea de a forma colonii litogene, ce conțin depozite de calciu intra- și extracelulare, care distrug celulele și diferite culturi de celule. Un moment important este formarea în dependență de doză a calculilor renali, care devine evidentă după o lună de la injectarea translombară a NB. Pe animalele de laborator a fost demonstrată formarea calculilor după introducerea NB în rinichi, iar acestui tip de bacterii i-a fost atribuit tropismul renal. NB au capacitatea de adeziune, invazie și deteriorare a celulelor de la nivelul tubilor colector și zonei papilelor renale. Presupunerea implicării NB în formarea calculilor renali este confirmată și prin observațiile lui Carr și Randall.

Carr (1954) a descris fragmentele sub formă de depozite de calciu fosfat din vasele limfatice și tubii colector. Aceste depozite induc nucleerea heterogenă a oxalatului în zona tubilor colector și mai jos, astfel fiind un factor de risc pentru formarea „plăcilor Randall”. Randall a descris plăcile ce conțin calciu în papilele renale și conform ipotezei propuse de el, formarea calculilor renali demarează cu aceste plăci

ca urmare a leziunilor tisulare primare. Nanocristalele de apatită se formează pe învelișul muco-proteic al NB. Cristaluria duce la crearea conglomeratelor urinare de ioni ca urmare a prezenței focarelor active de cristalizare patologică sau slăbirea inhibitorilor cristalizării. NB transportează cristalele de apatită din sânge în țesutul renal, astfel rolul său major în procesul de cristalizare devine evident [Leiske J.C., Toback F.G. 2000]. Procesul de biomineralizare este inhibat de către careva antibiotice și anti-metaboliți, gamma-radiație, în doze ce preîntâmpină replicarea NB. Creșterea NB este deprimată de către inhibitorii sintezei acizilor nucleici (5-fluorouracil, citozina arabinozoidă ș.a.), tetracicline, trimetoprin, sulfame-tocazol, nitrofurantoina, ampicilina și aminoglicozide. In vitro creșterea NB este inhibată de citrați și bifosfonați. Bifosfonații și agenții de chelatare, fie individual sau împreună cu un antibiotic pot fi utili pentru tratamentul calcificărilor anormale la pacienții care formează calculi, precum și ateroscleroza.

Actualmente există date suficiente pentru a afirma tropismul renal al NB, acestea provocând nucleerea și creșterea cristalelor de apatită provocând astfel patologie renală pe calea deteriorării epiteliului tubular, biomineralizației și posibil obstrucției tubulare și a infecției cronice, care în final duc la dereglarea regenerării tisulare și litogenează. A fost stabilit faptul că unele tulpini de NB prezintă citotoxicitate in vitro pentru celulele mamiferelor, pătruzând în interior pe cale de endocitoză.

În cercetările lui Вошула В.И., 2006, au fost cercetați 16 calculi renali la prezența NB, care au fost obținuți direct prin intervenții chirurgicale. NB au fost depistate în toate cazurile cercetate. Autorii astfel au conchuz faptul că antibioticoterapia este îndreptată spre lichidarea NB din organele și căile urinare, astfel prevenind recidivele litogenezei după înlăturarea primului episod de calculi [43].

Teorii de litogeneză, patogeneză și dereglări metabolice în litiaza renală

În ultimii 150 de ani au fost formulate mai multe teorii ale litogenezei, toate până în ziua de azi au argumente „pro” și „contra” [Н. А. Лопаткин, Тиктинский О.Л.].

Teoria catarală a bazineului renal (Meckel von Hemsbach, 1856) - denotă importanța procesului infecțios în litogeneză.

Teoria matricei (Ebstein, Nicolayer, 1884) - descuamarea epitelului în procesul cataral al bazineului renal.

Teoria cristalizării (Ulzman, 1890) - cristalizare patologică.

Teoria coloidă (Schaade, Lichtwitz, 1900-1910) - coloizii protectori trec din forma liofilă în liofobă, formând condiții pentru apariția cristalizării patologice.

Teoria protein-ionică (Единый Ю.Г. и соавт., 1989) - geneza formării calculilor este reprezentată de insuficiența proteolizei în urină, rezultând astfel apariția matricei calculului, precum și dezvoltarea unui nivel pH al urinei optimal pentru sedimentare și litogeneză.

Printre multiplele teorii ale „genezei formale”, principalele sunt considerate trei. (Pak C.Y.C., 1978; Goldwasser B et al., 1986).

Teoria saturației și cristalizării [teoria nucleației și suprasaturației] consideră litogeneza drept un proces fizico-chimic de precipitare a sărurilor litogene din urina suprasaturată. În același timp se presupune că microcristalul, sau un corp străin, din urina suprasaturată provoacă creșterea calculilor în formă cristalină [Abraham A., Smith Ch. L., Buck A.C.].

Teoria inhibitorie explică formarea calculilor prin dereglarea funcției proprietăților inhibitorilor și dereglarea echilibrului dintre inhibitorii și catalizatorii cristalizării substanțelor litogene (Abraham A., Smith Ch. L., 1984; Andriani R.T., Carson C.C., 1986; Someren A., 1989).

Teoria matricei presupune că debutul procesului litogen este sedimentarea substanțelor organice, care, jucând un rol de centre de cristalizare (nucleoli), inițiază cristalizarea substanțelor neorganice [Abraham A., Smith Ch. L., et al.]. În așa mod, partea organică (matricea), care formează 2-5% din masa totală a calculului [Hess B], servește drept nucleu pentru formarea calculilor în stare cristaloidă.

Sub influența diverselor combinații de factori exogeni, endogeni și genetici are loc dereglarea metabolismului în lichidele organismului, însoțită de creșterea nivelului substanțelor litogene (calciu, acid ureic, ș.a.) în serul sangvin. Acest fenomen induce sporirea excreției substanțelor date pe cale renală și

astfel suprasaturarea urinei [Tiselius H.G.]. În soluția suprasaturată se urmărește sedimentarea substanțelor saline sub formă de cristale, ce poate servi ulterior la formarea microliților, iar ulterior pe fondul sedimentării a noi cristale se formează calculii renali. Însă urina devine suprasaturată și pe fondul modificării regimului alimentar sau condițiilor climaterice, dar formarea calculilor nu are loc. Prezența doar a suprasaturației urinei nu este suficientă pentru litogeneză.

O anumită atribuție către urolitiază o are și vitamina B6 (piridoxina). În organismul uman piridoxina se fosforilează și ulterior face parte din mai multe enzime, rolul endogen patogenetic al acestei vitamine se reduce la influența acesteia asupra metabolismului acidului oxalic. Este cunoscut faptul că în cadrul tratării hiperoxalemiei cu piridoxină nivelul acestui acid în sânge și în urină scade [37]. Vitamina B6 participă activ în metabolismul unor aminoacizi, nu este exclusă influența acestei vitamine și asupra metabolismului purinic.

Importanța vitaminei C, ce are o importanță vitală, în etiologia urolitiazii nu este prea mare. Însă cum a fost demonstrat, supradozarea acidului ascorbic (mai mult de 1-3g în 24 ore) duce la oxalaturie pe fondul biosintezei endogene: transformarea acidului ascorbic în oxalic. Drept urmare hipervitaminaza C indusă medicamentos este într-o măsură oarecare un factor de risc pentru litogeneza pe bază de oxalat, astfel terapia cu vitamina C trebuie bine monitorizată [Колпаков И.С., 2006; Massey L.K., 2003; 2005].

Vitamina D și, în special, metabolii săi – vitamina D2 (ergocalciferol) și D3 (colecalciferol) sunt regulatori importanți ai metabolismului calciului și fosforului în organismul uman.

Vitamina D sporește activitatea glandelor paratiroidice, sporește absorbția calciului în intestinul subțire, astfel sporește nivelul calciului în patul sangvin și excreția acestuia prin urină. În cursul unei hipervitaminaze îndelungate (6 luni-2 ani) se instalează modificări ireversibile în parenchimul renal. Din cauza suprasolicității și dereglării transportului de calciu și fosfor se dezvoltă nefrocalcinioza, cu depozitarea substanțelor saline în strat cortical și în aparatul tubular al rinichiului, în focare de la dimensiuni neînsemnate până la focare mari. La unii bolnavi se observă calcificarea papilelor renale, calculi caliceali și se dezvoltă o urolitiază tipică cu formarea calculilor din fosfați de calciu [Колпаков И.С., 2006; Rendina D 2004].

Unele substanțe chimice și medicamente pot servi drept factori etiologici sau patogenetici pentru urolitiază. În același timp unii factori provoacă dereglări metabolice în organism care vor provoca acumularea substanțelor litogene în urină (acid uric, oxalic, calciu, fosfați ș.a.). Alte substanțe acționează nemijlocit

asupra țesutului renal și provoacă dereglări „locale”. La acțiunea substanțelor chimice asupra papilelor renale au loc procese degenerative și fixarea sărurilor urinare. Distrugerea concomitentă a stratului epitelial ce tapetează papila, induce necroza. Ulterior aici are loc cristalizarea sărurilor urinare [43].

În Franța anual se depistează în jur de 2000 cazuri de urolitiază medicamentoasă [Daund M., 1983].

Pentru dezvoltarea maladiei urolitiazice sunt necesari și alți factori, cum ar fi dereglarea eliminării urinei, infecția căilor urinare ș.a.

În afară de aceasta în urină există substanțe, care au proprietatea de a menține substanțele în formă dizolvată și prevenirea cristalizării lor, cum ar fi: citratul, magneziul, zincul, pirofosfatul anorganic, glicozaminoglicanii, nefrocalcina, proteina Tamm-Horsvall etc. Nefrocalcina este o proteină care se formează în tubii proximali ai ansei Henle. Dacă aceasta are o structură moleculară anormală, va duce la formarea de calculi renali.

Litogeneza este un rezultat al multiplelor procese, complexe și interdependente, care au loc în căile urinare. Principalele teorii ale litogenezei determină următorii factori ai acestui proces:

- concentrația ionilor litogeni în urină;
- deficitul inhibitorilor cristalizării și agregării cristalelor;
- prezența în urină activatorilor litogenezei;
- importanța schimbărilor locale.

Formarea calculilor este rezultatul acțiunii tuturor factorilor enumerați mai sus, se explică acest fenomen prin procesele ce au loc nemijlocit în urină. Calculii se formează doar în urina suprasaturată, iar acest proces depinde de pH-ul urinar, puterea ionică, concentrația ionilor și prezența inhibitorilor cristalizării.

Urina umană este un mediu biologic activ, compus din proteine, fermenți, hormoni, sărurile diversilor acizi ș.a. Această sistemă este în stare de „sol”, care este întreținută de fermenții proteolitici, iar cristalizarea fermenților este încetinită de inhibitori. În cazul modificării pH-ului urinar și a suprasaturării cu săruri are loc dereglarea echilibrului și trecerea proteinelor din stare de „sol” în stare de gel, din contul diminuării activității fermenților proteolitici. Diminuarea activității de inhibiție duce la cristalizarea sărurilor. Fluctuația pH-ului urinar atinge valori considerabile, care sunt în corelație cu starea organismului. De la valori relativ scăzute de dimineață, direct după trezire, până la valori mari în perioada de după masă. Puterea ionică a urinei depinde de concentrația și sarcina ionilor ce se conțin în ea. Starea lor în soluție este determinată de activitatea, care la rândul său, depinde de puterea ionică. Cu cât este mai mare concentrația a doi ioni cu sarcini opuse, cu atât mai mare este probabi-

litatea de legare a acestora. În cazul unei concentrații joase a ionilor soluția este nesaturată și în ea se poate dizolva o cantitate suplimentară de electrolit. Odată cu atingerea anumitor concentrații, sau mai bine zis a unei activități ionice, soluția devine saturată. În lipsa unei fazei solide, concentrația ionilor poate crește și se instalează starea numită- suprasaturație metastabilă. În același timp se poate începe formarea cristalelor pe contul nucleelor de cristalizare heterogene. Cu creșterea ulterioară a concentrației ionilor apare limita prag de sedimentare. Soluția devine nestabilă și în ea în orice moment poate demara nucleerea omogenă cristalizării.

Cristalizarea poate fi inhibată de diverse substanțe ce sunt prezente în urină – inhibitorii cristalizării. Aceste substanțe diminuează concentrația ionilor liberi, care participă la oformarea cristalelor.

Sunt apreciați următorii inhibitori ai litogenezei:

1. Inhibitori cu masa moleculară mică:

- Ionii de natriu,
- Ionii de magneziu,
- Citratul,
- Sulfatul,
- Pirofosfatul,
- Diverse microelemente.

2. Inhibitori cu masă moleculară mare:

- glicozaminoglicani,
- glicoproteide,
- proteina Tamm Horsfal (uromodulina) [44],
- nefrocalcina,
- fragment din protrombina XI.

Aceste substanțe diminuează concentrația ionilor de hidrogen ce participă la formarea cristalelor. Substanțele date acționează atât în procesul de sedimentare, atât și în procesul de creștere a cristalelor deja formate. Ionii de natriu fixează oxalții, sulfații și ionii de calciu. Pirofosfatul neorganic are un efect inhibitor asupra precipitării atât a fosfatului cât și a oxalatului de calciu. Magneziul inhibă precipitarea oxalatului de calciu, citratul- calciul oxalat și fosfat. Pe contul citratului, pirofosfatului și magneziului revin $\frac{3}{4}$ din activitatea inhibitorie generală în cazul precipitării fosfatului oxalatului de calciu. Proprietățile inhibitoare ale urinei sunt determinate în mare parte de interacțiunile ce scad saturația, în timp ce pentru inhibarea creșterii și agregării cristalelor un rol de bază îl au anionii cu sarcină mare [March J.G. 2001, Grases F. 2000].

Activatorii litogenezei sunt toți acei factori care ajută la apariția și creșterea nucleului de cristalizare în condiții de suprasaturație a urinei [2,44].

Comform teoriei formării nucleelor de cristalizare, calculii renali se formează în urina suprasaturată. Însă în cazul excrețării unei cantități mari de ioni

prin urină, sau în caz de dehidratare, nu întotdeauna se formează calculi urinari, iar conţinutul de electroliţi în urina noctemerală la bolnavii de urolitiază nu este într-atât de înaltă pentru a provoca calculi. Reieşind din altă teorie, cauza formarea urocalculilor este deficitul de inhibitori ai cristalizării. Însă la multe persoane cu deficitul acestor factori, calculii nu se formează niciodată, mai mult de cât atât, surplusul de inhibitori ai cristalizării nu întotdeauna preîntâmpină LR [16].

Componentul cristalin ocupă o parte mare din calcul. Cristalizarea este un proces în mai multe etape. El include în sine formarea nucleului de cristalizare, creşterea cristalelor şi agregarea lor. Nucleu de cristalizare pot fi proteine, cristale, corpi ionici, fragmente de pietre. Formarea heterogenă a nucleului de cristalizare cu o creştere epitaxială, energetic este mai avantajoasă, posibil într-o urină suprasaturată se şi întâlneşte mai frecvent. Un aşa model de formare a nucleului este caracteristic pentru calculii ce cresc într-o anumită direcţie. Cristalul unei substanţe poate fi în calitate de nucleu pentru cristalizarea altuia, cu condiţia unei reţele cristaline similare. Un exemplu tipic al unui asemenea model este cristalizarea oxalatului de calciu pe nucleul format din cristalul acidului ureic.

În dependenţă de structura calculului, pentru matricea organică revin 2-10% din greutatea lui. De obicei matricea organică constă dintr-o proteină cu o cantitate mică de hexoze şi hexozamine. Aşa numitele „pietre matriceale” se formează după operaţii pe rinichi şi pe fonul infecţiilor cronice ale tractului urinar. Este cunoscut rolul matricei organice în formarea pietrilor obişnuite şi matriceale. Posibil aceasta servesc drept centru de agregare a cristalelor, sau fixează cristalele mici, împiedicând dezlipirea lor.

De ce cristalurile mici se reţin în căile urinare superioare şi nu se elimină cu urina? Presupunera că ele dereglează penetrabilitatea tubilor distali şi colectori, iar în rezultat apare retenţia de urină ce favorizează creşterea ulterioară a cristalelor şi formarea de calculi, este puţin probabilă.

Acest mecanism al litogenezei are loc în rinichiul spongios. Rinichiul spongios - este o maladie frecventă. Pentru ea este caracteristică dilatarea chistică a tubilor colectori şi sporirea riscului de urolitiază. LR se întâlneşte la 50% din bolnavii cu această maladie [16].

După părerea multor autori, printre cauzele ce provoacă dereglarea funcţiei renale, joacă un rol important enzimopatiile congenitale şi dobândite, în cadrul cărora are loc afectarea tubilor distali şi proximali (tubulopatii) şi malformaţii congenitale ale căilor urinare. Aceasta duce la eliminarea unei urini incomplete şi joacă un rol major în litogeneză. Tubulopatiile prezintă dereglări ale metabolismului în organismul sau ale funcţiilor

tubilor renali, drept rezultat al insuficienţei sau lipsei unui anumit ferment. Cele mai frecvente tubulopatii, ce induc litogeneza, sunt oxaluria, cistinuria, aminoaciduria, galctozemia şi fructozemia. Mai rar sunt întâlnite lactozemia şi afecţiunile rahitice. (Лопаткин Н.А., 1998). Este necesar de a sublinia că anumite tipuri de tubulopatii pot fi achiziţionate în urma maladiilor renale şi de ficat suportate (pielonefrita, glomerulonefrita, colecistita, hepatita ş.a.). În aceste cazuri se pot întâlni asocierea tubulopatiilor congenitale cu cele înnaşcute. Ca rezultat se pot forma calculi cu structură diferită în unul şi acelaşi rinichi în diferite perioade, sau în rinichi diferiţi la unul şi acelaşi bolnav.

Cea mai frecventă forma de tubulopatie este oxaluria. Spre un caracter ereditar ne indică modificările similare la rudele bolnavului.

Formarea calculilor din calciu şi fosfaţi adesea este legată de hiperfuncţia glandelor paratiroidiene, ca urmare a modificării metabolismului fosfat-calcic, dereglarea reabsorbţiei fosfaţilor şi sedimentarea oxalaţilor în ţesutul renal.

Uraturia se întâlneşte la 25% din bolnavii cu LR, frecvent la rudele acestora, cu precădere la bărbaţi. Este caracteristică eliminarea cu urina a aminoacizilor (2,5- 5,7 g/24h). La aminoaciduria specifică este atribuită cistinuria, glicinuria ş.a.

Printre manifestările tubulopatiilor enumerăm: plachete papilare, tubi calcificaţi şi calcinate tisulare renale. Cea mai atractivă teorie a litogenezei cu modificări locale, este teoria „patologiei papilare”, propusă de A. Randall în 1936. Autorul a presupus, că sub influenţa factorilor nocivi, în deosebi toxinele bacteriene, în regiunea papilelor apare o tendinţă puternică de calcifiere a submucoasei. Placa calcificată formată dereglează în totalitate integritatea epiteliului şi începe să contacteze cu urina în lumenul calicelui. Astfel, apar condiţii pentru formarea calculilor caliceali ce acoperă papila asemenea unui scut. În alte cazuri, după părerea autorului, demararea litogenezei este legată nu cu calcificarea intrapapilară, dar cu sedimentarea sărurilor în partea distală a tubilor colectori şi în orificiile lor în membranele poroase. Orice substanţă, în caz de cristalurie însemnată, poate servi drept început pentru formarea nucleului de cristalizare, care se va ataşa asemni unui dop pe lumenul tubului colector. Confirmarea teoriei date poate fi efectuată prin cercetarea ultrasonografică şi tabloul endoscopic, ades întâlnit în cercetarea papilei renale. În cadrul examenului USG în proiecţia calicelui se determină o hiperecogenitate de 2-5 mm, fără o umbră ecogenă, însă uneori cu o fişie hiperecogenă, iar în partea superioară apare o formaţiune lichidă sau aşa numitul „evantai” hipocogenic, de 2-3 mm în diametru. Endoscopic se determină un concrement submucos pe tavanul calicelui.

Adesea putem întâlni nefrocalciinoza, în cadrul dereglărilor metabolismului calcic cu creșterea nivelului său de eliminare. În cadrul nefrocalciinozei are loc sedimentarea sărurilor de calciu în celulele endoteliale ale tubilor neafecțați, spațiile interstițiale și în lumenul tubular cu formarea „tubilor calcificați” [Cifuentes Delatte]. În cadrul nefrocalcinării secundare are loc sedimentarea sărurilor de calciu în țesutul renal deja supus diverselor procese degenerative – „carlcinarea țesutului renal”. Formarea claculilor este caracteristică pentru acidoza tubulară distală. Se deosebesc trei tipuri de acidoză tubulară: tubular-distală, tubular-proximală și hiperkaliemic tubular-distal. În cadrul acidozei tubulare distale dereglările se bazează pe reabsorbția majorată sau insuficiența secreției ionilor de hidrogen în tubii distali. Ca urmare scade excreția ionilor de hidrogen și crește excreția natriului și kaliului. Cauza acidozei proximale este dereglarea reabsorbției bicarbonatului în tubii proximali. Acidoza renală tubulară distală hiperkaliemică apare pe fondul unei insuficiențe renale cronice și al hipoaldosteronismului, caracterizându-se prin acidoză și hiperkaliemie. Suspectarea unei acidoze distale tubulare hiperkaliemice este necesară în cazul unei anamneze eredocolaterale agravate, hipocitaturie accentuată, rinichi polichistic, nefrocalciemie și un pH à jeun mai mare de 6,0, în lipsa unei infecții urinare.

Concluzii

1. Un rol important în litogeneză îl joacă plăcile papilare, tubii calcificați, calcificatele în țesutul renal și secreția sporită a fermenților celulari în urină.
2. Stresul oxidativ duce la deteriorarea celulelor tubulare și la dezvoltarea calcificării intercelulare.
3. Substanțele citoprotectoare previn dezvoltarea stresului oxidativ. Acestea sunt: antagoniștii calciului, captatorii de radicali liberi și extractele din plante medicinale.
4. Potențează dezvoltarea stresului oxidativ hiperlipidemia, dereglările metabolismului lipidic, dereglările circuitului sangvin renal.
5. Toate teoriile litogenezei au în comun condițiile de bază și anume suprasaturarea urinei cu substanțe litogene.
6. Cunoașterea și aprecierea tuturor acestor factori declanșatori, descrierea etiopatogeniei în fiecare caz aparte permit îmbunătățirea rezultatelor de profilaxie și metafilaxie a patologiei.

Bibliografie

1. Tiselius Hans-Göran Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. The Scientific World JOURNAL (2004) 4, 35–41.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. «МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ» СПб: Издательство «Питер», 2000. - 384 с. (Серия «Современная медицина»).

3. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. REVIEWS IN UROLOGY (2010) VOL. 12 NO. 2/3 e86-e96.
4. Türk C., Knoll T., Petrik A., Straub M. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2012 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf]
5. Michelle López Bernd Hoppe History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
6. Ramello A, Vitale C, Marangella M Epidemiology of nephrolithiasis. In *J Nephrol* (2000) 13:S65–S70.
7. Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* (1984) 12:1–5.
8. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
9. Siener Roswitha. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* (2006) 34: 131–133.
10. Douglass B. Clayton and John C. Pope IV The increasing pediatric stone disease problem *Ther Adv Urol* (2011) 3(1) 3-12.
11. Worth, T. Kidney stones in children on the rise. (2009) *Los Angeles Times*, <http://articles.latimes.com/2009/may/25/health/he-kidney25/3>.
12. Yasui, T., Iguchi, M., Suzuki, S. and Kohri, K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. (2008) *Urology* 71: 209-213.
13. Brikowski T.H., Lotan Y., Pearle M.S. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9841-6.
14. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. *Curierul Medical*. 2012 December; 6(330): 64-74.
15. Ceban E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). *J Med Life*. 2012 June 12; 5(2): 133–138.
16. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th edn. Philadelphia, USA: Saunders-Elsevier, 2012:1258–1410.
17. Lotan Y., Cadeddu J.A., Roerhborn C.G., Pak C.Y., Pearle M.S. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2275-81.
18. Lotan Y., Cadeddu J.A., Pearle M.S. International comparison of cost effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *Urol Res*. 2005 Jun;33(3):223-30. Epub 2005 May 28.
19. Siener R., Hesse A. Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations. *Urologe A*. 2006 Nov;45(11):1392, 1394-8. [Article in German]
20. Menditto V.G., Milanese G., Muzzonigro G. Metaphylaxis of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl*. 2009 Mar;81(1):32-9.
21. Straub M., Hautmann R.E. Evidence-based pharmacological metaphylaxis of stone disease. *Urologe A*. 2006 Nov;45(11):1399-400, 1402-5.

22. Siener R., Laube N., Strohmaier W.L. Recurrence prevention of urolithiasis with respect to economic aspects. *Urologe A*. 2011 Oct;50(10):1276, 1278-82. doi: 10.1007/s00120-011-2619-2.
23. Strohmaier W.L. Метафилактика мочекаменной болезни – ситуация в 2012 году и перспективы. Материалы конференции с международным участием: «Мочекаменная болезнь: профилактика, метафилактика» Москва, 23 ноября 2012. [<http://uro.tv/ru/divitaitv-page/prof-walter-ludwig-strohmaier-metafilaktika-mochekamennoi-bolezni-situatsiya-v-2012->].
24. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. Российское Общество Урологов. 2011 – 88 с., ил.
25. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни - комплексная медицинская проблема. Качество жизни. Медицина, 2005 №2(9), стр. 46-51.
26. Lotan Y., Jiménez I.B., Lenoir-Wijnkoop I. et al. Increased Water Intake as a Prevention Strategy for Recurrence of Urolithiasis: Major Impact of Compliance on Cost-Effectiveness. *J Urol*. 2012 Sep 24. pii: S0022-5347(12)04971-3. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.254. [Epub ahead of print].
27. McMahon G.M., Seifter J.L. Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Mar;21(2):183-8. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283501292. Review. PMID:22257797 [PubMed - indexed for MEDLINE].
28. Scales C.D. Jr., Smith A.C. et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):160-5.
29. Assimos Dean Re: Prevalence of Kidney Stones in the United States. *The Journal of Urology* December 2012 Volume 188, Issue 6, Pages 2253-2254.
30. Matlaga Brian R. Toward a Better Understanding of Kidney Stone Disease: Platinum Priorities. July 2012 Volume 62, issue 1, pages 166-167.
31. Tănase Adrian, Ceban Emil et al. UROLITIAZA LA ADULT. Protocol clinic național. Chișinău 2009, 56 p.
32. Alexander R.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N. et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ* 2012 Aug 29; 345:e5287.
33. Meneses J.A., Lucas F.M. et al. The impact of metaprophylaxis of kidney stone disease in the renal function at long term in active kidney stone formers patients. *Urol Res*. 2012 Jun;40(3):225-9. doi: 10.1007/s00240-011-0407-5. Epub 2011 Aug 20.
34. Geavlete P., Georgescu D., Muțescu R. Litiaza urinară (Noțiuni generale) în *Tratat de Urologie*. (sub Redacția Sinescu I., Gluck G.). Editura Medicală, București, România 2009, pp. 1025-1089.
35. Hesse AT, Tiselius H-G. Siener R, et al. (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edn. Basel, S.Karger AG; 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
36. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol*. 2012 Jul;188(1):130-7.
37. Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1627-9.
38. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):803-11.
39. Mandel N, Mandel I, Fryjoff K, et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2026-9.
40. Ceban Emil. *Tratamentul multimodal al nefrolitiazelor complicate*. Chișinău: CEP Medicina. 2013, 216 p.
41. <http://www.omim.org/>
42. Демин Н.В. Мочекаменная болезнь: основные принципы лечения. http://www.rmj.ru/articles_5843.htm
43. Вошула В. И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. 2006. 268с. <http://www.medvman.ru/mothekam/indexaf11.html?bk=1&chp=9>
44. Аль-Шукри С. Х. et al. Белок Тамма-Хорсфалла – потенциальный маркер ранних стадий мочекаменной болезни и рецидивного камнеобразования. *Урологические ведомости* 2012 №1 <http://uroweb.ru/db/article/belok-tamma%E2%80%93khorsfalla-%E2%80%94potentsialnyi-marker-rannikh-stadii-mochekamennoi-bolezni-i-retsivnogo-kamneobrazovaniya>

SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A SATURAȚIEI VENOASE CENTRALE ȘI A DIFERENȚEI VENO-ARTERIALE A CO₂ (PCO₂ GAP). Revista literaturii

Doriana Cojocar, dr. în șt. med., conf. univ., Departamentul Anestezologie și Terapie Intensivă a SCR

cojocar.doriana@yahoo.com, 069091989

Rezumat

Ajustarea parametrilor macrocirculatori și a celor derivați din investigarea oxigenului tisular, nu întotdeauna garantează o bună oxigenare tisulară și, deseori, corelează prost cu metabolismul anaerob. Actualmente, saturația venoasă centrală în oxigen (ScvO₂) este o țintă terapeutică utilă în sepsisul sever și șocul septic. Multe studii au raportat, că la pacienții septici se constată o scădere a capacității de extracție a oxigenului cauzată, probabil, de apariția șunturilor capi-

lare, precum, și scăderea afinității hemoglobinei pentru oxigen, iar valorile ScvO₂ tind să fie, în mod paradoxal, normale sau chiar crescute. Toate aceste schimbări pot modifica relația între SvcO₂ și debitul cardiac. În acest articol am analizat literatura de specialitate pentru a evalua semnificația clinică a saturației venoase centrale în O₂ (ScvO₂) și a diferenței veno-arteriale a CO₂ (PCO₂ gap). **Concluzii:** La pacienții cu sepsis grav și șoc septic, interpretarea ScvO₂ devine mai complexă și acest parametru nu poate fi suficient pentru a ghida terapia hemodinamică. În aceste condiții, este propusă ca alternativă, determinarea diferenței veno-arteriale a CO₂ (PCO₂ gap) care este un indice global al perfuziei tisulare și ar putea fi folosit ca un instrument complementar ScvO₂ în cadrul terapiei volemeice și pentru a identifica un debit cardiac mic, persistent, chiar și după optimizarea parametrilor macrocirculatori.

Cuvinte-cheie: diferența veno-arteriale a CO₂ (PCO₂ gap), saturația venoasă centrală în oxigen (ScvO₂), sepsis sever, șoc septic

Summary. The clinical significance of central venous O₂ saturation (ScvO₂) and venous-to-arterial carbon dioxide difference (PCO₂ gap). Review of literature

Adjusting macrocirculatory parameters and those derived from the examination of tissue oxygen, doesn't always guarantee a better tissue oxygenation and often poorly correlates with anaerobic metabolism. Currently, central venous oxygen saturation (ScvO₂) is a useful therapeutic target in severe sepsis and septic shock. Many studies have reported that in septic patients there is established a decrease of oxygen extraction capacity caused, probably, by the occurrence of capillary shunts, also the affinity of hemoglobin for oxygen is reduced, and ScvO₂ values tend to be paradoxically normal or even increased. All these changes may modify the relationship between SvcO₂ and cardiac output. In this article we have analyzed the literature to evaluate the clinical significance of central venous O₂ saturation (ScvO₂) and venous-to-arterial carbon dioxide difference (PCO₂ gap). **Conclusion:** Therefore, in patients with severe sepsis and septic shock, ScvO₂ interpretation becomes more complex and this parameter may not be sufficient to guide the hemodynamic therapy. In these conditions, it is proposed as an alternative, determining the central venous-to-arterial carbon dioxide difference (PCO₂ gap) which is a global index of tissue perfusion and could be used as a tool complementary to ScvO₂ during volemic replacement and to identify a low cardiac output that persists, even after optimization of macrocirculatory parameters.

Key words: Central venous-to-arterial carbon dioxide difference (PCO₂ gap), central venous oxygen saturation (ScvO₂), severe sepsis, septic shock

Резюме. Клиническое значение центрального венозного насыщения кислородом (ScvO₂) и вено-артериальной разницы CO₂ (PCO₂ провал). Обзор литературы

Обеспечение нормальных параметров макроциркуляции и определяемых параметров концентрации кислорода в тканях не всегда могут обеспечить хорошую тканевую оксигенацию и часто не коррелируют с анаэробным метаболизмом. Известно, что центральное венозное насыщение кислородом (ScvO₂), является терапевтическим ориентиром для лечения тяжелого сепсиса и септического шока. Множественные исследования показали, что у септического больного определяется снижение экстракции кислорода, (вероятно из-за капиллярного шунта снижение сродства гемоглобина с кислородом), но значения сатурации кислорода венозной крови из центральных вен могут быть парадоксально нормальными или даже повышенными. Все эти явления могут изменить соотношение SvcO₂ с сердечным выбросом. В этой статье мы проанализировали литературу по оценке клинической значимости центрального венозного насыщения O₂ (ScvO₂) и вено-артериальной разницы CO₂ (PCO₂ разрыв). **Заключения:** У пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, интерпретация ScvO₂ становится более сложной, и этот параметр не может быть достаточным, чтобы проводить инфузионную терапию. В этих условиях, предлагается в качестве альтернативы, определение артерио-венозной разницы CO₂ (PCO₂ провал), которая является глобальным показателем тканевой перфузии и может быть использован в качестве дополнительного метода ScvO₂ в инфузионной терапии и для определения низкого сердечного выброса, стойким, даже после оптимизации параметров макроциркуляции.

Ключевые слова: Вено-артериальная разница CO₂ (PCO₂ провал), насыщение центральной венозной крови кислородом (ScvO₂), тяжелый сепсис, септический шок

Generalități

Perfuzia tisulară inadecvată este un factor esențial în patogenia și evoluția clinică a sepsisului și șocului septic. Tehnicile actuale de monitorizare a perfuziei tisulare s-au concentrat, în mare parte, pe fluxul sistemic și echilibrul între cerere și oferta de oxigen. Îmbunătățirea rezultatelor, la pacienții cu sepsis sever și șoc septic, prin optimizarea precoce a hemodinamicii, având ca obiective saturația în oxigen a sângelui

venos amestecat (SvO₂) și parametrii hemodinamici, fortifică ideea că anomalile de perfuzie tisulară sunt dependente de fluxul sanguin. Cu toate acestea, normalizarea parametrilor macrohemodinamici nu garantează o perfuzie tisulară adecvată și, de fapt, un număr substanțial de pacienți au progresat la disfuncție multiplă de organ și deces [1,6]. Deasemenea, parametrii derivați din investigarea oxigenului tisular corelează prost cu metabolismul anaerob [1,6].

Saturația cu oxigen a sângelui venos amestecat (SvO_2) este cel mai popular parametru integrativ care ne relevă un debit cardiac scăzut și prezența unui dezechilibru între cerere și oferta de O_2 . Însă, limitările legate de dificultățile de inserție și de plasare a cateterului Swan-Ganz, dar și de complicațiile posibile legate de acesta, duc la o scădere substanțială în utilizarea lui. Din această cauză, mulți autori, propun utilizarea saturației venoase centrale în O_2 ($ScvO_2$). Multe studii au arătat o bună corelare și o tendință similară în evoluția temporală a $ScvO_2$ și SvO_2 la același grup de pacienți. În anul 2004, Reinhart și col. au raportat un coeficient de corelare de 0,81 între acești doi parametri, la 90% de pacienți aflați în unitatea de terapie intensivă. Martin și col. au raportat o evoluție paralelă similară a $ScvO_2$ și SvO_2 în 75% cazuri. Având în vedere aceste rezultate, se pare, că $ScvO_2$ și, mai ales, evoluția acestuia în timp, ar putea fi folosit ca un marker surogat rezonabil, în practica clinică, pentru monitorizarea SvO_2 . Valoarea lui normală este de 73-82% și este puțin mai mare decât saturația în oxigen a sângelui venos amestecat.

Futier și col. au demonstrat, că în chirurgia abdominală majoră, o valoare a $ScvO_2 < 70\%$ a fost asociată cu complicații postoperatorii. $ScvO_2$ pare a fi un parametru sensibil și de încredere pentru a detecta hemoragia la pacienții cu traumatism, în timp ce alte studii, sugerează că $ScvO_2$ ar putea fi un marker de prognostic în infarctul miocardic, insuficiența cardiacă acută, precum și la pacienții cu sepsis sever [3,6,7]. Saturația în oxigen a sângelui venos central ($ScvO_2$) este un parametru ușor de obținut prin cateter venos central, la majoritatea pacienților în stare critică și, este adesea folosit ca un marker al echilibrului între livrarea de oxigen (DO_2) și consum (VO_2). Principali factori care influențează $ScvO_2$, sunt hemoglobina (Hb), saturația în oxigen a sângelui arterial (SaO_2), debitul cardiac și consumul de O_2 (VO_2).

Prin urmare, orice scădere a $ScvO_2$ ar trebui să fie explicată de:

- Scăderea SaO_2 ,
- Scăderea debitului cardiac,
- Scăderea nivelului de hemoglobină,
- Creșterea consumului de O_2 (VO_2).

Astfel, $ScvO_2$ poate fi utilizat și ca un surogat al debitului cardiac cu condiția că SaO_2 , consumul de oxigen și nivelul hemoglobinei sunt în limite normale [4]. În stadiul incipient al sepsisului sever și șocului septic, hipoperfuzia tisulară ar trebui să conducă la valori deosebit de scăzute a $ScvO_2$ din cauza creșterii consumului de O_2 . Cu toate acestea, multe studii au raportat, că la pacienții septici se constată o scădere a capacității de extracție a oxigenului probabil prin apariția șunturilor capilare, precum, și scăderea afini-

tății hemoglobinei pentru oxigen, iar valorile $ScvO_2$ tind să fie, în mod paradoxal, normale sau chiar crescute. Toate aceste schimbări pot modifica relația între $SvcO_2$ și debitul cardiac. Deaceia, la pacienții cu sepsis grav și șoc septic, interpretarea $ScvO_2$ devine mai complexă și acest parametru nu poate fi suficient pentru a ghida terapia hemodinamică [2,8].

În aceste condiții, este propusă ca alternativă determinarea PCO_2 gap, deoarece, chiar și în cazul când se atinge o valoare a $ScvO_2$ de 70%, prezența unui PCO_2 gap mai mare de 6 mm Hg ar putea fi un instrument util pentru identificarea pacienților care rămân încă resuscitați insuficient [10]. PCO_2 gap poate fi mare și în situațiile de debit cardiac scăzut, deaceia, acest indice ar putea servi drept o țintă complementară $ScvO_2$ pentru a identifica insuficiența persistentă a răspunsului circulator în fața cerințelor metabolice, chiar și atunci când este atinsă o $ScvO_2 \geq 71\%$ [3,6,8]. PCO_2 gap depinde în principal de fluxul sanguin tisular relația fiind invers-proportională. Această relație este susținută de studii umane efectuate în condiții de șoc cardiac și oprire cardiacă dar și șoc septic atât uman, cât și experimental. PCO_2 gap a trezit, astfel, interesul clinic ca un marker de perfuzie tisulară în cadrul stărilor de șoc, deși, unele studii au pus la îndoială valoarea sa de prognostic [1,9].

Vallet și col. au testat, in situ, rolul fluxului sanguin în dezvoltarea hipoxiei tisulare, asociată cu creșterea CO_2 gap. Autorii au micșorat livrarea O_2 (DO_2) fie prin diminuarea fluxului sanguin (hipoxia ischemică) fie prin diminuarea presiunii parțiale a O_2 în sângele arterial (hipoxia hipoxemică). Autorii au evaluat mecanismele de acumulare a CO_2 în sângele venos și au demonstrat că hipoxia ischemică este însoțită de creșterea PCO_2 gap ca rezultat al diminuării fluxului sanguin și eliminării defectuoase a CO_2 . Hipoxia, în sine, nu este suficientă pentru a crește PCO_2 gap. În prezența unui flux sanguin constant, hipoxia hipoxică, cu generarea CO_2 din anaerobioză, nu duce la creșterea PCO_2 gap [5,9].

Hipoxia tisulară apare atunci când livrarea oxigenului nu este suficientă cererii. O_2 reprezintă electronul acceptor terminal în procesul fosforilării oxidative. În absența DO_2 adecvat, intermediarii din sistemul de transport electronic se convertesc la stările lor reduse, astfel transportul electronic este compromis. Ca răspuns la scăderea DO_2 celular, țesutul antrenează o serie de mecanisme pentru a menține balanța dintre producerea de ATP (principala sursă celulară de energie) și necesitățile energetice celulare. Mecanismul principal este creșterea coeficientului de extracție a O_2 (ERO_2) din sângele capilar. Cu toate acestea, în scăderi pronunțate ale DO_2 , creșterea compensatorie a ERO_2 poate fi insuficientă pentru a furniza mitocon-

driilor O_2 necesar pentru metabolismul aerob. Astfel celulele sunt nevoite să folosească surse anaerobe de energie pentru a produce ATP, ceea ce duce la formarea lactatului și ionilor de H^+ . În studiul lui Vallet extracția maximală a O_2 a fost similară în ambele grupuri, ceea ce înseamnă că răspunsul fiziologic la aportul scăzut de O_2 a fost prezent atât în hipoxia ischemică (HI), cât și în hipoxia hipoxică (HH). Deasemenea, VO_2 a scăzut la același nivel în ambele grupuri la finele experimentului (cca $1\text{ ml } O_2/\text{kg}/\text{min}$), sugerând aceeași severitate a hipoxiei. Autorii au afirmat că HH și HI au fost similare din punct de vedere al hipoxiei. Mai mult ca atât, hipoxia tisulară a debutat la un nivel foarte apropiat al DO_2 atât în HI, cât și în HH, excluzând orice posibilitate de insuficiență timpurie de O_2 într-unul din grupuri, care ar putea fi responsabilă de o acumulare mai importantă de CO_2 [9].

Fosforilarea oxidativă se finisează cu formarea de apă și CO_2 . Când DO_2 scade progresiv sub nivelul $DO_{2\text{critic}}$ atunci: 1) scade VO_2 tisular și producerea aerobă de CO_2 și 2) crește concentrația ionilor de H^+ asociată cu producerea tisulară de CO_2 ca urmare a buffering-ului celular de către bicarbonați. Deci, producerea totală de CO_2 (VCO_2) în cadrul diminuării DO_2 sub o valoare critică, este egală cu suma dintre producerea scăzută de CO_2 prin aerobioză și producerea înaltă de CO_2 pe cale anaerobă [9].

Pe lângă producerea aerobă și anaerobă de CO_2 , alți doi factori afectează PCO_2 gap: curba disocierii CO_2 și fluxul sanguin tisular. Curba disocierii CO_2 este influențată de saturația cu O_2 a hemoglobinei, fenomen cunoscut ca efectul Haldane. Cu cât mai mică este saturația Hb cu O_2 , cu atât mai mare este saturația cu CO_2 a Hb. Deaceia, PCO_2 gap are o valoare mai mică în hipoxia hipoxică, situație în care o deoxigenare mai mare a hemoglobinei crește abilitatea sângelui de a transporta CO_2 [9].

În studiul lui Benoit Vallet și col. s-a observat, de asemenea, o relație linear inversă certă între $PvCO_2$ și fluxul sanguin. Deoarece PCO_2 gap nu a crescut în HH, în ciuda nivelurilor similare de hipoxie, fluxul sanguin micșorat pare să fie o altă cauză a măririi PCO_2 gap observată în grupul cu HI. Creșterea $PvCO_2$ a fost asociată și cu scăderea pH venos și cu creșterea ΔpH în grupul cu HI. pH venos rămâne aproape con-

stant în HH. Aceste rezultate sugerează că $PvCO_2$ este determinantul principal al pH venos [9].

Concluzie

Pacienții cu sepsis sever și șoc septic, resuscitați volemic, pot avea, în continuare, o perfuzie tisulară neadecvată, chiar și atunci când parametrii macro-hemodinamici au fost corecți și s-a atins o valoare a $ScvO_2 >70\%$. În acest caz, PCO_2 gap poate fi folosit ca un indice global al perfuziei tisulare care poate identifica stări cu flux tisular scăzut.

Bibliografie

1. Bakker J., Vincent J.L., Gris P., Leon M., Coffernils M., Kahn R.J. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1992 Feb;101(2):509-15.
2. Elbers P.W.G., Ince C. Bench-to bedside review: mechanisms of critical illness—classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical Care*. 2006;10(4, article 2).
3. Futier E. Central venous O_2 saturation and venous-to-arterial CO_2 difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Critical Care* 2010, 14:R193.
4. Nebout S., Pirracchio R. Should We Monitor $ScvO_2$ in Critically Ill Patients? *Cardiology Research and Practice*, 2012, article ID 370697, 7 page.
5. Neviere R., Chagnon J.L., Teboul J.L., Vallet B., Wattel F. Small intestine intramucosal PCO_2 and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med*, 2002, Feb;30(2):379-84.
6. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 2001, 345:1368-1377.
7. Rady M.Y., Rivers E.P., Martin G.B., Smithline H. et al. Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock. *Am J Emerg Med*. 1992 Nov; 10(6):538-41.
8. vanBeest P.A., Hofstra J.J., Schultz M.J., Boerma E.C. et al. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Crit Care*. 2008; 12(2):R33.
9. Vallet B., Teboul J.L., Cain S., Curtis S.: Venoarterial CO_2 difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*, 2000, Oct; 89(4):1317-21.
10. Vallée F., Vallet B., Mathe O., Parraguet J., Mari A., et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008, 34:2218-2225.

ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ PERCUTANĂ VS. BYPASS-UL AORTOCORONARIAN ÎN LEZIUNILE DE TRUNCHI COMUN CORONARIAN STÂNG (Reviul literaturii)

Andrei Grib, cercet. șt., Vitalie Moscalu, dr. în med., Ion Popovici, dr. hab. în med., Eugen Calenici, cercet. șt., Aureliu Batrânac, dr. în med.*, IMSP Institutul de Cardiologie, *IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Pacienții cu leziune semnificativă de trunchi comun coronarian stâng au un prognostic nefavorabil și o mortalitate sporită pentru următorii trei ani. În comparație cu terapia medicamentoasă, bypass-ul aortocoronarian îmbunătățește supraviețuirea acestor pacienți cu cca 66%. Astfel, ghidurile europene de revascularizare miocardică au atribuit CABG o recomandare de clasa I pentru a îmbunătăți prognosticul în cazul afectării de TC. Angioplastia coronariană percutană reprezintă o alternativă miniinvasivă în tratamentul leziunilor de trunchi comun și este actualmente considerată echivalentul CABG în anumite tipuri de leziuni, care până în prezent erau abordate preferențial chirurgical.

Summary. Percutaneous coronary angioplasty vs coronary artery bypass surgery in left main coronary artery disease

Patients with significant left main coronary artery disease have a poor prognosis and increased mortality over the next three years. Compared with medical therapy, coronary artery bypass graft surgery improves survival in these patients by about 66%. Accordingly, the European guidelines on myocardial revascularization have assigned a class I recommendation to CABG surgery to improve survival in patients with left main disease. Percutaneous Coronary Intervention is a mini-invasive alternative for the treatment of left main disease, and is currently regarded as equivalent to CABG in several lesion subsets which previously were preferably treated by surgery.

Резюме. Чрескожная коронарная ангиопластика по сравнению с аорто-коронарным шунтированием при поражении ствола левой коронарной артерии

Пациенты со значительным поражением ствола левой коронарной артерии, имеют плохой прогноз и повышенную смертность в течение следующих трех лет. По сравнению с медикаментозной терапией, аорто-коронарное шунтирование улучшает выживаемость у таких пациентов примерно на 66%. Соответственно, европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда указывают на показания класса I а для операции АКШ для улучшения выживаемости пациентов с заболеванием ствола левой коронарной артерии. Коронарная ангиопластика со стентированием представляет собой мини-инвазивную альтернативу для лечения заболевания ствола левой коронарной артерии, и в настоящее время рассматривается в качестве эквивалента АКШ при нескольких типах поражения, которые ранее были предпочтительно адресованы хирургии.

Introducere

Boala coronariană ischemică reprezintă cauza principală de mortalitate la nivel global [9, 11]. Bypass-ul aortocoronarian (CABG) a fost efectuat pentru prima dată în anii 1960 de către Kolesov și Favalaro și la scurt timp a devenit metoda principală de tratament chirurgical pentru boala coronariană [11]. Un deceniu mai târziu, Gruntzig a introdus o alternativă mai puțin invazivă – intervenția coronariană percutană (PCI) [22]. Aceste două metode rămân până în prezent principalele opțiuni terapeutice invazive pentru revascularizarea coronariană.

Pe parcursul ultimilor 4 decenii, ambele metode s-au dezvoltat în continuu. În cazul CABG rezultatele clinice au fost semnificativ îmbunătățite cu utilizarea tot mai largă a a. mamare interne, concomitent

cu îmbunătățiri ale dispozitivelor de circulație extracorporală, protecției miocardice vigilente, tehnicilor „off-pump” și farmacoterapiei postoperatorii [6, 20, 21]. PCI de asemenea a evoluat de la angioplastia cu balon la stenturile metalice simple (BMS), ulterior la stenturile farmacologice (DES), având în vizor permanentele problemele legate de restenoza și tromboza intrastent. Tehnologia stenturilor farmacologice a progresat spectaculos și a ajuns la a III-a generație de dispozitive, cu îmbunătățiri în platforma stenturilor, învelișului polimeric și agentului antiproliferativ care este eliberat [10, 21]. Evoluarea farmacoterapiei peri- și postprocedurale, inclusiv terapia antiplachetară dublă, a contribuit de asemenea la obținerea unor rezultate clinice excelente [15].

Dat fiind aceste dezvoltări, multiple trialuri clinice

randomizate au încercat să determine care modalitate de revascularizare este superioară. Controverse majore au apărut în deosebi în cazul opțiunilor de revascularizare ale pacienților cu afectare de trunchi comun coronarian stâng (TC). Leziunea semnificativă de TC este definită ca o îngustare de peste 50% a lumenului arterial și se întâlnește la 5-7% dintre pacienții la care se efectuează coronarangiografia. Fără revascularizare, mortalitatea la 3 ani a acestor pacienți ajunge la 50% [7, 8].

Rezultatele studiilor

Multitudinea studiilor care au comparat aceste două metode de revascularizare au arătat că nici PCI, nici CABG nu pot oferi de una singură o soluție pentru întreg spectrul de pacienți cu boală coronariană. Ce ține de TC, CABG a fost privit ca standardul de aur pentru leziunile semnificative de TC la pacienții chirurgical eligibili, în mare măsură bazându-se pe datele din registrul Coronary Artery Surgery Study (CASS) [26]. Tratamentul percutan al TC cu stenturi metalice simple (BMS) a avut unele limite din cauza ratei de restenoză, care după unele studii se ridică la 22% [19]. A fost sugerat că două aspecte patofiziologice importante compromit succesul PCI în leziunile de TC, și anume: 1) până la 80% dintre leziunile de TC implică bifurcația, ceea ce conferă un risc sporit de restenoză și 2) până la 80% dintre pacienții cu leziune de TC au leziuni multivasculare, în cazul cărora CABG oferă un avantaj în supraviețuire, indiferent de prezența afectării de TC [13, 18, 23]. Ulterior, tratamentul percutan a rămas destinat predominant cazurilor de urgență drept o procedură de salvare și pacienților cu risc chirurgical înalt. Pe parcursul primilor 3 ani de comerțializare a stenturilor farmacologice (DES), rata restenozelor intrastent a scăzut cu 80% în

trialurile clinice. Astfel, a apărut un interes sporit față de tratamentul percutan al leziunilor de TC (figura 1). Prima publicație la acest subiect a fost promițătoare, raportând o rată a restenozei de 8% la un grup mic de 16 pacienți [1]. Ulterior, studii mai mari au confirmat efectele benefice ale utilizării DES-urilor la această populație [5, 17, 25]. Dovezile mai recente din trialurile clinice randomizate sugerează că PCI oferă cel puțin rezultate echivalente CABG în cazul leziunilor de TC mai puțin severe, la o urmărire de până la 5 ani.

Trialul Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX) a inclus analiza unui subgrup pre-specificat de 705 pacienți cu leziune predominant distală de TC, care au fost randomizați în grupul de CABG sau PCI. Rezultatele primare ale evenimentelor cardiace și cerebrovasculare adverse majore (MACCE) – moarte, infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral (AVC) și revascularizare repetată – au fost comparabile pentru ambele strategii de revascularizare (CABG=13.7% vs. PCI=15.8%; $p=0.44$) [14]. La 5 ani de urmărire, ratele de deces (CABG=14.6% vs. PCI=12.8%; $p=0.53$) și IM (CABG=4.8% vs. PCI=8.2%; $p=0.10$) nu au fost semnificativ diferite, în timp ce CABG a fost asociat cu o rată mai mare de AVC (4.3% vs. 1.5%; $p=0.03$) și o rată mai mică de revascularizare repetată (15.5% vs. 26.7%; $p<0.001$), fără diferențe semnificative în rata MACCE (31.0% vs. 36.9%; $p=0.12$) [15, 16]. Rezultatele MACCE au fost comparabile între PCI și CABG în grupurile cu un scor SYNTAX scăzut (0-22: 30.4% vs. 31.5%; $p=0.74$) și intermediar (23-32: 32.7% vs. 32.3%; $p=0.88$). La pacienții cu un scor SYNTAX >32, CABG a fost asociat cu o mortalitate numeric mai scăzută (14.1% vs. 20.9%; $p=0.11$) și

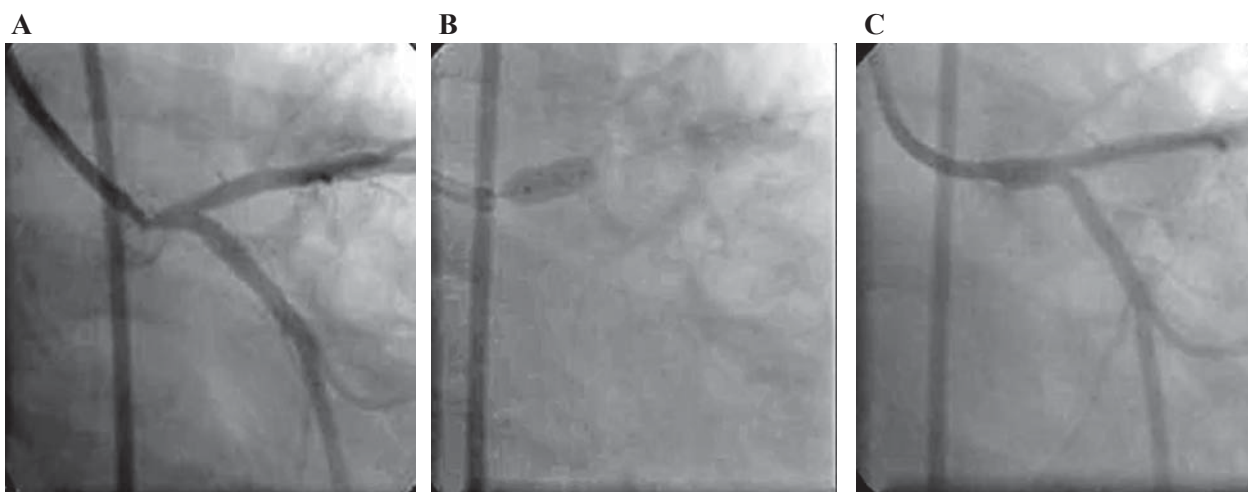


Figura 1. Stentarea leziunii ostiale de trunchi comun coronarian stâng. **A.** La angiograma coronariană stângă se vizualizează o stenoză ostială critică de TC. **B.** Poziționarea stentului cu prolabarea de aproximativ 1-2 mm în aortă. **C.** Angiograma finală – fără stenoze reziduale

o necesitate de revascularizare repetată semnificativ mai redusă (11.6% vs. 34.1%; $p < 0.001$), dar cu prețul unui risc de AVC numeric mai sporit (11.6% vs. 34.1%; $p < 0.001$).

Trialul Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT) a randomizat 600 pacienți cu leziune de TC în grupurile de PCI sau CABG [18]. Rezultatele primare – rata totală la un an de deces, IM, AVC sau revascularizare repetată – a fost de 6.7% în grupul CABG și 8.7% în grupul PCI ($p = 0.37$). Rata totală la un an de deces, IM sau AVC a fost 4.0% pentru CABG și 3.3% pentru PCI ($p = 0.66$). Lipsa diferențelor semnificative între cele două grupuri s-a menținut și la 2 ani după randomizare și a fost valabilă și pentru mortalitate (3.4% în grupul CABG și 2.4% în grupul PCI; $p = 0.45$) și pentru rata totală de deces, IM sau AVC (4.4% în grupul CABG și 4.7% în grupul PCI; $p = 0.83$). În contrast cu rezultatele trialului SYNTAX, incidența AVC a fost similară pentru PCI (0.4%) și CABG (0.7%).

O meta-analiză [4] a cumulat rezultatele a 3 trialuri clinice randomizate dedicate aspectului PCI vs. CABG pentru leziunile de TC [2, 3, 18] și un subgrup predestinat leziunilor de TC din cel mai mare trial clinic [14]. În total, această meta-analiză a evaluat rezultatele clinice la un an a 1611 pacienți. Totalul de deces, IM, AVC sau revascularizare de vas țintă a fost observat la 11.8% din grupul CABG și 14.5% din grupul PCI ($p = 0.11$); totalul de deces, IM sau AVC a fost de 6.8% în grupul CABG și 5.3% în grupul PCI ($p = 0.26$). În timp ce nu au fost diferențe semnificative în mortalitate (4.1% în grupul CABG și 3.0% în grupul PCI; $p = 0.29$) sau IM (2.8% în grupul CABG și 2.9% în grupul PCI; $p = 0.95$), grupul CABG a avut o rată mai înaltă de AVC (1.7% vs. 0.1%; $p = 0.01$), dar o rată mai scăzută de revascularizare a vasului țintă (5.4% vs. 11.4%; $p = 0.001$).

Studiul actualmente în derulare Evaluation of Xience Prime vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) reprezintă un trial clinic randomizat multicentric de pivot ($n = 2600$), care a inclus pacienți cu leziuni fie izolate de TC, fie în asociere cu afectare multivasculară și un scor SYNTAX intermediar (< 33), repartizați în grupul de PCI sau CABG. Rezultatele clinice primare sunt rata mortalității, IM sau AVC pe o perioadă medie de 2 ani.

Ghidurile actuale

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie/Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (ESC/EACTS) pe revascularizare miocardică din 2014 mențin recomandările de clasă I („este indicat”)

pentru CABG în cazul oricărui tip de afectare a TC (izolată sau concomitent bi- sau trivasculară) la pacienții cu boală coronariană [25]. În același timp s-au făcut schimbări esențiale în comparație cu versiunea precedentă din 2010 în ceea ce privește recomandările pentru PCI. Actualmente PCI este privită ca echivalent al CABG în cazul leziunilor de TC cu un scor SYNTAX ≤ 22 (clasa I, nivel B). Leziunile de TC cu un scor SYNTAX intermediar (23-32) au recomandări de clasă IIa („ar trebui luat în considerare”), nivel de evidență B, iar cele cu un scor SYNTAX înalt (> 32) nu sunt recomandate pentru PCI (clasa III, nivel B). În plus, acești pacienți trebuie abordați într-o echipă multidisciplinară care constă din cel puțin un cardiolog, un cardiolog intervenționist și un cardiochirurg (clasa I, nivel C).

Concluzii

Dovezile recente sugerează că mortalitatea la 1-5 ani este similară în cazul CABG sau PCI la pacienții cu leziune de TC, cu toate că rata revascularizării repetate este mai înaltă după PCI, iar rata AVC este mai înaltă după CABG. Aceste rezultate sunt consistente cu ghidurile actuale pe revascularizare miocardică, care recomandă CABG drept standardul de aur pentru boala de TC la marea majoritate a pacienților, concomitent promovând indicațiile PCI în cazul pacienților cu un scor SYNTAX scăzut. Studiile în derulare urmează să stabilească siguranța și eficacitatea revascularizării TC prin PCI cu stenturi de generație nouă vs. CABG, inclusiv în cazul pacienților cu un scor SYNTAX intermediar.

Bibliografie

1. Arampatzis C.A., Lemos P.A., Tanabe K. et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 327–9.
2. Boudriot E., Thiele H., Walther T., Liebetau C., Boeckstegers P., Pohl T. et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 538–45.
3. Buszman P.E., Buszman P.P., Kiesz R.S., Bochenek A., Trela B., Konkolewska M. et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary 590 ESC/EACTS Guidelines / European Journal of Cardio-Thoracic Surgery artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1500–11.
4. Capodanno D., Stone G.W., Morice M.C., Bass T.A., Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1426–32.
5. Chieffo A., Stankovic G., Bonizzoni E. et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111: 791–5.

6. Cohn W.E. Advances in surgical treatment of acute and chronic coronary artery disease. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(3):328-330.
7. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2012;33(1):36-50b.
8. Garner W.L., Stoler R.C., Laible E.A., Kang M.J., Choi J.W. Percutaneous coronary artery stenting of unprotected left main coronary artery disease using drug-eluting stents: the initial Baylor University Medical Center experience. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2007;20(4):339-343.
9. Gaziano T.A., Bitton A., Anand S., Abrahams-Gessel S., Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35(2):72-115.
10. Iqbal J., Gunn J., Serruys P.W. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull.* 2013;106:193-211.
11. Konstantinov I.E. The first coronary artery bypass operation and forgotten pioneers. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1522-1523.
12. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
13. Mehilli J., Kastrati A., Byrne R.A., Bruskin O., Iijima R., Schulz S. et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1760-8.
14. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stahle E., Colombo A. et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121:2645-53.
15. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stahle E., Colombo A. et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the SYNTAX trial. *Circulation* 2014;129:2388-94.
16. Nashef S.A., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
17. Park S.J., Kim Y.H., Lee B.K. et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare-metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-6.
18. Park S.J., Kim Y.H., Park D.W., Yun S.C., Ahn J.M., Song H.G. et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-27.
19. Park S.J., Park S.W., Hong M.K. et al. Stenting of unprotected left main coronary artery stenoses: immediate and late outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 37-42.
20. Polomsky M., Puskas J.D. Off-pump coronary artery bypass grafting: the current state. *Circ J.* 2012;76(4):784-790.
21. Roberts C.S. Postoperative drug therapy to extend survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1315-1316.
22. Stefanini G.G., Holmes D.R. Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2013;368(3):254-265.
23. Taggart D.P., Kaul S., Boden W.E., Ferguson T.B.Jr, Guyton R.A., Mack M.J. et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis: stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:885-92.
24. Valgimigli M., van Mieghem C.A., Ong A.T. et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005;111: 1383-9.
25. Windecker S., KolhPh, Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37)2541-2619.
26. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., Fisher L.D., Takaro T., Kennedy J.W. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.

CAZURI CLINICE

INSUFICIENȚA MITRALĂ, DEFECT SEPTAL VENTRICULAR ȘI ANEVRIISM AL VENTRICULULUI STÂNG DUPĂ TRAUMATISM TORACIC ÎNCHIS. PREZENTARE DE CAZ. Revista literaturii

Aureliu Batrânac*, dr. med., conf., **Vitalie Moscalu*^**, dr. în med., conf., **Sergiu Barnaciuc***,
Pavel Borș*, dr. în med., **Iurie Guzgan***, dr. în med., conf., **Gheorghe Manolache***, dr. în med.,
Alexandru Mărgineanu*, **Eugen Vârlan***

***Spitalul clinic Republican, Departamentul cardiocirurgie, ^Institutul de Cardiologie,**
Pavel Borș, doctor în medicină, Spitalul clinic Republican, departamentul cardiocirurgie,
tel. : 068450260, e-mail : pavelbors@hotmail.com

Rezumat

Se raportează un caz de pacient operat după traumatism închis de torace complicat cu insuficiență de valvă mitrală, defect septal ventricular și anevrism de ventricul stâng. Diagnosticul a fost precizat cu ajutorul metodelor tradiționale. Operația a fost efectuată în condițiile circulației extracorporeale și hipotermie moderată. Gestul operator se compunea din plastia defectului septal ventricular cu un petec de Dacron, anuloplastia valvei mitrale cu suturarea pilierului postero-medial rupt, implantare de inel de suport, rezecția anevrismului antero-apical cu remodelarea ventriculului stâng după Dor. Pacientul a avut o perioadă postoperatorie fără complicații și a fost externat la a 11-a zi după operație. În baza analizei publicațiilor științifice la temă și al experienței proprii se discută algoritmul optimal de tratament al acestor pacienți, inclusiv: incidența astfel de cazuri, metodele de diagnostic, indicațiile operatorii, tehnica chirurgicală. Se aduc recomandări vizând tehnica chirurgicală la acești pacienți. Experiența noastră atestă că unicul tratament eficace al pacienților cu traumatism toracic închis complicat cu ruptură de sept interventricular și de piler mitral, asociat cu anevrism de ventriculul stâng este chirurgical. Rezultatele operației depind de termenii în care a fost efectuată corecția și de o tehnică chirurgicală adaptată.

Cuvinte-cheie: insuficiența mitrală, traumatism de torace, defect septal ventricular, anevrism de ventricul stâng, valvă mitrală-reparație

Summary. Mitral insufficiency, ventricular septal defect and aneurism of left ventricle after blunt thoracic trauma. Case presentation. Review

We report a case of a patient who developed mitral valve insufficiency, ventricular septal defect, left ventricular aneurysm. Diagnosis was performed with a standart procedure. Operation was done with extracorporeal circulation and moderate hypotermia. Surgical technic was : closure of ventricular septal defect with a Dacron patch, mitral valve anuloplastie with suture of a ruptured papillar muscle, left ventricular aneurysm resection with Dor reemodelling. The patient had an uneventful recovery period and was discharged on the 11 th postoperative day. On the basis of a previous published data and our experience we proposed a optimal algorithm for a treatment, including : the incidence of this case, diagnostic methods, surgical procedure. We report a recommandations for a surgical technique în this patients. Our experience prove that only surgical treatment is effective for a patients after hest blunt trauma complicated with mitral valve insufficiency, ventricular aneurism and ventricular septal defect. The results depends of the time of operation and adapted surgical procedure.

Key words: mitral insufficiency, thoracic trauma, ventricular septal defect, aneurizm of left ventricle, mitral valve repair

Резюме. Митральная недостаточность, дефект межжелудочковой перегородки и аневризма левого желудочка после закрытой грудной травмы. Клинический случай. Обзор литературы

Мы сообщаем о случае хирургического лечения пациента с закрытой травмой грудной клетки, осложнившейся дефектом межжелудочковой перегородки, недостаточностью митрального клапана и аневризмой левого желудочка. Дигноз был уточнен при помощи традиционных методов диагностики. Оперативное вмешательство было выполнено в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии. Операция включала пластику дефекта межжелудочковой перегородки, аннулопластику митрального клапана на опорном кольце с ушиванием разрыва папиллярной мышцы, резекцию аневризмы с ремоделированием левого желудочка по Dor. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан на 11 сутки после операции. На основании литературных данных и нашего опыта предлагается алгоритм лечения, в том числе изучена частота этих

случаев, методы диагностики, хирургическая техника. Предлагаются рекомендации по хирургической технике. Наш опыт доказывает, что только хирургическое лечение является эффективным при лечении посттравматической митральной недостаточности, дефекта межжелудочковой перегородки и аневризмы левого желудочка. Результаты операции зависят от своевременного их проведения и адаптированной хирургической техники.

Ключевые слова: митральная недостаточность, травма грудной клетки, дефект межжелудочковой перегородки, аневризма левого желудочка, пластика митрального клапана

Introducere

Insuficiența mitrală cu ruptură de sept interventricular și anevrism de ventricul stâng după traumatism toracic închis este o eventualitate rară care se caracterizează prin deteriorarea brutală a hemodinamicii și necesită o intervenție chirurgicală de urgență. Noi raportăm un caz tratat cu succes.

Descrierea cazului

Pacientul N., 23 de ani a fost internat după o cădere de la înălțimea etajului II, aproximativ 6 metri, cu acuze de dureri în piept și dispnee.

La internare pacientul era dispneic, deși în stare să suporte poziția în decubitus dorsal.

La examinare au fost depistate: o atenuare a respirației în hemitoracele stâng, un suflu sistolic 3:4 parasternal stâng și un ritm cardiac regulat fără semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Examenul abdominal a fost fără particularități. Tomografia cerebrală a depistat sechele de o contuzie ușoară. Pacientul a fost imobilizat pentru o fractură bilaterală în regiunea antebrațului.

ECG: ritm sinusal 102 pe minut cu semne de supraîncărcare de ventricul drept.

Rentgenografia toracică: opacitatea sinului pleural stâng. Fractură de stern. Supraîncărcare pulmonară moderată. ICT 56%.

EcoCG: insuficiență mitrală de gradul III cu dilatare de inel, prolaps al cuspei mitrale anterioare, ruptură de cordaje și a pilierului postero-medial, comunicație interventriculară de 9 mm în regiunea septului muscular, anevrism antero-apical al ventriculului stâng. Dilatarea moderată a ventriculului stâng cu funcția sistolică globală conservată. Presiunea sistolică în ventriculul drept 45 mm Hg.

A fost efectuat drenajul cavității pleurale stânga cu evacuare de lichid seros hemoragic în cantitate de 500 ml, tratament cu antibiotici, diuretici, K+. Ținând cont de traumatismele asociate: contuzie cerebrală, fracturi bilaterale ale antebrațului și lipsa semnelor evidente de insuficiență cardiacă, intervenția chirurgicală fusese amânată cu 1 lună.

În timpul operației a fost confirmat diagnosticul de anevrism antero-apical ventricular stâng cu ruptură de sept interventricular de 20 mm în regiunea musculară și prolaps al cuspei mitrale anterioare în rezultatul rupturii pilierului postero-medial.

Defectul septal a fost închis cu ajutorul unui petec de Dacron. S-a efectuat suturarea rupturii de pilier cu implantarea inelului de suport. Anevrismul ventricular a fost rezecat cu remodelarea cavității ventriculare după tehnica Dor.

Repriză spontană a activității cardiace. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații cu recuperarea rapidă a pacientului și externarea lui la a 11-a zi după operație. La 5 ani după operație pacientul este asimptomatic cu un examen clinic fără devieri de la normal.

Datele de ecografie confirmă o dinamică pozitivă a cavităților cardiace, o etanșitate a septului interventricular. Valva mitrală funcționează fără gradient de presiune sau regurgitație însemnată (tab. I).

Discuție:

Traumatismul toracic închis, complicat cu ruptură de sept interventricular și de pilier mitral este un eveniment rar întâlnit, care se soldează cu perturbări grave de hemodinamică [1-3]. În revista literaturii științifice au fost reperate 83 de asemenea cazuri [8].

Tabelul I

Dinamica indicilor echocardiografici

VS:	Preoperator	Postoperator
Ds (mm)	40.3	37.5
Dd (mm)	62.1	55.4
Vs (ml)	70	60
Vd (ml)	240	150
Ps VD (mm Hg)	45-50	30-32
Valva mitrală:		
Gradient (mm Hg)	2.3	9.2
Regurgitație	+++	+
FE (%)	64	60
FS (%)	35	32

Tratamentul chirurgical este iminent la aceşti bolnavi şi se practică de la internarea pacientului cu un decalaj mediu de 2-4 zile [4-7]. Specificul pacientului nostru este, că el a beneficiat de o stabilitate hemodinamică relativă, ceea ce a permis amânarea operaţiei cu o lună, folosită pentru tratamentul traumatismelor asociate.

Gestul chirurgical este bine codificat şi necesită plastia defectului septal ventricular cu un petec de Dacron, rezecţia anevrismului cu remodelarea de ventricul stâng după Dor [1]. Reconstrucţia mitrală a necesitat restabilirea pilierului rupt cu implantarea inelului de suport. Volumul operaţiei este mărit şi a necesitat 210 minute de circulaţie extracorporeală cu 160 de minute de clampaj aortic. Protecţia miocardului a fost asigurată cu soluţie cristaloid-sangvină cu aport de Mg ++, conform unei metodici elaborate în clinica noastră [2].

Conform datelor publicate păstrarea valvei a fost posibilă în 57% din asemenea cazuri [7]. Gestul este complex şi se adaptează la tipul de leziuni depistate [6-8]. În perioada postoperatorie de lungă durată funcţia valvei este satisfăcătoare.

Concluzii

1. Traumatismul toracic închis, complicat cu ruptură de sept interventricular şi de pilier mitral este un eveniment rar întâlnit, care se soldează cu perturbări grave de hemodinamică.

2. Tratamentul chirurgical este iminent la aceşti bolnavi şi necesită procedee de corecţie adaptate la leziunile existente.

3. Reconstrucţia valvei mitrale cu insuficienţă posttraumatică se soldează cu rezultate stabile pe o perioadă de lungă durată.

Bibliografie

1. Babin-Ebell J., Roth P. Delayed pericardial tamponade, mitral insufficiency and VSD after stab wound to the heart. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Mar; 56(2):113-4.

2. Bors P., Barnaciuc S., Corcea V., Guzman Iu. Protecţia miocardului în chirurgia cardiacă: Istoricul şi perspectivele. *Arta Medica.* 2012, nr 2 (49), 42-45.

3. Bruschi G., Agati S., Iorio F., Vitali E. Papillary muscle rupture and pericardial injuries after blunt chest trauma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Jul; 20 (1):200-2.

4. Gerding A., Lindstaedt M., Muigg A. Mitral valve incompetence after blunt chest trauma. Case report and review of the literature. *Med Clin (Munich).* 2008 Jun 15; 103(6):433-9.

5. Kumagai H., Hamanaka Y., Hirari S., Mitsui N., Kabayashi T. Mitral valve plasty for mitral regurgitation after blunt chest trauma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jun; 7(3):175-9.

6. Lima B., Jaber W.A., Gilinov A.M. Repair of disrupted mitral annuloplasty following blunt chest trauma. *J Heart Valve Dis.* 2012 Jul; 21(4):444-5.

7. Slater A.D., Subramanian S., Pagni S., Dowling R.D. Repair of mitral valve and left atrioventricular disruption caused by blunt chest trauma. *Ann Thorac Surg.* 2009 Apr; 87(4):1289-90.

8. Pasquier M., Sierro C., Yersih et al. Traumatic mitral valve injury after blunt chest trauma: a case report and review of the literature. *J. Trauma.* 2010 Jan; 68(1):243-6.

ALCALOZĂ METABOLICĂ SEVERĂ (COMATOASĂ) CLOR RESPONSIVĂ (Caz clinic)

Victor Cojocaru, dr. hab. în med., profesor universitar, şef Catedră Anesteziologie şi Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemiţanu”, şef Departament Anesteziologie şi Terapie Intensivă IMSP SCR, Doriană Cojocaru, dr. în med., conferenţiar universitar, Catedra Anesteziologie şi Reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemiţanu”, IMSP Institutul Oncologic, Virgiliu Guţan, dr. în med., conferenţiar universitar, Catedra Anesteziologie şi Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemiţanu”, şef-sectie Anesteziologie IMSP SCR, Nicolae Vaculin, anesteziolog-reanimatolog, Centrul de Anestezie şi Terapie Intensivă, Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie

e-mail: cojocaruv@mail.ru, mob. 069778707

Rezumat

Alcaloza metabolică severă (comatoasă) prezintă o situaţie dramatică în unitatea de terapie intensivă prin polimorfismul manifestărilor clinice severe, dificultăţi în stabilirea diagnosticului pozitiv, complexitatea monitoring-ului, multitudinea măsurilor de terapie intensivă. Caz clinic - bărbat, 33 ani, internat în stare de comă, scor Glasgow 6-7 p., cu stabilirea ulterioară a diagnosticului: MODS. Comă II de origine neclară, posibil metabolică. Insuficienţă renală acută, Insuficienţă respiratorie acută. Insuficienţă intestinală acută. Pancreatită acută. Ulcer gastric cu stenoză decompensată. Alcaloza metabolică severă prezintă un factor predictiv important al declanşării şi menţinerii disfuncţiilor multiple de organe. Starea de

comă la bolnavii în alcaloză metabolică severă este indusă de micșorarea fluxului sanguin cerebral cauzat de vasospasmul cerebral, inclusiv și, de scăderea perfuziei tisulare cerebrale ca urmare a constricției arteriolare difuze, alcaloza severă poate cauza alterarea conștiinței până la come severe. Concluzii: În terapia intensivă rolul determinant îl deține înlăturarea cauzei alcalozei și fortificarea mecanismelor biologice (sistemul respirator, renal) de corecție a metabolismului gazos, acido-bazic, electrolitic.

Cuvinte-cheie: alcaloză metabolică severă, Comă, MODS;

Summary. Severe (comatose) metabolic alkalosis saline responsive (Clinical case)

Severe (comatose) metabolic alkalosis presents with dramatic cases in the intensive care unit by its polymorphous sever clinical manifestations, difficulties in establishing a correct diagnosis, a complex monitoring and multiple intensive care measures. Clinical case -a 33 years old man is hospitalized in a coma, Glasgow score 6-7 p., with a later establishment of diagnosis: MODS. Coma II of unknown origin, possibly metabolic. Acute renal failure; acute respiratory failure; acute intestinal failure; acute pancreatitis. Gastric ulcer with a decompensated stenosis. Severe metabolic alkalosis is an important predictive factor of the onset and maintaining of multiple organ dysfunctions. Coma in patients with severe metabolic alkalosis is induced by a decreased cerebral blood flow caused by cerebral vasospasm, including a decreased tissue perfusion due to diffuse cerebral arteriolar constriction; severe alkalosis may cause severe alteration of consciousness and even coma. **Conclusions:** In the ICU the ultimate role in treating severe metabolic alkalosis has the removal of the cause of alkalosis and strengthening of the biological mechanisms (respiratory and renal systems) correction of gaseous, acid-base and electrolyte metabolisms.

Key words: severe metabolic alkalosis, coma, MODS

Резюме: Тяжелый выраженный (коматозный) метаболический алкалоз

Тяжелый выраженный метаболический алкалоз (коматозный) представляет довольно драматическую ситуацию в отделениях реанимации и интенсивной терапии, благодаря полиморфизму клинических проявлений, а также трудности в постановке правильного диагноза, комплексность мониторинга поливекториальность лечебных направлений интенсивной терапии. Клинический случай – 33-летний мужчина в коматозном критическом состоянии (Glasgow – 6 п.), с установлением рабочего диагноза: Кома 2. Полиорганная недостаточность: Острая почечная недостаточность, Острая дыхательная недостаточность, Острая кишечная недостаточность. Острый панкреатит. Желудочная язва с декомпенсированным стенозом. Тяжелый метаболический алкалоз является важным предиктором возникновения и поддержания полиорганной недостаточности. Кома у пациентов в тяжелом метаболическом алкалозе индуцируется уменьшением мозгового кровотока, вызванным церебральным вазоспазмом, в том числе за счет уменьшения тканевой перфузии головного мозга, вследствие диффузного артериолярного сосудосужения. Тяжелый метаболический алкалоз может вызвать выраженные нарушения сознания вплоть до тяжелой комы. **Заключения:** В интенсивной терапии решающую роль в лечении тяжелого выраженного метаболического алкалоза имеет устранение причины алкалоза и усиление биологических механизмов (дыхательной системы, почек) коррекция газообмена, кислотно-щелочного и электролитного баланса.

Actualitatea. Dereglările echilibrului acido-bazic manifestate prin alcaloză metabolică au o frecvență înaltă și constituie aproape jumătate din toate tulburările acido-bazice [10]. Alcaloza metabolică este o afecțiune manifestată prin alkalemie ($\text{pH} > 7,40$), care induce creșterea concentrației de bicarbonat în serul plasmatic, primar produsă de un câștig în HCO_3^- , sau o pierdere de H^+ din organism. Mecanismul compensator al alcalozei metabolice este hipoventilația alveolară care în consecință duce la creșterea nivelului de dioxid de carbon (PaCO_2) [13,]. Această creștere compensatorie a PaCO_2 minimizează variațiile nivelului de pH [6,9]. Alcaloza metabolică severă reprezintă o patologie gravă însoțită de o multitudine de sindroame critice: aritmii refractare, prin reducerea fluxului sanguin coronarian [4]; dereglări severe respiratorii îndeosebi la pacienții cu status respirator afectat (scăderea normală compensatorie în răspunsul ventilator la acidoza metabolică poate cauza hi-

poxemie severă) [5, 6,12]; come severe și convulsii ca urmare a perfuziei tisulare cerebrale sever compromise în rezultatul constricției arteriolare difuze și prin scăderea fluxului sanguin cerebral cu dezvoltarea ischemiei cerebrale [11]. Alcaloza metabolică severă (comatoasă) prezintă o situație dramatică în unitatea de terapie intensivă prin polimorfismul manifestărilor clinice severe, dificultăți în stabilirea diagnosticului pozitiv [8], complexitatea monitoring-ului, multitudinea măsurilor de terapie intensivă, costuri fabuloase și cu rezultate modeste. Letalitatea pacienților crește de la 50% la valorile pH-ului 7,55 până la 80% la un pH mai mare de 7,65 [14].

Prezentare de caz. Pacientul P. în vârstă de 33 de ani, se internează în unitatea de terapie intensivă în status de comă gradul II, (scor Glasgow 6-7 puncte) cu diagnosticul de trimitere: abdomen acut, pancreatită acută, cașexie.

Statusul obiectiv: Stare extrem de gravă, în comă,

hiperreflexie, hipertonus, rigiditate cervicală, carfologie, pupilele simetrice cu reacția la lumină păstrată. Tegumentele teroase, cianotice, deficit ponderal marcat – cașexie (IMC - 17,5 kg/m²). În plămâni respirație veziculară diminuată în zonele declive, frecvența respirației 6-8 /min. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate, tensiunea arterială 90/50 mmHg, pulsul 47 b/min, bradicardic, filiform. Abdomenul: suplu, moale, la palpare îndolor, clapotaj în regiunea epigastrală.

S-a instalat monitoring-ul: Tas, Tad, Tam (invaziv și noninvaziv), ECG, PVC (cateter în vena subclaviculară), SaO₂, diureza orară, metabolismul gazos și acido-bazic, coagulograma, analizele biologice (sânge, urina restantă), instalat sondă naso-gastrică (conținut stomacal 2200 ml).

Parametrii hemodinamici: Tas 90 mmHg, Tad 50 mmHg, Tam 63 mmHg, alura ventriculară 51b/min, PVC 2 cm H2O.

Parametrii EAB la internare: pH 7,51; SaO₂ 40% la FiO₂ 21%; PaO₂ 28 mmHg; PaCO₂ 84 mmHg; valorile BB, BE și SB depășesc limitele de testare a analizatorului; AB 67 mmol/l; CO₂ 69 mmol/l; lactat 5,3 mmol/l. *Alcaloză metabolică severă, acidoză respiratorie (hipercapnie severă) și metabolică (lactică) severă*. Echilibrul ionic: K⁺ 2,2 mmol/l (*hipokalemie*), Na⁺ 120 mmol/l (*hiponatremie*), Ca 1,6 mmol/l (*hipocalcemie*), Cl 65 mmol/l (*hipocloremie*).

Analiza sângelui: hemoglobina 13,0 g/dl, eritrocite 4,0 x 10⁶/mm³, Ht 36%, trombocite 239.000/mm³, leucocite 20,0x10³/mm³ (nsegmentate 16%, segmentate 71%, limfocite 8%, monocite 5%), VSH 56 mm/h, bilirubina totală 15mcmmol/l, bilirubina indirectă 15 mcmmol/l, ureea 48 mmol/l, creatinina 950 mmol/l, glicemia 176 mg/dl, AST 340 mmol/l, ALT 90mmol/l, amilazemia 450 gr/l, proteina 53 gr/l, albumina serică – 22 gr/l. Leucocitoză cu deviere formulei spre stânga, limfopenie relativă, hiperuremie, hipercreatinemie, hipoproteinurie, hipoalbuminemie. Coagulograma: INR 1,1, APTT 35 sec, protrombina 92%, fibrinogenul 5,8 g/l, complexe solubile monomer fibrinei (CSMF) 5,5, timpul de trombină 10 sec, activitatea fibrinolitica 270 sec.

Analiza urinei restante: culoare galbenă, densitatea 1026, proteinele 1,8..., eritrocite 8-10 în c/v, leucocite 3-4 în c/v.

Radiografie pulmonară: pneumonie hilo-bazală bilaterală.

ECG: Ritm sinusal. Frecvența 48-50 b/min, bradicardie sinusală, unda T largă – 0,24 cec., intervalul QT prelungit - 0,68 sec, subdenivelarea segmentului ST până la 2,5 mm în derivatele II, III,AVF, V3-V6, -semne de hipokaliemie și hipocalcemie.

Doppler ECG: bradicardie, cavitațiile cordului normale, aparatul valvular intact, fracția de ejeție 55%.

Fibrogastroscopia: ulcer de bulb gastric, dereglări a pasajului gastric.

Ultrasonografia abdomenului: dilatarea și deformarea sistemului calice – bazinet a ambilor rinichi, parenchimul rinichilor hipoecogen (nu se exclude clorhidrie), schimbări difuze în parenchimele ficatului și a pancreasului, stomacul hiperdilatat cu lichid liber în cantități mari. Peristaltismul intestinal lipsește, dilatare anse intestinale.

Consultul oculistului: arterele spasmate, congestie venoasă.

A fost stabilit diagnosticul: MODS. Comă II de origine neclară, posibil metabolică. Insuficiență renală acută. Insuficiență respiratorie acută. Insuficiență intestinală acută. Pancreatită acută. Ulcer gastric cu stenoză decompensată.

A fost inițiată terapia intensivă:

- terapia respiratorie: inducția (midazolam, fentanil, traciurium), conectat la ventilator (aparat Drager) în regim VC IPPV, frecvența 16 respirații/min la FiO₂ 100%. SaO₂ a crescut în timp de 15min de la 50% până la 90%;

- terapia infuzională (cateterizate venele subclaviculară și cubitală): cristaloide – soluție de clorură de sodiu, soluție de glucoză 5%;

- corecția deficitului ionic (clorură de potasiu, clorură de sodiu hipertonică, clorură de calciu);

- antibioterapia: fortum, ciprinol, metrogil, fluconazol;

- terapia cu vitamine (B1, B6, C, E);

- terapia nutritivă (parenterală): Aminoplasmal, Sol. Glucoză 10%;

- Terapie eferentă: plasmafereză isooncotică isovolemică;

- recrutarea microcirculației (spasmolitice, cristaloide);

- contracararea hipertonusului muscular (clorură de calciu);

- Terapie cu HMM (arixtra);

- Terapie de recrutare a microcirculației (cristaloide, izoket în perfuzie i/v continuă, spasmolitice);

- Terapie de protecție cerebrală (albumină umană, sedare);

- Terapie gastroprotectoare (controloc);

- Tratament acidifiant pentru ameliorarea alcalozei nu a fost administrat (1,2,16).

La 30 min de la inițierea terapiei respiratorii parametrii EAB: pH 7,64; SaO₂ 71% la FiO₂ 100%; PaO₂ 54 mmHg; PCO₂ 59 mmHg; valorile BB, BE și SB din nou depășesc limitele analizatorului; AB 67 mEq/l; CO₂ 61 mEq/l; lactat 3,9 mmol/l. În această situație activarea mecanismului biologic de reglare a EAB respirator pe fundalul insuficienței renale acute a produs diminuarea hipercapniei și hipoxiei, poten-

țialul alcalin stagnând la același nivel. În așa mod, valorile pH au crescut.

Peste 3 ore analizatorul de gaze a înregistrat și potențialul alcalin: pH 7,84; SaO₂ 96% la FiO₂ 70%; PaO₂ 58 mmHg; PCO₂ 30 mmHg; valorile BB 107 mEq/l, BE+28 mEq/l și SB 54 mEq/l; AB 53 mEq/l; CO₂ mEq/l; lactat 1,9 mmol/l. Deficitul ionic s-a redus nerelevant: hipocloremia 70 mmol/l, hiponatremia 118, hipocalcemia 1,9 mmol/l, iar hipokalemia marcată s-a menținut chiar și pe fundalul administrării clorurii de kalium. Starea pacientului în continuare foarte gravă, nivelul cunoștinței precedent (scor Glasgow 7 puncte), indicii hemodinamici cu evoluție trenantă: valorile tensiunii arteriale în limite normale, dar se menține bradicardia severă – 40 b/min. Injuria renală acută, manifestată prin anurie, hipercreatinemie (1200 mcmmol/l), hiperuremie serică (46 mmol/l), a creat mari impedimente în reglarea potențialului alcalin. Ulterior, s-au inclus măsuri de terapie eferentă: plasmafereza și dializa renală continuă [7].

În următoarele 3 zile evoluția pacientului cu dinamică lent pozitivă: s-a reușit corecția parametrilor critici ai metabolismului gazos și acido-bazic (pH 7,53; SaO₂ 98% la FiO₂ 40%; PaO₂ 95 mmHg; PCO₂ 45 mmHg; valorile BB - 75 mEq/l, BE+13 mEq/l și SB -37 mEq/l; AB - 38 mEq/l; lactat 1,6 mmol/l), se menține în continuare sindromul hipermetabolic sever (hiperuremia cu valori până 66,6, hiperglicemia – 324mg/dl.), persista alterarea nivelului de conștiință, dar cu dinamică pozitivă (scor Glasgow 12 puncte), dereglările ionice sunt dificil corijabile: persistă hipokaliemia pe fundalul corecției cu clorură de potasiu, s-au normalizat indicii clorurii serice, valorile sodiului au crescut peste limitele normale. Pacientul a intrat în faza poliurică a insuficienței renale acute cu diureza nictemerală până la 4000 ml.

La a 5-a zi de la spitalizare pacientul conștient, parametrii metabolismului acido-bazic se încadrează în criteriile inițierii sevrajului de ventilator: pH 7,48; SaO₂ 98% la FiO₂ 40%; PaO₂ 89 mmHg; PCO₂ 41 mmHg; valorile BB 72 mEq/l, BE+12 mEq/l și SB 35 mEq/l; AB 37 mEq/l; CO₂ 39mmol/l; lactat 1,6 mmol/l. Echilibrul ionic: K⁺ 3.1 mmol/l (*hipokalemie moderată*), Na⁺ 162 mmol/l (*hipernatremie*), Ca 2,0 mmol/l (*hipocalcemie*), Cl 96 mmol/l, ureea serică 16,4, creatinina serică 177.

Tentativele de a efectua sevrajul de ventilator nereușite: în regim BIPAP parametrii respiratori în limite normale, la trecere în regim CPAP se atestă bradipnee 4-5 resp/min, cu dezvoltarea hipercapniei severe. Ineficiența sevrajului de ventilator am argumentat-o prin includerea imediată a *hipoventilației pulmonare reflexe* pe un status agravat: 1) cauza primară a alcalozei metabolice nerezolvată, 2) dereglări ionice severe

de lungă durată, 3) efectele drogurilor pe fundalul disfuncțiilor renale și hepatice (hipertransaminazemie).

Ulterior s-a continuat terapia intensivă cu axarea atenției la corecția dezechilibrelor acido-bazice și ionice, reușindu-se sevrajul de ventilator în condiții de cunoștință clară și parametrii echilibrului gazos, acido-bazic și ionic în limite cvasinormale. Pacientului i s-a efectuat rezecție gastrică 2/3 cu anastomoză gastro - duodenală Bilroth I. Evoluția postoperatorie fără particularități, externat la domiciliu la a 7-a zi după intervenție.

Valorile de bază ale echilibrului acido-bazic au evoluat clasic, inițial s-a reușit prin mecanism respirator de a diminua hipercapnia comatoasă dar în același timp au crescut valorile pH, bazele au început să scadă doar după terapia eferentă, plasmafereza, ulterior acest proces ajutat de dializă continuă și deblocarea mecanismului renal.

Concluzii: Alcaloza metabolică severă prezintă un factor predictiv indiscutabil al declanșării și menținerii disfuncțiilor multiple de organe.

Starea de comă la bolnavii în alcaloză metabolică severă este indusă de micșorarea fluxului sanguin cerebral cauzat de vasospazmul cerebral, acest fenomen este menținut și, de scăderea perfuziei tisulare cerebrale ca urmare a constricției arteriolare difuze, alcaloza severă duce la alterarea conștiinței până la come severe și convulsii, ca urmare, ischemie cerebrală.

În terapia intensivă rolul determinant îl deține înlăturarea cauzei alcalozei și fortificarea mecanismelor biologice (sistemul respirator, renal) de corecție a metabolismului gazos, acidobazic, electrolitic.

Bibliografie

1. Brimiouille S., Vincent J.L., Dufaye P. et al. Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis: Effects on acid-base balance and oxygenation. *Crit Care Med* 1985; 13:738-742.
2. Duncan D.A. Use of intravenous hydrochloric acid for the treatment of metabolic acidosis in renal or hepatic failure. *Int Med Spec* 1984; 5:56-63.
3. Driscoll D.F., Bistran B.R., Jenkins R.L. Development of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. *Crit Care Med* 1987; 15:905-908.
4. Golzari H.I., Dawson N.V., Speroff T, Thomas C. Prolonged QTc intervals on admission electrocardiograms: prevalence and correspondence with admission electrolyte abnormalities. *Conn Med.* 2007 Aug;71(7):389-97.
5. Galla J.H., Luke R.G. Pathophysiology of metabolic alkalosis. *Hosp Pract* 1987; (Oct): 95-118.
6. Javeheri S., Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1011-1016.
7. Leblanc M., Farah A. Severe metabolic alkalosis corrected by hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1997; 48 (1): 65.

8. McCauley M.I., Gunawardane M., Cowan M.J. Severe metabolic alkalosis due to pyloric obstruction: case presentation, evaluation, and management. *Am J Med Sci.* 2006 Dec;332 (6):346-50.
9. Pahari D.K., Kazmi W., Raman G., Biswas S. Diagnosis and management of metabolic alkalosis. *J. Indian Med. Assoc.* 2006 Nov;104(11):630-4, 636.
10. Rimmer J.M., Gennari F.J. Metabolic alkalosis. *J Intensive Care Med* 1987; 2:137-150.
11. Riley L.J., Ilson B.E., Narins R.G. Acute Metabolic Acid-Base Disturbances. *Crit Care Clin* 1987; 3:699-724.
12. Rastegar H.R., Woods M., Harken A.H. Respiratory alkalosis increases tissue oxygen demand. *J. Surg. Res.* 1979; 26:687-692.
13. Schneck E., Schaumberg S., Koch C., Rickert M. [Anesthesiological management of Gitelman syndrome : Teaching example on physiology and pathophysiology of electrolyte balance]. *Anaesthesist.* 2013 Sep;62(9): 728-33. doi: 10.1007/s00101-013-2218-2. Epub 2013 Aug 10.
14. Tripathy S. Extreme metabolic alkalosis in intensive care. *Indian J Crit Care Med.* 2009 Oct; 13(4):217- 20. doi: 10.4103/0972-5229.60175.
15. Verlander J.W., Madsen K.M., Galla J.H., Luke R.G., Tisher C.C. Response of intercalated cells to chloride depletion metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1991; 262:F-09-F319.
16. Williams D.B., Lyons J.H. Treatment of severe metabolic alkalosis with intravenous infusion of hydrochloric acid. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150:315-321.

SINDROMUL HEPATO-RENAL (Caz clinic)

Alexandru Botizatu^{1,2}, asist. univ., doctorand,
Victor Cojocaru^{1,2}, prof. univ., dr. hab. în şt. med., Sergiu Ursul^{1,2}, asist. univ.,
¹USMF „Nicolae Testemiţanu” Catedra Anesteziologie şi Reanimatologie Nr. 2,
²IMSP Spitalul Clinic Republican
alexandru.botizatu@usmf.md, tel. 069979555

Rezumat

Sindromul hepatorenal (HRS) este o complicaţie comună de ciroză avansată, caracterizată prin insuficienţă renală şi tulburări majore în funcţia circulatorie. Transplantul hepatic este cea mai bună opţiune la pacienţii fără contraindicaţii la procedură, dar nu este întotdeauna posibilă datorită speranţei de supravieţuire scurtă. Terapiile introduse în ultimii ani, cum ar fi drogurile vasoconstrictoare (analogi de vasopresină, agonişti α -adrenergici) sau sunt transjugular intrahepatic portosistemic, sunt eficiente în îmbunătăţirea funcţiei renale.

Summary. Hepatorenal syndrome (HRS)

Hepatorenal syndrome (HRS) is a common complication of advanced cirrhosis, characterised by renal failure and major disturbances in circulatory function. Liver transplantation is the best option in patients without contraindications to the procedure, but it is not always possible owing to the short survival expectancy. Therapies introduced during the past few years, such as vasoconstrictor drugs (vasopressin analogues, α -adrenergic agonists) or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt, are effective in improving renal function. Nevertheless, liver transplantation should still be done in suitable patients even after improvement of renal function because the outcome of HRS is poor.

Резюме. Гепаторенальный синдром (ГРС)

Гепаторенальный синдром (ГРС) является общим осложнением авансированного цирроза, характеризованный почечной недостаточностью и тяжелыми нарушениями в сердечно-сосудистой функции. Трансплантация печени является лучшим вариантом для пациентов без противопоказаний к данной процедуре, но не всегда возможна так как коротка надежда на выживание. Виды лечения введенные в последние годы, такие как вазоконстрикторные вещества (аналоги вазопрессина, агонисты α -адренергические) или трансяремный внутрпечёночный портосистемный шунт, эффективны в улучшении почечной функции.

Actualitatea temei

Pacienţii cu ciroză hepatică prezintă multiple cauze de apariţie a insuficienţei renale: şocul, septicemia, medicaţia nefrotică, afecţiunile renale intrinseci, depleţia volemică secundară diureticelor şi paracentezelor voluminoase. Categoria de cirofici cu insufici-

enţă renală la care nu se identifică cauzele enumerate şi la care lipsesc modificările morfologice renale se consideră că au SHR.

Având în vedere mortalitatea apropiată de 100% în absenţa transplantului hepatic şi costurile ridicate pe care le presupun metodele de suport artificial hepa-

tic, atitudinea cea mai indicată și adaptată condițiilor economice din țara noastră este axată în primul rând pe prevenirea apariției SHR.

Obiectivele lucrării

Familiarizarea cu noile metode de diagnostic și tratament a SHR. Descrierea importanței cunoașterii acestora pentru îmbunătățirea ratei de supraviețuire a pacienților cu SHR.

Material și metode

Studiile au fost efectuate în baza literaturii disponibile, tratatelor editate referitor la metodele de diagnostic și tratament a SHR, cât și a materialelor oferite de serviciul Internet – MedLine, date din clinica ATI al SCR.

Definiții

Sindromul hepato-renal (SHR) este definit ca insuficiența renală care apare în prezența unei boli hepatice severe acute sau cronice, în absența unei patologii renale preexistente. Termenul este adesea utilizat pentru orice tip și grad de insuficiență renală care apare în acest context. Totuși, insuficiența renală care apare în ciroza decompensată cu ascită nu este catalogată ca sindrom hepato-renal decât în aproximativ 20% din cazuri, în celelalte situații fiind vorba de insuficiență prerenală (42%) sau necroză tubulară acută (38%). Probabilitatea apariției SHR la pacienții cu ciroză este 18% la 1 an și 39% la 5 ani, prognosticul fiind extrem de rezervat în absența transplantului hepatic.

Incidența exactă a SHR nu este cunoscută, dar pare să fie de peste 40% la bolnavii cu ascită de peste 5 ani. SHR este un diagnostic de excludere în care se vor elimina hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentelor, sepsisul și glomerulonefrita. În aproximativ jumătate din cazurile de SHR sunt identificați factori precipitanți: infecția bacteriană (57%), hemoragia gastro-intestinală (36%) sau paracenteza (7%).

Istoric

Frerichs and Flint 1863 au descris dezvoltarea de oligurie la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, în absența proteinuriei și cu o histologie renală normală.

Hecker, Sherlock, Papper, și Vessin (1950), au observat că, deși afecțiunea renală este mortală la pacienții cu afectare hepatică, la examenul anatomopatologic rinichii au histologie normală, iar mai târziu au putut chiar demonstra ca rinichii pot fi transplantați unui pacient fără afectare hepatică, fiind complet funcționali. De asemenea, au demonstrat că afecțiunea renală este complet reversibilă în urma transplantului hepatic.

Epstein (1970) a demonstrat insuficiența renală în HRS.

Conn (1973) a descris sindromul pseudohepatorenal (simultan disfuncție hepatică și renală secundară).

Abia în 1996 Clubul International al Ascitei a publicat un consens referitor la definiția sindromului hepatorenal.

Datorită calității studiilor în domeniu, nu există ghiduri de diagnostic și tratament în sindromul hepatorenal bazate pe nivele de evidență științifică.

Majoritatea datelor disponibile provin din studii retrospective, studii pilot și studii comparative non-randomizate efectuate pe un număr limitat de pacienți. Conceptele și recomandările practice din acest text se bazează atât pe datele publicate în literatură, cât și pe experiența personală a experților în domeniu.

Diagnostic

Datorită caracterului funcțional al afecțiunii și absenței markerilor specifici de diagnostic, diagnosticul SHR se stabilește pe baza unor criterii pozitive (majore și adiționale) asociate cu excluderea altor cauze de insuficiență renală la pacientul cu ciroză hepatică și ascită.

Delimitarea SHR de alte forme de insuficiență renală întâlnite în afectarea hepatică severă, în special în ciroza decompensată, este problema cea mai dificilă cu care se confruntă clinicianul debutant. SHR este o formă de insuficiență renală în care vasoconstricția renală marcată însoțită de scăderea fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară (asemănător cu insuficiența prerenală) nu răspunde la măsurile de repleție volemică, deși nu este vorba nici de necroză tubulară acută și nici de alt gen de afectare renală intrinsecă sesizabilă histopatologic.

SHR este o formă specifică de nefropatie vasomotorie caracterizată prin oligurie prerenală severă, sodiu urinar scăzut (<10 mEq/l) și azotemie progresivă - creatinină serică peste 1,5 mg/dl sau clearance-ul creatininei sub 40 ml/min. Rinichii sunt normali structural și cel puțin în prima parte a evoluției funcția tubulară este normală. Evoluția necontrolată terapeutic a sindromului va conduce la necroză tubulară acută, moment în care diagnosticul diferențial este mai dificil.

Diagnosticul diferențial al SHR cu alte forme de insuficiență renală în ciroză

Criterii de diagnostic diferențial	Insuficiența prerenală	SHR	Necroza tubulară acută
Na urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
Fracția de excreție a sodiului	< 1	< 1	> 1
Osmolaritatea urinară/plasmatică	> 1	> 1	< 1
Răspunsul la expansiune volemică	Da	Nu	Nu

Criteriile de diagnostic stabilite de The International Ascites Club (1996) sunt grupate în criterii majore și criterii adiționale sau minore:

1. Boală hepatică cronică sau acută cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală.

2. Rată scăzută a filtratului glomerular indicată de creatinina serică $>225 \mu\text{mol}$ ($>1,5 \text{ mg/dl}$) sau clearance la creatinină $<40 \text{ ml/min}$.

3. Absența șocului, infecției bacteriene, a tratamentului recent cu droguri nefrotice (AINS, aminoglicozide), a pierderilor excesive de fluide (hemoragia gastrointestinală, diureza excesivă: pierdere ponderală câteva zile $>500 \text{ g/zi}$ la pacientul ascitic fără edeme periferice sau $>1 \text{ kg/zi}$ la pacientul cu ascită și edeme).

4. Lipsa de răspuns susținut după întreruperea diureticelor și administrarea de $1,5 \text{ l}$ soluție salină izotonă.

5. Proteinurie $<0,5 \text{ g/zi}$, fără date ecografice de uropatie obstructivă sau nefropatie a parenchimului renal.

Criterii adiționale (minore) care nu sunt necesare pentru diagnostic, dar sunt prezente în mod obișnuit:

a. Volum urinar $<500 \text{ ml/zi}$.

b. Sodiu urinar $<10 \text{ mM/l}$.

c. Osmolalitatea urinară $>$ osmolalitatea plasmatică.

d. Eritrocite urinare $<50/\text{câmp}$.

e. Sodiu seric $<130 \text{ mM/l}$.

Pe baza tuturor acestor considerente, criteriile de diagnostic ale SHR elaborate în 1996 au fost revizuite la San Francisco în 2005. Principalele diferențe dintre noile criterii de diagnostic și cele elaborate în 1996 sunt:

- clearance-ul creatininei a fost exclus din criteriile de diagnostic deoarece este mai complicat și pretabil erorilor fals pozitive comparativ cu determinarea creatininei serice,

- insuficiența renală apărută la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene, în absența șocului septic, trebuie considerată SHR; tratamentul farmacologic (albumină, agenți vasoconstrictori) al SHR trebuie inițiat fără a aștepta rezoluția completă a infecției,

- se recomandă ca expansiunea volumului plasmatic să se realizeze prin administrare de albumină, preferată soluțiilor saline datorită efectului său superior,

- criteriile minore (adiționale) nu sunt esențiale pentru diagnostic și au fost excluse.

Ultima etapă în diagnosticul SHR este reprezentată de stabilirea formei clinice de SHR: SHR tip 1 sau SHR tip 2, deoarece severitatea, prognosticul și supraviețuirea diferă între cele 2 entități.

SHR tip 1: forma acută a SHR în care insuficiența renală apare spontan la pacienții cu boală hepatică severă și este rapid progresivă: creatinina serică ajunge la $>2,5 \text{ mg/dl}$ și clearance-ul la creatinină $<20 \text{ ml/min}$ în mai puțin de 2 săptămâni. Prognosticul este sever, cu mortalitate peste 80% în 2 săptămâni prin insuficiență hepatică și renală sau hemoragie din varice esofagiene. Ameliorarea funcției hepatice din insuficiența hepatică acută, hepatita alcoolică sau din cadrul decompensării cirozei poate conduce la recuperarea spontană a funcției renale.

SHR tip 2: apare la pacienții cu ascită rezistentă la diuretice. Insuficiența renală apare lent, în câteva luni, iar prognosticul este asemănător cu tipul I, dar după o perioadă de câteva luni de evoluție (aproximativ 6 luni). Factorii precipitanți ai SHR includ infecția bacteriană, în special, peritonita bacteriană spontană, paracenteza cu volume mari fără substituție plasmatică corespunzătoare, hemoragia gastro-intestinală și hepatita alcoolică. Deseori factorii precipitanți rămân necunoscuți. De altfel, există controverse în a subdivide SHR tip I (forma acută) în două forme, cu factori pre-cipitanți prezenți și fără factori precipitanți.

Sindromul este observat și în icterul obstructiv sever (bilirubină totală $>8 \text{ mg/dl}$) cu insuficiență hepatică. Sărurile biliare leagă endotoxinele din intestin, iar absența lor permițând accesul endotoxinelor în circulația portală. Endotoxinele ajung în circulația sistemică datorită incapacității funcționale a celulelor Kupffer și prin intermediul șunturilor porto-sistemice. La nivelul rinichiului endotoxinele induc vasoconstricție renală cu activarea intensă a retenției tubulare de sare și apă.

Necroza tubulară acută poate complica insuficiența hepatică independent sau concomitent cu sindromul hepato-renal întrucât endotoxinele au și efecte nefrotice directe. Ascita în tensiune exacerbează disfuncția renală prin creșterea presiunii în venele renale și afectarea consecutivă a filtrării glomerulare. Necroza tubulară acută ischemică sau toxică sau sepsisul pot determina insuficiența renală. Hemoragia masivă din varicele esofagiene însoțită de șoc hemoragic este una din numeroasele injurii care pot induce necroză tubulară acută ischemică. Mai mult, SHR necrotizat terapeutic poate evolua spre necroză tubulară acută de cauză ischemică.

În insuficiența hepatică avansată BUN („blood urea nitrogen”) rămâne scăzut ($<10 \text{ mg/dl}$), chiar în prezența hemoragiei gastro-intestinale sau insuficienței renale acute. Producția de creatinină este scăzută la pacientul cașectic cu insuficiență hepatică, în această situație creatinina serică subestimând severitatea scăderii ratei de filtrare glomerulară. Acuratețea estimării ratei filtrării glomerulare și a rezervei

renale poate impune măsurători ale clearance-ului creatininei.

Sindrom pseudohepatorenal: starea în care atât insuficiența hepatică și renală au loc simultan.

Cele mai frecvente cauze ce duc la dezvoltarea Sindromului pseudohepatorenal:

Infecțioase – sepsis, leptospiroză, bruceloză, febră tifoidă, tuberculoză, malarie, Ebștein Bar, HIV ș.a.

Medicamente – tetraciclină, rifampicină, sulfanilamidă, metotrexat de fenitoină, metoxifluran, su-pradozare de acetaminofen etc.

Toxine – tetraclorură de carbon, cloroform, arsenium, fosfor elementar, amatoxine.

Afecțiuni sistemice – sarcoidoză, amiloidoză, LES, vasculita sistemică etc.

Șoc circulator – șoc cardiogen, șoc hipovolemic.

Afecțiuni maligne – limfoame, leucemii.

Afecțiuni genetice – boala polichistică a rinichiilor și ficatului, fibroza congenitală a ficatului.

Altele – distrofia lipidică a ficatului în sarcină, Sdr. Reye ș.a.

Fiziopatologie

Rinichii sunt normali funcțional în prima parte a evoluției sindromului, funcția tubulară intactă fiind reflectată în retenția de sodiu și oligurie. Un argument suplimentar este faptul că rinichiul pacientului cu SHR dacă este transplantat la un pacient cu insuficiență renală avansată și ficat sănătos va funcționa normal.

Factorul principal declanșator al SHR este scăderea fluxului sanguin renal datorită vasoconstricției macrocirculației și microcirculației renale cauzată de factori neuroumorali multipli: activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, activarea sistemului nervos simpatic, endo-telinele, peptidul natriuretic. La pacienții cu ascită masivă creșterea presiunii intra-abdominale scade fluxul sanguin renal, dar sindromul a fost observat și la pacienții fără ascită importantă. Deteriorarea funcției renale la un pacient cu boală hepatică pare să se datoreze unor nefrotoxine necunoscute care nu sunt metabolizate și eliminate de către ficat.

În patogeneza vasoconstricției renale reversibile sunt implicați trei factori importanți:

1. tulburările hemodinamice care scad presiunea de perfuzie renală,
2. stimularea sistemului nervos simpatic renal,
3. creșterea sintezei mediatorilor vaso-activi umorali și renali.

Tulburările hemodinamice

Vasodilatația sistemică este tulburarea hemodinamică predominantă în hipertensiunea portală și insuficiența hepatică acută. Vasodilatația crește fluxul sanguin regional în circulația splanhnică și crește compensator debitul cardiac. Presiunea arterială me-

die scade de obicei la 6065 mm Hg și se activează reflex sistemul nervos simpatic. Rinichiul nu se poate adapta întrucât mecanismele de autoreglare a circulației renale sunt funcționale doar la presiuni arteriale medii peste 70-75 mm Hg. Curba autoreglatorie a rinichiului este deviată la dreapta, fluxul sanguin renal fiind mult mai dependent de variațiile presiunii sanguine sistemice. În aceste condiții, tensiunea arterială medie scăzută este considerată un predictor al supraviețuirii pacienților cu ciroză și ascită.

Reactivitatea vasculară este scăzută în ciroză (în special în circulația splanhnică, dar și în patul vascular muscular sau cutanat), la aceasta adăugându-se acțiunea unor mediatori precum oxidul nitric, prostaciclina, glucagonul sau alterarea activării canalelor de potasiu.

Oxidul nitric sintetizat de celulele endo-teliale și celulele musculare netede vasculare determină vasodilatație ca răspuns la nivelul crescut de endotoxine circulante prezent la pacienții cu ciroză. Se va stabili prin studii ulterioare în ce proporție acest mecanism este responsabil de apariția SHR.

Endotoxemia crescută din ciroză se datorează probabil translocației bacteriene și șunturilor porto-sistemice. Nivelul crescut de endotoxine va crește sinteza de oxid nitric și va determina un răspuns inflamator în care citokinele circulante (TNF, Il-6) au acțiune vasodilatatorie la nivelul circulației splanhnice. Prostaciclina este un alt vasodilatator sistemic ale cărui nivele plasmatică sunt crescute în ciroza decompensată.

Glucagonul, hormon de asemenea crescut în ciroză, are efect vasodilatator prin mai multe mecanisme: desensibilizează circulația mezenterică la efectul catecolaminelor și angiotensinei II, crește nivelul de AMPc intracelular și acționează astfel sinergic cu endotoxinele pentru creșterea sintezei de NO în celulele musculare netede vasculare.

Canalele de potasiu activate pot determina vasodilatație prin hiperpolarizarea celulei musculare netede vasculare. Factori activatori în ciroză sunt hipoxia, prostaciclina, neuropeptidele sau oxidul nitric. Mecanismul exact de activare nu este cunoscut și nici care din cele trei tipuri de canale de potasiu este implicat (ATP dependent, voltaj dependent sau calciu dependent).

Răspunsul compensator la vasodilatația sistemică (mecanisme vasoconstrictoare).

Sistemul nervos simpatic este activat rapid și intens la pacienții cu SHR, catecolaminele determinând vasoconstricție în patul vascular splanhnic și renal și retenție de sodiu. Există o corelație strânsă între creșterea presiunii portale și activitatea simpatică la nivel renal, vaso-constricția arteriolei aferente glomerulare determinând scăderea ratei de filtrare glomerulară.

Inervația hepatorenală reprezintă astfel un element important, dar nu determinant, în apariția SHR.

Mediatori vasoactivi umorali și renali

Doar vasoconstricția simpatică nu poate justifica apariția SHR. Glomerulii renali sunt structuri dinamice asupra cărora celulele mezangiale pot acționa prin contracție. Sub acțiunea unor mediator vasoactivi care au și efect direct pe circulația renală (endoteline, leukotriene, tromboxan A2, isoprostan F2) celulele mezangiale răspund prin contracție și scad coeficientul de ultrafiltrare capilară glomerulară.

1. Endotelina I (ET-1) este un potent vasoconstrictor renal și de asemenea un agonist potent pentru contracția celulelor mezangiale. ET-1 este prezentă în concentrații plasmatiche crescute în SHR (producția locală renală este importantă), mecanismul de stimulare a sintezei fiind neclar.

2. Leukotrienele C4 și D4 au acțiuni similare renale cu ET-1. În SHR sunt sintetizate sistemic și probabil renal în cantități crescute ca răspuns la endotoxemie, activarea complementului sau citokine.

3. Tromboxanul A2 este stimulat de ischemia renală, are efect constrictor vascular și mezangial renal, dar se pare că excreția renală de TxA2 se corelează mai bine cu gradul de severitate al afectării hepatice.

4. Prostaglandina F2 sintetizată în cantitate mare în SHR prin peroxidarea lipidică este un potent vasoconstrictor renal.

Mecanisme de protecție renală

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este activat la pacienții cu ciroză și ascită pentru a compensa statusul hipovolemic, dar în SHR activarea angiotensinei II protejează funcția renală prin vasoconstricția selectivă a arteriolei glomerulare eferente. În acest fel deși fluxul sanguin renal este scăzut (acțiunea sistemului nervos simpatic și al reninei) rata de filtrare glomerulară este prezervată prin creșterea fracției de filtrare. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în această situație determină hipotensiune sistemică și scăderea filtratului glomerular.

Hormonul anti-diuretic (vasopresina) este crescut ca răspuns la creșterea activității simpatică și va determina retenție non-osmotică de apă prin stimularea receptorilor V2 de la nivelul ductelor colectoare din medulara renală (deși, sodiul plasmatic este constant scăzut). Activarea receptorilor vasopresinei V1 determină vasoconstricție preferențial splanhnică și mai puțin renală.

Prostaglandina E2 și prostaciclina sunt crescute în bolile hepatice, probabil secundar creșterii vasoconstrictoarelor plasmatică care determină ischemie renală. Pacienții cu ciroză și ascită fără insuficiență renală au producție crescută de factori vasoconstrictori asociată cu o creștere de prostaglandine vasodi-

latatoare, în timp ce în SHR sinteza acestor prostaglandine este redusă. Administrarea de inhibitori de ciclooxigenază (AINS) afectează funcția renală la pacienții cu ciroză pentru că este interferată sinteza de prostaglandine vasodilatatoare, efect reversibil la întreruperea acestora.

Prevenirea și tratamentul SHR

Identificarea rapidă a infecției și antibioticoterapia adecvată a scăzut rata mortalității în peritonita bacteriană spontană de la 50% la aproximativ 18-20%. Infecția bacteriană, prezentă la aproximativ 50% din pacienții cu hemoragie variceală, este o cauză importantă de disfuncție renală la pacientul cu ciroză. Profilaxia antibiotică se recomandă în două situații clinice: hemoragia din varicele esofagiene și antecedente de peritonită bacteriană spontană.

Prezența peritonitei bacteriene spontane va impune administrarea preventivă de albumină 20%, 1-1,5 g/Kg timp de 1-3 zile. Albumina previne reducerea suplimentară a volumului sanguin circulant eficient, dar intervine și prin legarea oxidului nitric și a citokinelor eliberate în infecție care au efect inotrop negativ și vasodilatator sistemic.

Expansiunea volemică cu albumină umană în scopul prevenirii SHR se va face și în cazul paracentezei cu volume mari (8 g/litru de lichid de ascită evacuat) [1,4]. Paracenteza cu evacuarea a 5 l de lichid de ascită asociată cu administrarea de albumină pare să aibă rezultate mai bune și risc mai mic de a precipita SHR.

Utilizarea judicioasă a diureticelor (efectul nefrototoxic apare la aprox. 20-50% din pacienții cu ascită) înseamnă utilizarea dozelor minime eficiente care să evite ca diureza să depășească ritmul de reabsorbție al ascitei și să se ajungă la hipovolemie: soluția este întreruperea temporară a diureticului. Hiponatremia sub 120 mEq/l va impune restricția suplimentară de apă (< 1000 ml/zi), valori mai mari ale sodiului plasmatic fiind relativ bine tolerate de pacient.

Alegerea diureticului se poate face în funcție de concentrația sodiului urinar, scopul fiind să se realizeze un bilanț negativ al sodiului: restricția aportului la 50 mEq și diuretice pentru ca sodiul urinar să fie peste 80 mEq/l, concomitent cu restricție lichidiană (1500 ml/zi). Dacă excreție inițială a sodiului este de peste 30 mEq/l se va administra doar spironolactonă, între 10-30 mEq/l se va asocia și furosemidul, iar sub 10 mEq/l se va indica în plus și paracenteza. Furosemidul se va administra numai în asocieră cu spironolactona în proporție de 40 mg:100 mg spironolactonă (doze maxime 160 mg furosemid: 400 mg spironolactonă). În afara sodiului urinar se mai poate monitoriza pierderea ponderală care trebuie să fie până la 1 kg/zi la pacienții cu ascită și edeme periferice și 0,5 kg/zi la cei fără edeme periferice.

Ciroza avansată cu ascită refractară la terapia diuretică se complică în aproximativ 20% din cazuri cu sindrom hepatorenal, mortalitatea la 1 an fiind de aprox. 50%. Diagnosticul de „ascită refractară” la diuretice semnaleză conturarea viitoare posibile complicații care este SHR, International Ascites Club definind astfel această situație terapeutică:

Ascită rezistentă la diuretice: ascita care nu poate fi mobilizată cu restricție sodică (50 mEq/zi) și tratament diuretic intensiv (spironolactonă 400 mg/zi plus furo-semid 160 mg/zi) în decurs de o săptămână sau care se reface precoce după acest tratament

Ascita netratabilă cu diuretice: ascita care nu poate fi tratată sau nu poate fi prevenită recurența datorită dezvoltării unor complicații legate de terapia diuretică care nu permit utilizarea unui dozaj eficient.

În general cauza cea mai frecventă de rezistență la diuretice este aportul de sodiu prea mare, dar în condiții de restricție sodică se vor lua în considerare și alte cauze: agravarea funcției hepatice, peritonita bacteriană spontană, utilizarea de AINS sau aminoglicozide. În aceste condiții opțiunile terapeutice permise sunt paracenteza cu volume mari, cel mai vechi și frecvent tratament, sau alte opțiuni cu rezultate mai puțin satisfăcătoare (TIPS, sunt porto-sis-temic chirurgical, sunt peritoneo-venos, filtrarea și reinfuzia lichidului de ascită). Administrarea de peptid natriuretic atrial în combinație cu terlipresina pentru a contracara efectul hipotensiv al acestuia cresc fluxul sanguin renal, filtratul glomerular și natriureza la pacienții cu ascită refractară. Se vor evita antiinflamatoarele nesteroidiene și aminoglicozidele, ultimele având riscul de a precipita necroza tubulară acută în aproximativ 33% din cazuri, în comparație cu populația generală în care riscul este de doar 3-5%.

Riscul apariției SHR la pacienții cu boală hepatică avansată impune în primul rând un management lichidian optim pentru a evita hipovolemia: administrarea a 1500 ml albumină sau ser fiziologic poate fi eficientă la pacienții cu hipovolemie subclinică. Se va exclude astfel o insuficiență renală funcțională și se va diminua amploarea mecanismelor reactive vasoconstrictorii care deteriorează funcția renală până la recuperarea funcției hepatice. Repleția volemică se va face sub strictă monitorizare, deși se pare că acești pacienți au o compliantă venoasă crescută care permite administrarea fluidelor test fără riscuri importante. Se vor trata, de asemenea toți factorii precipitanți precum hemoragia sau sepsisul și se vor întrerupe drogurile nefrotoxice. Abordarea sepsisului se va face prin terapie antibacteriană precoce cu spectru larg și non-nefrotoxică, culturi din sânge, urină și lichidul de ascită și dezesescaladare ulterioară a antibioticului.

În cazul pacienților cu ciroză și SHR tip 2 trans-

plantul hepatic ortotopic este singurul tratament în așteptarea căruia se poate justifica orice efort terapeutic (cauze reversibile sau tratabile de insuficiență renală). Dacă acești pacienți nu sunt candidați pentru transplant hepatic o terapie mai puțin agresivă este justificată. Atitudinea este puțin diferențiată în cazul SHR tip 1: dacă în insuficiența hepatică acută există posibilitatea recuperării funcției hepatice și atunci se justifică un efort terapeutic ridicat, în cazul acutizării insuficienței hepatice din ciroză de către un factor precipitant trebuie identificată și tratată cauza decompensării hepatice concomitent cu susținerea funcțiilor hepatice și renale (a nu se face confuzia cu faza avansată, terminală a cirozei hepatice).

Optimizarea tensiunii arteriale

Tratamentul medical se adresează indirect vasoconstricției renale prin creșterea rezistenței vasculare splanhnice: analogi de vasopresină (terlipresină, ornipresină), octreotid (analog de somatostatina) și agoniști alfa-adrenergici (noradrenalină, midodrină) în combinație cu albumina ca plasma expander. Tratamentul va avea ca scop creșterea presiunii arteriale medii la aproximativ 85-90 mm Hg sau ameliorarea debitului urinar.

Utilizarea de vasoconstrictoare sistemice în asocieri cu albumină 20-40 g/zi a fost asociată cu rezultate satisfăcătoare, dar nu sunt trialuri mari care să stabilească eficiența acestora, acțiunea vasoconstrictoare renală fiind posibilă și încă neevaluată. Terlipresina (glypressin) este un analog sintetic al vasopresinei cu acțiune vasoconstrictoare la nivelul receptorilor V1 splanhnic, în comparație cu vasopresina are avantajul unui timp de înjumătățire mai lung care permite administrarea la 4 ore (0,5-2 mg la 4-6 ore, 2-10 mg/zi). Octreotidul este un analog al somatostatinei cu acțiune prelungită și efect variabil pe circulația splanhnică în doză de 100-200 mg de trei ori pe zi s.c. Noradrenalină (0,5-3 mg/h) sau midodrina (7,5-12,5 mg de trei ori pe zi p.o.) sunt alternative alfa-agoniste eficiente. Rezultate bune (recuperarea funcției renale în 60-80% din cazuri) au fost obținute în ultimii ani în SHR tip 1 prin asocierea între vasoconstrictoare și obligatoriu albumină pe o durată de 10-15 zile. Rezultatele favorabile trebuie privite prin prisma prelungirii duratei de viață la aproximativ 12 săptămâni în comparație cu 2 săptămâni la pacienții netratați sau tratați cu albumină și dopamină. De altfel, o funcție hepatică sever alterată (ex. scor Child-Pugh > 11) alterează grav prognosticul pacientului cu SHR tip 1 independent de administrarea terapiei vasoconstrictoare.

Întrucât SHR este de fapt un indicator al deteriorării funcției hepatice, decizia de a utiliza un vasoconstrictor ar trebui să se bazeze pe posibilitatea reală de ameliorare a funcției hepatice, fie prin întreruperea

consumului de alcool, fie ca o punte spre transplantul hepatic. Dacă pacientul nu îndeplineşte aceste condiţii este posibil ca tratamentul vasoconstrictor să aibă doar rolul de a prelungi evoluţia fatală într-un moment când ar fi fost indicate tehnici de îngrijire paleativă. Această ultimă situaţie este mai des întâlnită în SHR tip 2 în care utilizarea de vasoconstrictoare a fost mai puţin studiată. Tratamentul farmacologic al SHR tip 1 prelungeste supravieţuirea nu întotdeauna ca punte spre transplantul hepatic, dar atitudinea terapeutică este justificată întrucât creşte numărul candidaţilor pentru transplant la care costurile şi rata de supravieţuire perioperatorie sunt mai bune.

Administrarea de vasodilatatoare renale directe

Dopamina a fost primul drog utilizat în acest sens, dar rezultatele nu au fost convingătoare. Mai persistă încă utilizarea acesteia în doze mici şi întreruperea după 12 ore dacă nu s-a ameliorat diureza. Antagonişti de endoteline par să amelioreze funcţia renală, fără ameliorarea prognosticului SHR.

Pentru ameliorarea hemodinamicii intrarenale au mai fost studiate pe loturi mici de pacienţi misoprostolul (analog sintetic de prostaglandina E1) şi N-acetilcisteina, dar sunt necesare studii ulterioare. Totuşi, terlipresina şi implantarea de TIPS au fost asociate cu cele mai bune rezultate. Un studiu recent a înregistrat rezultate promiţătoare în terapia SHR utilizând numai albu-mină în asociere sau nu cu furosemid sub controlul presiunii venoase centrale.

Suportul artificial hepatorenal

Decizia de a institui suportul renal trebuie să se bazeze pe posibilităţi realiste de regenerare hepatică, recuperare a funcţiei hepatice sau transplant hepatic. Acesta este motivul pentru care un pacient cu SHR tip 2 va fi dializat doar dacă există posibilitatea unui transplant hepatic în viitorul apropiat, atitudinea terapeutică fiind orientată mai mult pe prevenirea apariţiei SHR printr-un tratament corect al sindromului ascitic. În cazul SHR tip 1 decizia este mai dificilă, evaluarea posibilităţii recuperării spontane a funcţiei hepatice cu tratament suportiv general fiind uneori imposibilă, dar rezultatele sunt superioare celor din SHR tip 2. Indicaţia de transplant hepatic în insuficienţa hepatică acută cu SHR tip 1 poate justifica suportul artificial hepato-renal ca punte terapeutică spre transplant. În aceste situaţii este recomandată hemofiltrarea continuă, dializa convenţională putând induce tulburări hemodinamice la unii pacienţi.

Dializa hepatică adăugată tratamentului farmacologic şi de suport renal poate ameliora prognosticul pacienţilor cu SHR: sistemul de recirculare cu absorbant molecular şi dializat cu albumină MARS sau Prometheus.

Şuntul porto-sistemic intrahepatic trans-jugular (TIPS) a înregistrat rezultate încurajatoare în special în SHR tip 2 prin ameliorarea ratei filtratului glomerular şi a natriurezei (reduce activitatea simpatică), dar metoda necesită studii ulterioare, rezultatele înregistrate fiind pe loturi mici de pacienţi. Raportul risc/beneficiu nu justifică utilizarea TIPS în comparaţie cu terlipresina, iar comparaţia cu paracenteza repetată în care TIPS este utilizată ca metodă alternativă are rezultate discutabile.

S-a demonstrat în studiile comparative între paracenteza repetată şi TIPS că ultima metodă este eficientă în controlul ascitei, dar riscul de encefalopatie este mai mare şi nu pare să crească rata de supravieţuire. În plus, TIPS are o serie de contraindicaţii care reduc utilizarea metodei: scor Child-Pugh >11, bilirubina serică > 5 mg/dl, encefalopatia hepatică, vârsta > 70 ani, disfuncţia cardiacă, tromboza venei porte.

Transplantul hepatic ortotopic reprezintă singura metodă de tratament permanentă şi eficienţă a sindromului hepatorenal.

Transplantul hepatic (TH) reprezintă tratamentul curativ al pacienţilor cu ciroză hepatică în stadiu terminal, categorie ce include şi pacienţii cu SHR tip 1 şi 2. Imediat post-transplant, rata de filtrare glomerulară creşte, atingând 30-40 ml/min la 1-2 luni posttransplant, iar modificările hemodinamice şi neurohormonale asociate cu SHR dispar în decurs de aproximativ o lună post-transplant. Un număr semnificativ mai mare de pacienţi cu SHR transplantaţi necesită hemodializă post-transplant comparativ cu pacienţii fără SHR (35% vs. 5%). Datorită nefrotoxicităţii recunoscute, administrarea de ciclosporină şi tacrolimus se recomandă a fi temporizată până la corectarea funcţiei renale, de regulă la 48-96 de ore posttransplant. Un grad moderat de insuficienţă renală posttransplant este întâlnit în cazul receptorilor cu SHR, datorită nefrotoxicităţii crescute ciclosporinei sau tacrolimusului la pacienţii cu disfuncţie renală pre-transplant.

Pacienţii cu SHR transplantaţi prezintă o proporţie mai mare de complicaţii, o durată crescută de spitalizare în terapie intensivă şi o mortalitate semnificativ mai mare pe termen scurt decât receptorii fără SHR. Supravieţuirea pe termen lung este de aproximativ 60% la 3 ani, comparativ cu 70-80% în cazul receptorilor fără SHR.

Principală problemă a TH la pacienţii cu SHR tip 1 este aplicabilitatea. Datorită duratei de supravieţuire reduse, majoritatea candidaţilor cu SHR tip 1 decedază înainte ca TH să fie posibil. Introducerea Model for End-stage Liver Disease (MELD), în calculul căreia intră creatinina, INR şi bilirubina, a re-

zolvat parțial această problemă, prioritizând pacienții cu SHR. Tratamentul cu albumină și agenți vasoconstrictori crește supraviețuirea pacienților cu SHR (și, implicit, numărul pacienților care ajung la TH), scade morbiditatea și mortalitatea imediată post-transplant și crește supraviețuirea pe termen lung.

TH reprezintă principala modalitate terapeutică destinată pacienților cu SHR tip 2. Probabilitatea de supraviețuire superioară SHR tip 1 face ca majoritatea pacienților cu SHR tip 2 să supraviețuiască până la TH. Principala problemă a pacienților cu SHR tip 2 este ascita refractară; de aceea, în evaluarea modalităților terapeutice se ține seama nu numai de supraviețuire, ci și de controlul ascitei.

Totuși, prezența SHR în momentul transplantului hepatic crește costurile și scade rata de supraviețuire. La pacienții cu insuficiență severă hepatică și renală se poate impune transplantul combinat de ficat și rinichi. Declinul rapid al funcției renale în SHR tip 1 (2 săptămâni) face deseori imposibil transplantul hepatic într-un timp atât de scurt, acutizarea cirozei hepatice în acest caz putând beneficia de alte metode de tratament-punte spre transplant: TIPS, vasoconstrictoare + albumină sau dializă hepatică.

O schemă simplificată de diagnostic diferențial al sindromului hepatorenal bazată pe fracția de excreție a sodiului poate ajuta în principal la separarea SHR de necroza tubulară acută de alte cauze. O fracție de excreție de sub 1% pune problema diagnosticului diferențial între insuficiența renală prerenală reversibilă sub tratament și SHR, în timp ce FE Na > 1% nu înseamnă decât că avem necroză tubulară acută (insuficiență renală organică) care poate avea cauze inițiale multiple. Atitudinea terapeutică este orientată în principal de posibilitatea realizării sau nu a transplantului hepatic.

Având în vedere mortalitatea apropiată de 100% în absența transplantului hepatic și costurile ridicate pe care le presupun metodele de suport artificial hepatic, atitudinea cea mai indicată și adaptată condițiilor economice din țara noastră este axată în primul rând pe prevenirea apariției sindromului hepatorenal. Administrarea de vasoconstrictoare în asociere cu albumina, precum și utilizarea șuntului portosistemic transjugular nu sunt metode disponibile în toate unitățile spitalicești care se ocupă de pacienții cu ciroză hepatică decompensată. Din aceste motive prevenirea SHR prin repleție volemică optimă, utilizarea judicioasă a diureticelor, terapia promptă și adecvată a infecției lichidului de ascită și evitarea medicamentelor nefrotice reprezintă o atitudine medicală realistă și cu impact favorabil asupra ratei supraviețuirii pe termen scurt a pacienților cu afectare hepatică severă.

Caz clinic

Date generale

Bărbat, vârsta 51 de ani, internat în clinica terapie intensivă a SCR cu diagnosticul de trimitere: ciroză hepatică decompensată, encefalopatie hepatică.

În clinică a fost stabilit următorul diagnostic: MODS: Insuficiență hepatică; Sindrom hepatorenal; Comă hepatică (scor Glasgow 7 puncte), Encefalopatie hepatică gr.III-IV; Insuficiență cardiorespiratorie; CID sindrom, pe fondalul de: ciroză hepatică de etiologie virală (HVB), faza activă, evoluție progresivă Child C, ascită.

Pronosticul

	1 zi	a 4 zi	a 7 zi
Scorul Apache II	28 puncte. Mortalitate de 63,9%	33 puncte. Mortalitate de 78,6%	41 puncte. Mortalitate 92,2%
Scorul MODS	9 puncte. Mortalitatea 50%	14 puncte. Mortalitatea 70%	18 puncte. Mortalitatea 82%

Argumentarea Sindromului hepatorenal: ciroză hepatică decompensată (ascită), Bilirubina totală 93 mcmol/l (directă 65 mcmol/l; indirectă 28 mcmol/l), Protrombina 41%; Albumina 34 gr/l; ASAT 0.8 mmol/l, ALAT 1.03 mmol/l. USG abdominală: ciroza hepatică, ascită, hipertensiune portală, splenomegalie, Creatinina serică, evoluția de la internare în creștere marcată de la 220-403 mcmol/l.

Funcția renală nu se ameliorează la creșterea volumului plasmatic, inclusiv prin administrarea de albumină (creatinina serică nu scade). A fost exclus starea de șoc (pe parcurs hemodinamic relativ stabil TA 110/60-150/90 mmHg, Ps 90-110 bpm). Nu s-au administrat medicamente nefrotice. Parenchimul renal neafectat: proteinuria: 0,04 gr/l hematuria: 16-18 c/v. Ecografia renală: deformarea moderată SCB ambilor rinichi.

Tratamentul efectuat

Suport volemic (cristaloide, coloide, albumină 10%), Dopamina (doze renale 2 mcgr/kg/corp), Octreotid, Electroliți (calciu, magneziu), Neurometabolice, Antibioticoterapie (ciprinol, metronidazol, ceftriaxon), Gastroprotectori (blocante H2 receptori), Hepatoprotectori (aminoplasmoli, hepasol), Suport nutritiv (aminoacizi, lipide), Corecția statusului hemostazic, Antialgice, Antioxidante, Plasmofereză.

Evoluția cazului: pe fondalul terapiei intensive, starea pacientului extrem de gravă, cu dinamică negativă, progresează insuficiența poliorganică: hepatică, renală, cerebrală, cardiocirculatorie.

A 8-a zi de la internare survine moartea clinică, măsurile de resuscitare efectuate (masaj indirect al cordului, respirație asistată cu suport de O₂, adminis-

trarea de cardiotonice, defibrilare) fără efect, după 40 minute s-a constatat moartea biologică.

Concluzii

Un sindrom caracterizat prin insuficiența funcțională renală datorată afectării hepatice terminale.

Mecanismele sunt: scăderea perfuziei renale, stimularea sistemului nervos simpatic, producerea de mediatori ce scad fracția de filtrare și determină contracție mezangială.

Tratamentul este modest: măsuri suportive, terapie vasoconstrictoare, hemofiltrare, analogi de vasopresină, agonişti α -adrenergice.

Transplantul hepatic este cea mai bună opțiune la pacienții fără contraindicații la procedură.

Terapia trebuie gândită în funcție de posibilitatea de refacere a funcției hepatice spontan sau după OLT.

Bibliografie

1. A. Gullo, P.D. Lumb (Eds.) Intensive and Critical Care Medicine, Springer-Verlag Italia 2005, (Pag.9-27)
2. E. Proca, Terapia pre-, intra și postoperatorie a bolnavului chirurgical, București 1998, (Pagina 247-264).
3. A. Mogosanu, Anestezie și Terapie Intensivă, Timișoara 1997, (pagina 328-340).
4. E. Moraru, Disfuncția endotelială în Hipertensiunea portală, UMF. "Gr. T. POPA" Iași, 2006.
5. Viorel Mogoș, Urgențe în medicina clinică Vol II, București 1994, (pag 108-111).
6. Ю. Бутылин, Интенсивная Терапия Неотложные Состояний, Киев 2003, (Стр. 237-243).

MANAGEMENTUL ANESTEZIC ȘI REANIMATOLOGIC PERIOPERATOR AL BOLNAVILOR CU TRANSPLANT HEPATIC

Victor Cojocaru^{1,2}, Ursul Sergiu^{1,2}, Botizatu Alexandru^{1,2}, Guțan Virgiliu^{1,2}

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2,

²IMSP SCR

mail. ursulsergiu@mail.ru, tel. 069338161

Rezumat

În Republica Moldova, pe parcursul anilor 2013–2014 au fost efectuate 6 intervenții chirurgicale de transplant hepatic ortotopic de la donatori vii/moarte cerebrală, cu suportul metodologic și participarea anesteziștilor de la Institutul Clinic Fundeni, București. Evoluția perianestezică la donatori: (persoane sănătoase) fără particularități; transferați în secția de profil a 4-a zi postoperator. Toți recipienții sunt suferinzi de ciroză hepatică, etiologie virală – HBV sau/și HCV; un recipient – ciroză biliară. Scorul Child-Pugh – un pacient A, doi pacienți – B, trei pacienți – C. La toți a fost stabilit hipertensiunea portală gr. IIB, hipersplenism gr. II, ascită. Investigațiile și monitorizarea perianestezică conform standardelor adoptate în centrele de transplant hepatic. Anestezia la donatori și recipienți: Midazolam, Propofol, Fentanil, Tracrium, Sevofluran. Evoluția fazelor preanhepatică și anhepatică fără particularități la cinci recipienți, o pacientă a dezvoltat șoc hemoragic grav. În faza neohepatică, la cinci pacienți s-a înregistrat depresie hemodinamică relativă (hipotensiune, bradicardie), iar o pacientă – 2 pusee de fibrilație atrială, ambele corijate farmacologic. Pierderile sanguine intraoperatorii au variat, în medie constituind 5500 ml. În postoperator, la un recipient s-a depistat revărsat pleural minor pe dreapta, rezolvat conservativ. O pacientă a prezentat convulsii – reacție adversă la Tacrolimus (s-a micșorat doza administrată), ulterior la această pacientă au apărut semne de rejet acut de organ, contracarat prin majorarea dozei de imunosupresor. La alt pacient s-a înregistrat sindrom febril persistent care a necesitat revizuirea antibioterapiei. Un pacient dezvoltă insuficiență renală acută. Pacienții în stare satisfăcătoare au fost externați la domiciliu, cu excepția unui recipient, care a decedat în urma instalării s-au MODS.

Cuvinte-cheie: ciroză, transplant hepatic, recipient

Summary. Anesthesiology and reanimatology perioperative management of patients with liver transplantation

In the Republic of Moldova, in 2013-2014, six orthotopic liver transplantation surgeries from living/brain death donors were performed, with methodological support and participation of anaesthesiologists from Fundeni Institute in Bucharest. Perianaesthetic donors evolution (healthy individuals) was without features; transferred in surgical profile unit at the 4th postoperative day. All recipients were suffering from liver cirrhosis, of viral etiology – HBV and/or HCV, one recipient - biliary cirrhosis. Child- Pugh score - one patient A, two patients – B, three patients - C. All had portal hypertension gr. IIB, hypersplenism gr. II, ascites. Investigations and perianaesthetic monitoring according to adopted

standards in liver transplant centers. Anesthesia donors and recipients: Midazolam, Propofol, Fentanyl, Tracrium, Sevoflurane. Evolution of preanhepatic and anhepatic phases - without features in five recipients, one had severe hemorrhagic shock. In post-reperfusion phase after inclusion in the circuit of the new liver in five patients there was registered a relative hemodynamic depression (hypotension and bradycardia), one - two paroxysm of atrial fibrillation, which were pharmacologically corrected. Intraoperative blood loss ranged, on average accounted for 5500 ml. In postoperative one recipient had minor right pleural effusion which was resolved conservatively. One patient developed seizures - Tacrolimus adverse reaction (the dose was reduced), then the patient had signs of acute organ rejection, countered by increasing the dose of immunosuppressant. In another patient's case there was registered a persistent febrile syndrome that required antibiotic review. One patient developed acute renal failure. Patients were discharged in satisfactory condition at home, except one, who died after installing s-m MODS.

Key words: cirrhosis, liver transplantation, recipient

Резюме. Пред- и послеоперационное ведение больных при пересадке печени

В Республике Молдова в 2013-2014 были сделаны 6 ортотопических трансплантации печени от живых/с смертью мозга доноров, с методологической поддержке и участия анестезиологов из Бухареста, Клинический Институт Фундень. Клиническая эволюция доноров (здоровые люди) без особенностей; переведены в палату на 4 день после операции. Все реципиенты болели циррозом печени, вирусной этиологии - «В» и/или «С»; у одного - желчный цирроз печени. Child-Pugh оценка - у одного - А, у двух пациентов - В, у трех пациентов - С. У всех было установлено портальная гипертензия II ст., гиперспленизм II ст., асцит. Предоперационные исследования велись по стандартам принятым в международных центрах трансплантации печени. Анестезия у доноров и реципиентов: мидазолам, пропофол, фентанил, тракриум, севофлюран. Периоды гепатэктомии и агепатический без особых признаков у пяти реципиентов, у одного развился тяжелый геморрагический шок. В неогепатический период у пяти пациентов были зафиксированы относительные гемодинамические изменения (гипотония, брадикардия), у одного пациента - два приступа мерцательной аритмии, которые купировались фармакологически. Интраоперационная кровопотеря составила в среднем 5500 мл. В послеоперационный период у одного реципиента был обнаружен незначительный плеврит который был решен консервативно. У другого наблюдались судороги - реакция на такролимус (были снижение дозы), позже этот пациент имел признаки острого отторжения органа, и увеличили дозы иммуносупрессанта. У другого пациента наблюдался лихорадочный синдром, который потребовал изменение антибиотиков. У одного пациента развилась острая почечная недостаточность. Пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии, кроме одного, который умер после установки МОДС синдрома.

Ключевые слова: цирроз, трансплантация печени, реципиент

Transplantul hepatic, privit inițial ca pe o metodă experimentală, a reușit prin timp să se impună și să devină metoda terapeutică de elecție în tratamentul bolilor hepatice terminale. Ca și în cazul celorlalte progrese medicale, transplantul s-a dezvoltat în contextul înaintărilor înregistrate în domeniul chirurgiei hepatice, anesteziei, imagisticii dar și a imunologiei și imunosupresiei.

Pe parcursul anilor 2013-2014 în Republica Moldova în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican au fost efectuate 6 intervenții chirurgicale de transplant hepatic, cu suportul metodologic și participarea specialiștilor ATI de la Institutul Clinic Fundeni din București.

Aceste intervenții au fost posibile în urma prelevării de organ de la donatori în viață și de la donatori în moarte cerebrală. *Vârsta donatorilor* a fost foarte variată, media constituind $39,6 \pm 4,3$ ani:

Vârsta 20-30 ani - 1 donator;

Vârsta 30-40 ani - 2 donatori;

Vârsta 40-50 ani - 2 donatori;

Vârsta 50-60 ani - 1 donator.

Vârsta recipientilor fiind la fel una variată, media a fost de $43,5 \pm 6,3$ ani;

Vârsta 20-30 ani 1 pacient;

Vârsta 30-40 ani 1 pacient;

Vârsta 40-50 ani 1 pacient;

Vârsta 50-60 ani 3 pacienți.

Examinarea preoperatorie a bolnavilor s-a desfășurat conform standardelor stabilite în centrele internaționale de transplant hepatic:

1. Examinarea obiectivă a bolnavului;
2. Analiza Generală a sângelui;
3. Analiza Generală a urinei;
4. Coagulograma;
5. Analiza Biochimică a sângelui;
6. Ionograma;
7. Radiografia cutiei toracice;
8. Electrocardiograma;
9. Echo-Doppler a cordului;
10. Spirometria.

În rezultatul examinării preoperatorii nici un pacient nu a întrunit criteriile de diagnostic a sindromului Hepato-Pulmonar, în schimb a fost depistat un recipient cu sindrom Porto-Pulmonar. Având un statut respirator cvasinormal cu $\text{SaO}_2 - 98-99\%$, $\text{PaO}_2 - 97$ mmHg ($\text{FiO}_2 - 0,21$) și fără particularități pe traseul de electrocardiogramă - ritm sinusal, axa electrică a

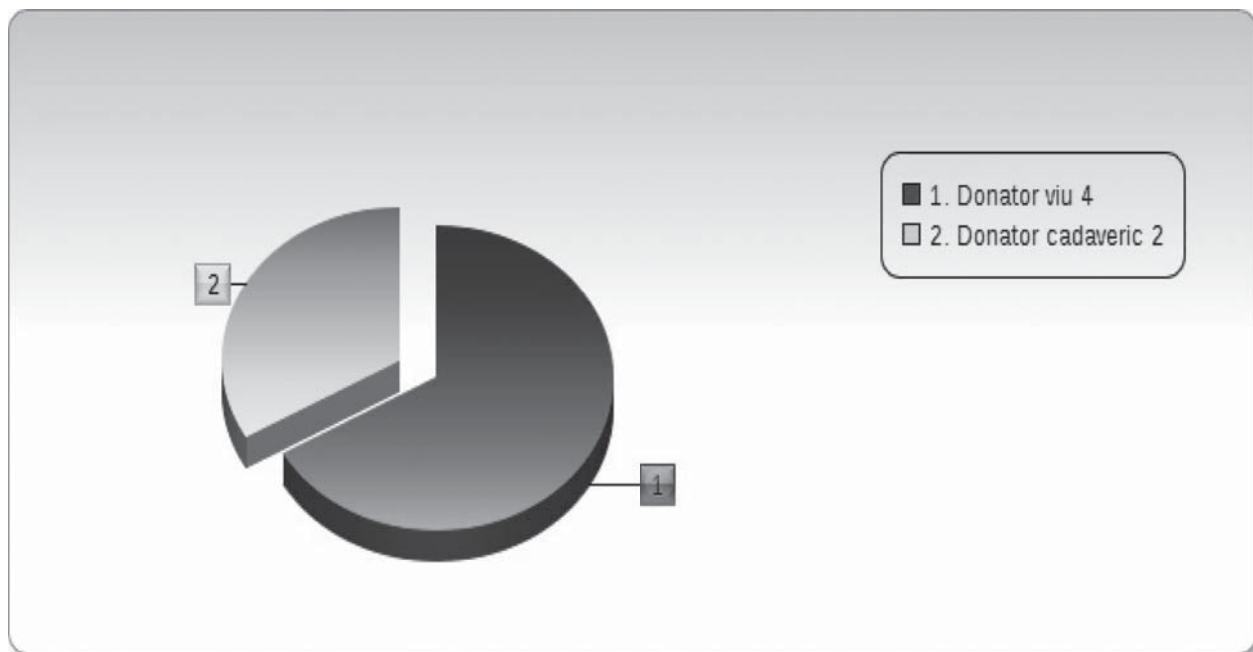


Figura 1. Structura donatorilor de greafă hepatică

cordului intermediară, frecvența 75/min, acest pacient prezenta dispnee la efort fizic minim. Pe clișeul radiografiei cutiei toracice – desen pulmonar accentuat, semne de HTP gr. I, semne de pneumonie pe dreapta, cu revărsat pleural pe dreapta. La examinarea spirometrică au fost decelate dereglări pronunțate tip restrictiv și moderate tip obstructiv, iar echografia cordului ne-a furnizat date de dilatare severă a AD și VD, PSVD – 55 mmHg (hipertensiune pulmonară).

Tabelul 1

Criterii de diagnostic SHP [9]

Criteriu 1: boala cronică a ficatului.

Criteriu 2: $AaPaO_2 \geq 15$ mmHg sau \geq valori ajustate vârstei $PaO_2 \leq 80$ mmHg.

Criteriu 3: șunt pulmonar la ecocardiografie cu contrast sau scanarea perfuziei pulmonare a macroagregatelor albuminice marcate cu Tc.

Toți recipienții supuși intervenției chirurgicale au fost diagnosticați cu ciroză hepatică decompensată. Originea virală a cirozei a fost la 5 recipienți, iar un pacient suferea de ciroză biliară, testele virale fiind negative.

Tabelul 2

Structura recipienților conform scorului Child-Pugh

Child-Pugh A	1 recipient
Child-Pugh B	2 recipienți
Child-Pugh C	3 recipienți

Scorul MELD calculat pentru pacienții supuși transplantului de ficat a fost și el foarte variat, minima fiind de 9 puncte iar maxima – 29.

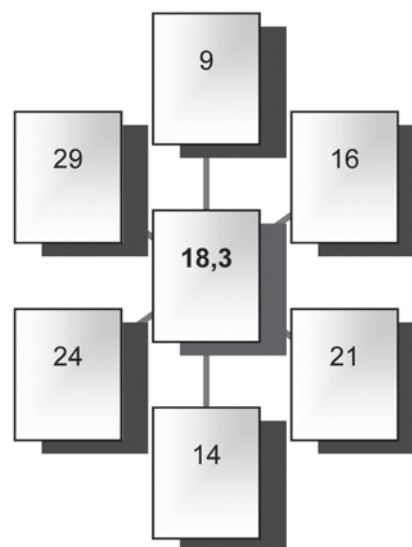


Figura 2. Structura recipienților conform scorului MELD

Toți recipienții au avut parte de același tip de anestezie: generală, cu utilizarea de hipnotic propofol pentru inducție și sevofluran la menținerea anesteziei; analgetic folosit – fentanilul; miorelaxant – atracurium.

Monitorizarea intraanesteziacă la primii 3 recipienți s-a efectuat utilizând tehnologia tip PiCCO, cu determinarea următorilor parametri: *Cardiac Index*, *Global Enddiastolic Volume Index*, *Intrathoracic Blood Volume Index*, *Stroke Volume Variation*, *Pulse Pressure Variation*, *Systemic Vascular Resistance Index*, *Cardiac Function Index*, *Global Ejection Fraction*, *Index of Left Ventricular Contractility*, *Cardiac Power Index*, *Extravascular Lung Water Index*, *Pul-*

monary Vascular Permeability Index). La restul pacienților monitorizarea detaliată a funcțiilor vitale s-a realizat prin măsurarea de TAS, TAD, TAM invazivă, FCC, pulsoximetrie SaO₂, Puls; PVC, EtCO₂, diureza orară, temperatura corpului, concentrația gazelor inhalatorii; echilibrul acido-bazic arterial și venos, acidul lactic, glicemia, coagulograma, ionograma (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺), biochimia sângelui.

S-a utilizat sistema de infuzie rapidă Level 1 (Figura 3) și Cell-Saver (Figura 4).

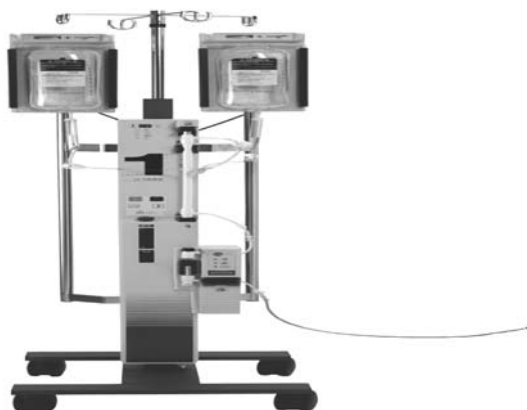


Figura 3



Figura 4

Faza preanhepatică la 5 pacienți a evoluat fără deosebite particularități. La 1 pacient s-a declanșat hemoragie masivă (pierderi sangvine ~9450 ml) cu

semne de șoc hemoragic grav, care a necesitat administrarea de doze majore de vasopresori (noradrenalină 0,7-0,8 mcg/kg/min) pe fundalul unei terapii adecvate cu fluide.

În faza anhepatică toți pacienții au necesitat administrare de vasopresori, în doze dependente de durata fazei anhepatice și volumul pierderilor sangvine.

Faza neohepatică, după includerea în circuit a noului ficat nu s-au înregistrat depresii hemodinamice deosebite; O pacientă a prezentat două pusee de dereglare a ritmului cardiac sub formă de Fibrilație atrială (figura 5) care au fost cupate medicamentos (Amiocordin, Metoprolol).

Perioada postoperatorie a fost una foarte variată, fiecare recipient având o evoluție particulară.

Primul recipient la a 3-a zi postoperator, prezintă un revărsat pleural în cantitate mică pe dreapta ce s-a rezolvat conservativ la a 8-a zi; a 10-a zi postoperator, ca reacție adversă a Tacrolimusului apare sindromul convulsiv, cupat medicamentos cu benzodiazepine (Midazolam 2,5 mg); în urma unui consiliu medical a fost luată decizia de a micșora doza de Prograf (Tacrolimus) și ca rezultat la a 12-a zi, apar semne caracteristice rejetului acut de organ (cu elevarea nivelului ALT, AST, fosfataza alcalină, GGTP, bilirubinemiei). S-a majorat doza de imunosupresor, s-a administrat pulsterapie cu antiinflamatoare steroide (metilprednisolon – 1 gr.) și recipientul a prezentat o dinamică pozitivă, iar la a 29-a zi se transferă în secția de profil.

Al doilea recipient în perioada postoperatorie precoce dezvoltă un sindrom febril persistent ce nu cedă la administrarea de antibiotice și antipiretice și a fost nevoie de revizuit terapia antimicrobiană cu administrarea a triplei antibioticoterpii. La a 5-a zi, la radiografia cutiei toracice se evidențiază Pneumomediastin cu aer liber în seceră sub ambele diafragme – stare ce s-a rezolvat conservator. La a 12-a zi se transferă în secția de profil în stare satisfăcătoare;

Al treilea recipient a doua zi postoperator cu semne de s-m hepatorenal, a necesitat efectuarea unei ședințe de plasmofereză curativă (izovolemica, izooncotică). La a 16-a zi, apar semne de rejet acut de transplant. Tacrolinemia fiind în limite normale,

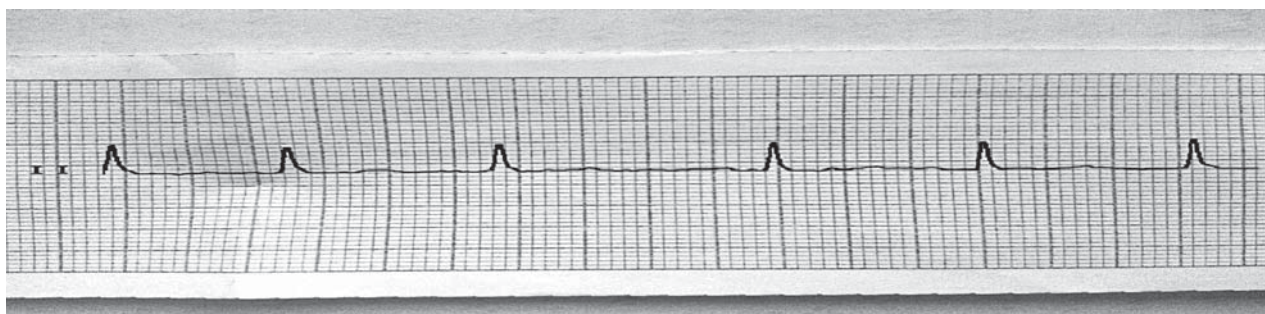


Figura 5

pacientei s-a efectuat puls-terapie cu antiinflamatoare steroidiene (Metilprednisolon). La a 25-a zi postoperator se transferă în secția de profil.

Al patrulea recipient dezvoltă precoce pneumonie lob inferior pe dreapta, inițial cu pleurezie, apoi și cu hidrotorax; a fost nevoie de puncție pleurală (de 3 ori). Ulterior dezvoltă insuficiență renală acută care și a fost cauza reinternării în terapie intensivă la a 14-a zi. A 22-a zi reinternat repetat în TI cu semne de abdomen acut ca la a 26-a zi să fie efectuată relaparatomia, sanarea și drenarea cavității peritoneale. La a 60-a zi externat la domiciliu în stare satisfăcătoare.

Al cincilea pacient în postoperator a prezentat leucopenie (1,5-2-2,5-3 mii leucocite/mm³), ce limita administrarea de imunosupresoare. Totuși pacienta prezintă dinamică pozitivă și a 25-a zi se externează la domiciliu.

Al șaselea pacient a dezvoltat un CID s-m violent, în evoluție, care a fost diagnosticat în preoperator. A 2-a zi, postoperator, se ia la reintervenție chirurgicală pentru hemostază și lavaj al cavității abdominale. La a 9-a zi survine decesul, cauza morții fiind s-m MODS, CID sindrom, faza hipocoagulare, hemoragie subdurală cu imbibiție hemoragică și de-corticare cerebrală.

Concluzii:

1. Intervențiile LDLT (Living Donor Liver Transplantation) au fost reușite, pacienții fiind externați la domiciliu în stare satisfăcătoare.

2. În transplantul de ficat de la donator în moarte cerebrală a fost înregistrat un deces. Cauza decesului s-m CID decompensat (faza hipocoagulare) cu evoluție în MODS

Bibliografie

1. Alberts W.M., Salem A.J., Solomon D.A., Boyce G. Hepatic hydrothorax: cause and management. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 2383–88.
2. Astro M., Krowka M.J., Schroeder D.R. et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; **71**: 543–51.
3. Herve P., Lebrec D., Brenot F. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; **11**: 1153–66.
4. Plevak D., Krowka M., Rettke S., Dunn W., Southorn P. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993; **25**: 1840.
5. Benjaminov F.S., Prentice M., Sniderman K.W., Siu S., Liu P., Wong F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003; **52**: 1355–62.
6. Budhiraja R., Hassoun P.M. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003; **123**: 562–76.
7. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and por-

topulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; **133**: 163–69.

8. Thomson J.R., Machado R.D., Pauciulo M.W. et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; **37**: 741–45.

9. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; **363**: 1461.

10. Kim W.R., Krowka M.J., Plevak D.J. et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; **6**: 453–58.

11. Torregrosa M., Genesca J., Gonzalez A. et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001; **71**: 572–74.

12. Auletta M., Oliviero U., Iasiuolo L., Scherillo G., Antoniello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology* 2000; **51**: 1013–20.

13. Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; **37**: 401–09.

14. Swanson K.L., McGoan M.D., Krowka M.J. Survival in patients with portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: A693.

15. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; **106**: 1477–82.

16. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 780–88.

17. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1496–502.

18. Simonneau G., Barst R.J., Galie N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 800–04.

19. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; **358**: 1119–23.

20. Rubin L.J., Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; **11**: 991–1002.

21. Schenk P., Fuhrmann V., Madl C. et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; **51**: 853–59.

22. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepa-

- tic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 3395–99.
23. Martinez G.P., Barbera J.A., Visa J. et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; **34**: 651–57.
24. Mal H., Burgiere O., Durand F., Fartoukh M., Cohen-Solal A., Fournier M. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; **31**: 360–64.
25. Krowka M.J., Wiseman G.A., Burnett O.L. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; **118**: 615–24.
26. Avendano C.E., Flume P.A., Baliga P., Lewin D.N., Strange C., Reuben A. Hepatopulmonary syndrome occurring after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; **7**: 1081–84.
27. Regev A., Yeshurun M., Rodriguez M. et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat* 2001; **8**: 83–86.
28. Teuber G., Teupe C., Dietrich C.F., Caspary W.F., Buhl R., Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; **13**: 311–18.
29. Nunes H., Lebrec D., Mazmanian M. et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 879–85.
30. Carter E.P., Hartsfield C.L., Miyazono M., Jakku M., Morris K.G. Jr, McMurtry I.F. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; **283**: L346–53.
31. Strassburg C.P. Shock liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; **17**: 369–81.
32. Liu L., Zhang M., Luo B., Abrams G.A., Fallon M.B. Biliary cyst fluid from common bile duct-ligated rats stimulates endothelial nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells: a potential role in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2001; **33**: 722–27.
33. Schroeder R.A., Ewing C.A., Sitzmann J.V., Kuo P.C. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2000; **45**: 2405–10.
34. Ooi H., Colucci W.S., Givertz M.M. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxsentan. *Circulation* 2002; **106**: 1618–21.
35. Davie N., Haleen S.J., Upton P.D. et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 398–405.
36. Luo B., Liu L., Tang L. et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2003; **38**: 556–63.
37. Zhang M., Luo B., Chen S.J., Abrams G.A., Fallon M.B. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; **277**.
38. Abrams G.A., Rose K., Fallon M.B. et al. Hepatopulmonary syndrome and venous emboli causing intracerebral hemorrhages after liver transplantation: a case report. *Transplantation* 1999; **68**: 1809–11.
39. Schenk P., Madl C., Rezaie-Majd S., Lehr S., Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 701–06.
40. Brussino L., Bucca C., Morello M., Scappaticci E., Mauro M., Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; **362**: 43–44.
41. Fallon M.B. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiological insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 738–40.
42. Lasch H.M., Fried M.W., Zacks S.L. et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001; **7**: 147–49.
43. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B. et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003; **7**: 157–62.
44. Rabiller A., Nunes H., Lebrec D. et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 514–17.
45. Arguedas M.R., Abrams G.A., Krowka M.J., Fallon M.B. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; **37**: 192–97.
46. Collisson E.A., Nourmand H., Fraiman M.H. et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; **8**: 925–31.
47. Taille C., Cadranet J., Bellocq A. et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; **75**: 1482–89.
48. Pastor C.M., Schiffer E. Therapy insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; **4**: 614–621.
49. Rodrigues-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol* 2005; **42**: 924–927.
50. Machicao V.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; **33**: 11–16.
51. Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; **41**: 1122–1129.
52. Rodrigues-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; **24**: 861–880.
53. Gaines D.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Liver Int* 2004; **24**: 397–401.
54. Gomes F.P., Martinez-Palli G., Barbera J.A. et al.

Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; **40**:660 – 666.

55. Lima B.L., Franca A.V., Pazin-Filho A. *et al.* Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; **79**:42 – 48.

56. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. *et al.* Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998 ; **114**:305 – 310.

57. Saad N.E., Lee D.E., Waldman D.L., Saad W.E. Pulmonary arterial coil embolisation for the management

of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2007; **18**:1576 – 1580.

58. Arguedas M.R., Singh H., Faulk D.K., Fallon M.B. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**:749 – 754.

59. Kochar R., Tanikella R., Fallon M.B. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; **56**:1862 – 1868.

60. Rolla G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Dig Liver Dis* 2004; **36**:303 – 308.

MATERIAL DIDACTIC ȘI METODOLOGIC

DIAGNOSTICUL ECOCARDIOGRAFIC AL MALFORMAȚIILOR CARDIACE CONGENITALE (MCC). ASPECTE METODOLOGICE

Oxana Maliga*[^], dr. în med., Natalia Rotaru*, dr. hab. în med., Oleg Repin[^], dr. în med.,
*USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP SCR, Departamentul Cardiochirurgie

e-mail oxatol@gmail.com, tel. 022205571

Rezumat

Scopul lucrării a fost elucidarea momentelor metodologice de importanță primordială în diagnosticul ecocardiografic al MCC. Studiul a fost efectuat pe baza experienței investigației ECOCG a pacienților cu MCC pe lângă secția de cardiochirurgie MCC în perioada anilor 1997-2013 (circa 2500 de investigații anuale), unde pe parcursul ultimilor 10 ani 93-94% din pacienți cu MCC se operează doar pe baza datelor ECOCG fără divergențe esențiale între datele pre- și intraoperatorii. În concluzii, au fost stabilite momente metodologice importante pentru un diagnostic ecocardiografic corect și calitativ al malformațiilor cardiace congenitale și a fost prezentat protocolul investigației ECOCG pentru pacienții cu MCC, respectarea căruia va facilita stabilirea acestui diagnostic.

Cuvinte-cheie: malformație cardiacă congenitală, ecocardiografie

Summary. The methodological aspects of echocardiographic diagnosis of congenital heart diseases

The goal of the study was to determine the most important methodological moments for echocardiographic (ECHO-CG) diagnosis of CHD. The study is based upon the experience of echocardiographic investigation of the patients with congenital heart diseases (CHD) in the department of cardiac surgery of CHD in the period of 1997-2013 (about 2500 investigation annually). In 93-94% of these patients, the decision of cardiac surgery was based on the results of the ECOCG only and there were no essential difference between ECHO-CG and intraoperative data. Conclusions: the most important methodological moments for a correct echocardiographic (ECHO-CG) diagnosis of CHD were determined; a normalized protocol for ECOCG examination of a patient with CHD was elaborated.

Key words: congenital heart disease, echocardiography

Резюме. Эхокардиографическая диагностика врожденных пороков сердца. Методологические аспекты

Целью работы было определение важнейших методологических моментов эхокардиографической (ЭХОКГ) диагностики ВПС. Работа выполнена на основе данных ЭХОКГ исследования больных в отделении хирургического лечения врожденных пороков сердца в период 1997-2013 гг. (около 2500 исследований ежегодно). В течение последних 10 лет 93-94% больных было прооперировано на основании только ЭХОКГ данных без существенных расхождений в диагнозе. В заключение, были определены методологические аспекты, которые наиболее важны для правильной и качественной ЭХОКГ диагностики ВПС и представлен протокол ЭХОКГ исследования больных с ВПС, соблюдение которого облегчит процесс диагностики.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, эхокардиография

Problematica ce ține de opțiunile diagnostice în malformațiile cardiace congenitale (MCC) reprezintă în continuare unul dintre cele mai complicate și deosebite compartimente ale imagisticii medicale. Importanța determinării cât mai precoce a afecțiunii malformative cardiace congenitale este incontestabilă pentru aplicare promptă, în timp util, a soluției chirurgicale până la instalarea complexului de consecințe și suferințe grave ireversibile pe care le poate declanșa o malformație cardiacă congenitală asupra organismului în creștere.

Scopul lucrării a fost elucidarea momentelor metodologice de importanță primordială în diagnosticul ecocardiografic al MCC.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe baza experienței investigației ecocardiografice (ECO-CG) a pacienților cu MCC pe lângă secția de cardiochirurgie MCC în perioada anilor 1997-2013 (circa 2500 de investigații anuale), unde pe parcursul ultimilor 10 ani 93-94% din pacienți cu MCC se operează doar pe baza datelor ECOCG fără divergențe esențiale între datele pre- și intraoperatorii. Tuturor pacienților se efectua ecocardiografia transtoracică cu folosirea metodelor de ECOCG modul M, bidimensională, Doppler pulsatil, continuu și Doppler-color. Pacienții au fost investigați atât în mod ambulator, cât și fiind spitalizați în secția cardiochirurgie MCC IMSP SCR; atât preoperator, cât și în perioada postoperatorie precoce și tardivă.

Studiul de asemenea a fost bazat și pe o cercetare preventivă epidemiologică și a structurii topice a MCC în Republica Moldova cu numărul de observații – 3722 de pacienți.

Rezultate. Analiza datelor obținute a permis să concludem că pentru un diagnostic ecocardiografic corect și calitativ al MCC este necesar de ținut minte despre următoarele:

- Scopul investigației.
- Clasificările contemporane ale MCC.
- Momentele metodologice de importanța primordială în diagnosticul MCC.
- Cele mai frecvente lacune posibile în diagnosticul ECOCG al MCC.

Scopul investigației ECOCG. Actualmente, investigația ecocardiografică în aproape 90% din cazuri (practic, cu excepția doar a cazurilor de MCC extrem de complicate și cazurilor de hipertensiune pulmonară izosistemică) poate furniza toate datele morfologice și hemodinamice, care îi permit cardiologului să elucideze următoarele aspecte:

- dacă un pacient concret are nevoie de tratament chirurgical;
- în cazul în care este nevoie de intervenție chirurgicală, când va fi efectuată aceasta; dacă poate fi amânată, atunci pe cât timp;
- tactica chirurgicală care va fi aplicată.

Așadar, specialistul care efectuează ECOCG trebuie să țină minte că orice pacient suferind de MCC necesită să fie îndreptat la cardiolog imediat după stabilirea diagnosticului și, corespunzător, raportul ECOCG al oricărui pacient cu MCC este necesar să conțină întreaga informație indicată mai sus, independent de instituția medicală în care a fost efectuată investigația.

Aceste cerințe sunt posibil de îndeplinit, dacă se ține cont de faptul că ecocardiografia nu urmărește descoperirea malformației cardiace congenitale, ci precizarea tuturor nuanțelor anatomice și hemodinamice ale acesteia.

Clasificările contemporane ale MCC. Pentru stabilirea diagnosticului corect al MCC și prognozarea consecințelor posibile este importantă cunoașterea clasificărilor. Sunt cunoscute două clasificări ale MCC utile în lucrul practic și acceptate actualmente în lumea medicală, fiind absolut diferite din punctul de vedere al abordării problemei date, dar ambele la fel de importante pentru înțelegerea anomaliilor cardiace. Una din ele este bazată pe starea circuitului pulmonar, iar alta – pe embriologia cordului.

Clasificarea bazată pe starea circuitului pulmonar include trei grupuri principale ale MCC [1, 8]:

- Cu mărirea volumului circuitului mic (cu șunt stânga-dreapta);

- Cu micșorarea volumului circuitului mic (majoritatea cu șunt dreapta-stânga);

- Cu circuitul mic neschimbat sau puțin schimbat (fără șunturi intersistemice):

- a) cu obstrucție,
- b) cu regurgitare.

Clasificarea MCC bazată pe embriologia cordului este numită „segmentară”. Ea a fost propusă în 1964 de către R. Van Praagh [2, 8, 17], care a evidențiat trei segmente principale în structura cordului: atriile, ventriculele, vasele mari. Acestea, la rândul lor, sunt legate între ele indirect, cu ajutorul segmentelor de joncțiune: canalul atrioventricular și infundibulum sau conus arteriosus.

Momente metodologice de importanța primordială în diagnosticul MCC.

a) Înainte de a începe investigația ECOCG, este necesară aflarea următoarei informații despre pacient:

1. Anamnestical, acuzele pacientului sau părinților.
2. Examinarea clinică. Prezența sau absența cianozei etc.
3. Auscultația.
4. Greutatea, înălțimea. La copii este imposibil de apreciat parametrii morfologici și hemodinamici fără cunoașterea datelor antropometrice.
5. Traseul ECG recent.
6. În cazul unei investigații primare, în special la un copil mic cu suspecție de MCC complicată sau una cu mărirea volumului circuitului mic, radiografia cufetei toracice de față este foarte utilă.

Aceste date ne oferă în 90% cazuri informația aproximativă despre prezența, topografia și repercusiunile hemodinamice ale viciului pe care îl vom investiga.

b) Investigația ecocardiografică a unui pacient cu suspiciune de MCC necesită apropierea sistematică și consecutivă la evaluarea anatomiei cordului. Această apropiere metodologică este strict necesară pentru depistarea anomaliilor de poziție a cordului și a particularităților morfologice ale MCC complicate [1, 6, 8]. Ea este bazată pe clasificarea segmentară a MCC.

La prima etapă se apreciază situsul, poziția atriilor și particularitățile returului venos pulmonar și sistemic. Ulterior se stabilește poziția reciprocă a atriilor și ventriculelor, morfologia și situația ventriculelor și, în sfârșit, relația spațială dintre ventriculele și vasele mari [1, 8]. Respectarea acestor reguli, în marea majoritate a cazurilor, permite stabilirea diagnosticului corect chiar la MCC cele mai complicate.

c) Parametrii discriminanți în determinarea conduitei terapeutice și aprecierea eficacității corecției chirurgicale a malformațiilor cardiace congenitale sunt:

- dimensiunile cavităților cordului;
- diametrele inelelor valvulare și ale vaselor magistrale;

- gradientele presionale;
- presiunile în cavitățile drepte ale cordului.

d) Toate măsurătorile standard sunt necesare în cazul tuturor pacienților cu MCC fără excepție, chiar dacă unii parametri teoretic nu ar trebui să fie modificate în caz de malformație suspectată. Aceasta permite evaluarea reușită a patologiei de bază și depistarea patologiilor concomitente. Pentru atingerea succesivă a acestui scop se propune respectarea protocolului unificat, care se utilizează cu succes în secția cardiologie malformațiilor cardiace congenitale și face parte din fișa de observație a pacienților cu MCC.

e) Măsurătorile trebuie să fie făcute minuțios și în caz de dubii ele trebuie repetate până la obținerea datelor veridice.

f) Pentru estimarea corectă a repercusiunilor hemodinamice ale malformațiilor cardiace congenitale la copii este necesar să fie luate în considerație greutatea și înălțimea copilului, folosind nomogramele.

g) În cazul depistării unei MCC cu mărirea volumului circuitului mic este necesară aprecierea presiunii în cavitățile drepte ale cordului, cu indicarea datelor numerice (în mm Hg). Este important de menționat că cea mai veridică este considerată metoda aprecierii presiunilor în cavitățile drepte ale cordului folosind gradientul jetului regurgitant prin valva tricuspida (VT). Numai în caz de imposibilitate a folosirii acestei metode (lipsa regurgitării de VT detectabile sau unele variante anatomice ale MCC în care aceste date nu sunt veridice, (de exemplu, canalul atrioventricular complet, ventriculul unic), se utilizează metoda aprecierii presiunii medii în artera pulmonară (AP). Dacă nu există nici jetul regurgitant prin valva AP detectabil, în cazul unor MCC (defect septal ventricular, canal arterial permeabil), presiunea în cavitățile drepte ale cordului poate fi calculată folosind gradientul jetului prin comunicarea patologică și cunoscând presiunea sistolică sistemică.

Toate metodele indicate mai sus pot fi utilizate doar în lipsa stenozei de AP sau în prezența unei stenoze nepronunțate. În cazul stenozei de AP moderate sau considerabile, rezultatele obținute nu sunt veridice.

h) În cazul depistării patologiei valvulare (atât izolate, cât și în asociere cu alte anomalii), raportul trebuie să includă informația despre:

- diametrul inelului fibros;
- caracteristica cuspidelor;
- caracteristica structurilor din vecinătate;
- gradientul presional (anume gradientul! Indi-

care doar a vitezei jetului sangvin este insuficientă) și nivelul formării acestui gradient: valvular, subvalvular etc.

- prezența și caracteristica jetului regurgitant.

i) În cazul evaluării unei MCC complicate, cum ar fi, de exemplu, ventriculul unic, trunchiul arterial comun, atrezia de arteră pulmonară, ventriculul drept (sau stâng) cu cale dublă de ieșire etc., este necesar să se țină cont de următoarele aspecte:

- În cazul unei MCC complicate este indispensabilă evidențierea morfologică a tuturor compartimentelor existente ale cordului și a concordanței atrioventriculare și ventriculoarteriale conform clasificării segmentare după Van Praagh.

- Fiecare MCC complicată prezintă un complex de malformații. Evoluția clinică și tactică chirurgicală în mare măsură depinde de faptul dacă este sau nu este prezentă printre aceste malformații stenoza de arteră pulmonară.

j) După ce a fost diagnosticată o MCC, este necesară căutarea sistematică a malformațiilor concomitente. În special se atrage atenția asupra prezenței sau absenței:

- canalului arterial permeabil;
- coarctăției aortice;
- defectului septal atrial sau foramen ovale patent;
- venei cave superioare stângi.

Cele mai frecvente lacune în diagnosticul ECO-CG al MCC, cum arată experiența noastră, sunt următoarele:

- Nu se iau în considerație parametrii antropometrici ai copilului, ca rezultat, sunt estimate incorect dimensiunile cavităților cordului.

- În cazul depistării patologiei valvulare, raportul include doar viteza fluxului sangvin și/sau gradul de regurgitare la nivelul ei.

- Diagnosticul incorect în cazul tetralogiei Fallot, neluând în considerație faptul că stenoza de arteră pulmonară în cazul acestei MCC este totdeauna considerabilă.

- Estimarea incorectă a sinusului coronarian dilatat care în 99% de cazuri înseamnă prezența de venă cavă superioară stângă cu drenare în sinus coronarian, și nu vene pulmonare aberante.

- Gradientul presional de 16-18 mm Hg la nivelul istmului aortic la copii este considerat semn al coarctăției de aortă.

- În cazul unui DSV perimembranos în aneurism, diametrul aneurismului la baza lui se prezintă ca diametrul defectului,

- După ce a fost diagnosticată o MCC, nu se mai caută alte MCC posibile.

Concluzii:

- au fost stabilite momente metodologice importante pentru un diagnostic ecocardiografic corect și calitativ al malformațiilor cardiace congenitale;

- a fost prezentat protocolul investigației ECO-CG pentru pacienții cu MCC, respectarea căruia va facilita stabilirea acestui diagnostic.

Protocolul examinării ECOCG +ECO-CG-DOPPLER pentru pacienții cu MCC
(instituție medicală)

Raportul ECO-CG +ECO-CG-DOPPLER

Data _____

Pacientul _____ Data nașterii _____
 Greutatea _____ kg Înălțimea _____ cm FC _____ (b/min) TA _____ mm Hg ASC _____ m²
 Situs solitus inversus Axa inimii _____ Concordanța: AV _____ VA _____
 Drenaj venos: vene cave _____ vene pulmonare _____

ATRIUL STÂNG, diam.: ATRIUL DREPT, diam.: VENTRICULUL DREPT (N____)
 Ant. – post. _____ mm (N____) sup.-inf. _____ mm (N____) Dd _____ mm (N____) Ds _____ mm
 Sup.-inf. _____ mm med.-lat _____ mm VD _____ ml VS _____ ml
 Med.-lat. _____ mm FS _____ % FE _____ %

VENTRICULUL STÂNG: PPVSd _____ mm (N____) SIVd _____ mm (N____)
 Dd _____ mm (N____) Ds _____ mm s _____ mm s _____ mm
 Vd _____ ml Vs _____ ml mișcarea SIV _____
 FS _____ % FE _____ % Contractilitatea _____

CAVITĂȚILE CORDULUI _____
 SIV _____
 SIA _____

Aorta:

diametrul: _____ mm la inel (N____) GP VS-Ao max _____ mm Hg Regurg. _____
 _____ mm sin. Valsalva mediu _____ mm Hg
 _____ mm ascendenta GP la istm: max. _____ mm Hg
 _____ mm arc mediu _____ mm Hg

Valva aortică _____

Artera pulmonară:

diametrul _____ mm la inel (N____) GP VD-AP max. _____ mm Hg Regurg. _____
 _____ mm trunchi (N____) mediu _____ mm Hg
 ramurile _____ mm dreapta (N____)
 _____ mm stinga (N____)

Valva mitrală:

_____ mm la inel (N____) GP AS-VS max. _____ mm Hg Regurg. _____
 mediu _____ mm Hg

Cuspele: _____
 Aparatul subvalvular _____

Valva tricuspida:

_____ mm la inel (N____) GP AD-VD max _____ mm Hg Regurg. _____
 mediu _____ mm Hg

Presiunea sistolică în VD _____ mm Hg Presiunea medie în AP _____ mm Hg

Pericardul:

CONCLUZII:

Bibliografie

1. Allen H.A. et al. Moss and Adams' Heart Diseases in Infants, Children and Adolescents, Including the Fetus and Young Adults. Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, 7th Edition. 1525 p.
2. Anderson R.H., Ho S.Y. Sequential segmental analysis – description and categorization for the millennium. In: *Cardiol.Young*. 1997, nr 7, p. 98-116.
3. Anderson R.H., Weinberg P.M. The clinical anatomy of tetralogy of Fallot. In: *Cardiol.Young*. 2005, nr 15 (Suppl. 1), p. 38-47.
4. Casasoprana A., Olivier B., Magnier S. Evolution des cardiopathies congenitales non operees chez l'adulte. In: *Realites Cardiologiques*. 1997, nr 115, p. 13-20.
5. Ciubotaru A. Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor. Autoref. tezei dr. hab. în medicină. Chișinău, 2006, 39 p.
6. Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. 6th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005. 511 p.
7. Hoffman J., Kaplan S. The incidence of congenital heart diseases. In: *J.Am.Coll.Cardiol*. 2002, nr 39, p. 1890-900.
8. Kachaner J. et al. *Cardiologie Pediatrique*. Paris, 1991. 1219 p.
9. Malîga O. Valoarea ecocardiografiei în diagnosticul malformațiilor cardiace congenitale. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2010, 145 p.
10. Malîga O. Malformațiile cardiace congenitale. Diagnosticul ecocardiografic diferențial. Recomandările metodice. Chișinău, 2013, 49 p.
11. Oh J.K., Seward J.B., Tajik A.I. *Echo Manual*, 5th Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006. 424 p.
12. Roudaut R. et al. Une detection plus fine et plus precoce des cardiopathies. În: *Cariologie pratique*. 2009, nr 872-873, p. 4-7.
13. Sidi D. Maladies cardiaques de l'enfant. Des bouleversements considerables. În: *La revue du praticien*. 2006, tome 56, nr 6, p. 597-598.
14. Socoteanu I. *Tratat de patologie chirurgicală cardiovasculară*. Editura medicală, București, 2007. 2210 p.
15. Tolsticova O., Ciubotaru A. Clasificarea contemporană a viciilor cardiace congenitale și răspândirea lor în Republica Moldova. In: *Materialele conferinței a IV-lea științifico-practică a cardiologilor*. Chișinău. 2001, p.78-83.
16. Van Albada M.E., Bergher R.M.F. Pulmonary artery hypertension in congenital cardiac disease - the need for refinement of the Evian-Venice classification. In: *Cardiol. Young*. 2008, nr 18, p. 10-17.
17. Van Praagh R. Terminology of congenital heart disease. Glossary and commentary. In: *Circulation*. 1977, nr 56, p. 139-143.

ANESTEZIA ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PRIN PRISMA PROTOCOLULUI CLINIC STANDARDIZAT ÎN ANESTEZIE

Victor Cojocaru^{1,2}, prof. univ., dr. hab. în șt. med., Iurie Guzman², conf. univ., dr. în șt. med.,
Alexandru Botizatu^{1,2}, asist. univ., doctorand,

¹USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 2

²IMSP Spitalul Clinic Republican

alexandru.botizatu@usmf.md, tel. 069979555

Rezumat

Anestezia în chirurgia cardiacă necesită cunoștințe de fiziologie și fiziopatologie a aparatului cardiovascular, noțiuni de farmacologie a drogurilor anestezice, vasoactive și inotrope și noțiuni asociate circulației extracorporeale și procedurilor chirurgicale specifice. Odată stabilită indicația chirurgicală, rolul medicului anestezist este de a evalua bolnavul cardiac în vederea unui management anestezic adecvat.

Summary. Anesthesia in cardiac surgery through the clinical standardized protocol in anesthesia

Anesthesia in cardiac surgery requires knowledge of physiology and pathophysiology of the cardio-vascular, pharmacology concepts of anesthetic drugs, vasoactive and inotropic and concepts associated with extracorporeal circulation and specific surgical procedures. Once the surgical indication, the anesthetist role is to assess the cardiac patient to an appropriate anesthetic management.

Резюме. Анестезия в кардиохирургии через призму стандартизированного клинического протокола в анестезиологии

Анестезия в кардиохирургии требует знания физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы, понятия фармакологии анестетиков, vasoактивных и инотропных препаратов, а также понятия, связанные с экстракорпоральной циркуляцией и специфических хирургических процедур. После того, как установлено показание к хирургическому вмешательству, роль врача анестезиолога состоит в оценке пациента с заболеванием сердца в целях установления менеджмента адекватной анестезии.

Actualitatea temei

În societățile avansate, bolile cardiovasculare se consideră a fi numărul unu al problemelor de sănătate. În fiecare an, mulți din acești bolnavi vor fi supuși chirurgiei, iar alții vor fi operați pe cord.

Rafinamente în tehnici de anestezie, by-pass cardiopulmonar (CPB), monitorizare intraoperatorie și protecția miocardică au permis echipei chirurgicale să opereze cu succes pe pacienții cu boală cardiacă foarte avansată și comorbidități multiple. Mulți pacienți, considerați anterior ca neoperabili, vor supraviețui acum perioada operatorie pentru a oferi o provocare pentru îngrijirea post-operatorie.

Obiectivele lucrării

Familiarizarea cu noile metode de anestezie în chirurgia cardiacă. Descrierea importanței cunoașterii acestora pentru îmbunătățirea rezultatelor intervențiilor cardiochirurgicale.

Materia și metode

Studiile au fost efectuate în baza literaturii disponibile, protocolului clinic în anestezie, tratatelor editate referitor la metodele de anestezie în patologia chirurgicală cardiacă, cât și a materialelor oferite de serviciul Internet – MedLine, date din clinica ATI al SCR.

Istoric

a. În 1938 la Boston, Robert Gross efectua ligaturarea canalului arterial permiabil, anestezia era asigurată de către asistenta medicală Ms. Betty Lanck, ea a folosit masca de ciclopropan, monitorizarea principală a fost un deget asupra arterei temporale a copilului. Chirurgie cardiacă a început cu commisurotomia mitrală (Charles Bailey, Philadelphia, 1948), în acest caz, K.K. Keown a făcut anestezie cu un amestec de oxigen și N₂O (50/50 la 30/70). Pacientul a fost intubat și ventilat manual. Analgezie intravenoasă cu procaină 0,2%, inconștiența cu tiopental. Monitorizarea consta dintr-o presiune cu manjetă și osciloscop ECG. Pacientul a fost extubat pe masă.

b. 1946 – primul articol „Anestezia și tratamentul chirurgical în stenoza congenitală pulmonică” M. Harmel, A.Lemont, Hopkins Hospital.

c. 1957 – Anestezia pentru By-pass cardiopulmonar, E.Gain, Mayo Clinic.

d. 1972 – Canularea venei jugulare interne drepte și monitorizarea invazivă cu cateter arterial pulmonar în chirurgia cardiacă. J.Civeta, Massachusetts.

e. 1976- Infuzie cu nitroglicerol în ischemia cardiacă. J.Kaplan, Emory University.

f. 1978 – Anestezia cu doze mari de fentanyl, T. Stanly, University Utah.

g. 1983 – Anestezia cu Isofluran, S. Reiz, Umea, Sweden.

h. 1986 – Protecția cerebrală cu barbiturice, N. Nussemeier, Texas Heart Institut.

i. 1987 – Ecografia transesofagiană, N. deBrujin, Duke University.

j. 2002 – Ghiduri în educarea TEE perioperatorie.

Rezultate și discuții

Operația pe cord se efectuează în legătură cu una din procesele patologice:

1. Boala ischemică a cordului.

2. Insuficiența cardiacă cauzată fie de afecțiuni valvulare ori afecțiuni a miocardului de diferită genă.

3. Boli ale inimii însoțite de dereglări de ritm.

Planul activității anesteziologice cuprinde:

1. Aprecierea statutului cardiovascular.

2. Evaluarea statutului constituțional somatic.

3. Stabilirea amplitudinii intervenției chirurgicale.

Asistența preanesteziică cuprinde:

- vizita preanesteziică I,

- vizita preanesteziică II,

- acordul informat al pacientului,

- stabilirea momentului optim al intervenției chirurgicale.

Evaluarea pacientului cardiac

Evaluarea preoperatorie este primul act de anestezie. În evaluarea preanesteziică a bolnavului cardiac în vederea intervenției chirurgicale cardiace trebuie luate în considerație unele probleme legate de tehnica operatorie și de impactul fiziologic al circulației extracorporeale și a opririi electivă a cordului. Această evaluare ar trebui să identifice eventualele probleme care ar putea necesita examinare clinică ulterioară sau ar putea influența managementul intraoperator. Evaluarea cardiacă a bolnavului determină caracteristicile anatomice și fiziologice ale aparatului cardiovascular, de asemenea va determina resursele funcționale ale cordului.

1. Investigațiile imagistice cu radionuclizi arată zonele miocardului cu risc de ischemie.

2. Ventriculografia cu radionuclizi determină volumele telesistolice (VTSVS) și telediastolic (VTD-VS) a ventriculului stâng, fracția de ejeție (FE).

3. Ecocardiografia furnizează date despre contractilitatea ventriculilor și cinetica valvelor. Hipo/dis/akinezia unor zone din peretele ventricular indică zone de ischemie sau infarctizate.

4. Cateterismul cardiac furnizează date anatomice și funcționale care nu pot fi obținute prin intermediul investigațiilor neinvazive.

Date anatomice. Angiografia coronariană arată localizarea și extinderea stenozelor coronare, încălcarea distală, prezența fluxului colateral și coronara dominantă. Stenoza semnificativă înseamnă reducere cu peste 70% a diametrului arterial. Din coronara do-

minantă pornește artera coronară descendentă posterioară.

Date funcționale. Ventriculografia poate arăta deficit de contractilitate, regurgitare mitrală sau șunturi intracardiace. Frația de ejeție a ventriculului stâng este în mod normal mai mare de 0,6.

Datele hemodinamice se obțin atât din cateterizarea inimii drepte, cât și a inimii stângi. Valorile presiunale reflectă statusul volemic, funcționalitatea valvelor cardiace și prezența hipertensiunii pulmonare. Presiunea telediastică a ventriculului stâng (PTD-VS) crescută se poate datora insuficienței și dilatării ventriculare, supraîncărcării de volum (regurgitare mitrală sau aortică), complianței scăzute a ventriculului (din cauza ischemiei sau hipertrofiei) sau unui fenomen constrictiv (tamponada cardiacă). La pacienții coronarieni PTDVS poate crește semnificativ în urma injectării de substanță de contrast pentru ventriculografie sau coronarografie.

Analizele de laborator de rutină pentru pacienții programați pentru intervenții cardiace includ: hemo-leucograma, timp de protrombină (PT), APTT, ionograma, ureea, creatinina, glicemia, ASAT, ALAT, LDH, CK, examen sumar de urină, radiografie toracică (pentru cunoașterea dimensiunilor cordului și a vascularizației pulmonare) și traseul ECG în 12 derivații (pentru analiza de ritm, frecvență, ax, complex QRS, segment ST, semne de aritmie malignă, ischemie, infarct și hipertrofie ventriculară), funcția pulmonară (radiografia pulmonară, spirometria).

Valorile normale a presiunilor intracardiace și a saturației în O₂ a sângelui

	Presiunea (mmHg)	Saturația în O₂ (%)
Vena cavă superioară	-	71
Vena cavă inferioară	-	77
Atriul drept	1-8	75
Ventriculul drept (sistolic/diastolic)	15-30/0-8	75
Artera pulmonară (sistolic/diastolic)	15-30/4-12	75
PAOP (sistolic/diastolic)	2-12	-
Atriul stâng	2-12	98
Ventriculul stâng (sistolic/diastolic/telediastolic)	100-140/0-8/2-12	98
Aorta (sistolic/diastolic)	100-140/60-90	98

Medicația la bolnavul cardiac:

1. Betablocantele, blocantele canalelor de calciu și nitrații (inclusiv nitroglicerina i.v.) se adminis-

trează conform schemei de tratament până la sosirea pacientului în sala de operație.

2. Preparatele digitale se opresc de obicei cu 24 de ore înaintea operației datorită posibilei toxicități (mai ales în prezența hipokaliemiei).

3. Administrarea antihipertensivelor, inclusiv a inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) și a diureticilor, se întrerupe în dimineața operației.

4. Antiaritmicele se continuă până la momentul intervenției.

5. Amiodarona are un timp de înjumătățire 30 de zile, astfel că întreruperea ei cu câteva zile înaintea operației nu influențează semnificativ concentrația serică și nu este indicată.

6. Antiagregantele plachetare (aspirina, ticlopidina, clopidogrel) se întrerup cu 7-10 zile anterior intervenției chirurgicale.

7. Anticoagulantele orale (preparatele dicumarinice) se întrerup cu 2-3 zile.

8. În ziua intervenției chirurgicale se verifică timpul de protrombina (PT) și INR.

9. Perfuzia intravenoasă continuă de heparină nefracționată la pacienții cu angină instabilă sau cu obstrucție a trunchiului arterei coronare stângi se continuă de rutina preoperator.

Factorii de risc în chirurgia cardiacă (în ordine descrescătoare) sunt: șocul cardiogen, disfuncție ventriculară (FE <0,3), operație urgentă, insuficiență renală (creatinină > 200 mmol/L), vârsta (> 75 ani), reoperația, afecțiunea vasculară periferică, statutul pulmonar agravat, diabetul zaharat, genul feminin.

Există 19 scoruri de risc diferiți în chirurgia cardiacă. Cele două mai frecvent utilizate sunt EuroSCORE pentru pacienți din Europa de Vest și scorul Societății de Chirurgie Toracică (STS Scor), pentru pacienții din America de Nord. Rezultatele variază considerabil de la o regiune la alta: incidența bolilor coronariene în rândul populației Eskimo este zero, rata de obezitate morbidă este triplu față de SUA în Europa, reacție la β-blocante este diferită în populațiile albe și negre. În clinica ATI a SCR se utilizează scorul ASA, EUROSCOR.

Monitorizarea intraoperatorie

Anestezia în chirurgia cardiacă necesită cunoștințe de fiziologie și fiziopatologie a aparatului cardiovascular, noțiuni de farmacologie a drogurilor anestetice, vasoactive și inotrope și noțiuni asociate circulației extracorporeale și procedurilor chirurgicale specifice. Monitorizarea are un rol important în urmărirea și controlul funcțiilor vitale în timpul anesteziei, intervenției chirurgicale și în perioada postoperatorie imediată. În chirurgia cardiacă și a vaselor mari se monitorizează în mod standard ECG două derivații, tensiune arterială prin metoda Korotkoff (manjeta) și

sângeranda, presiune venoasă centrală (PVC), temperatura centrală și periferică, saturația în oxigen a sângeului periferic/pletismografia periferică, bioxidul de carbon din aerul expirat (EtCO₂) și opțional presiunea în artera/capilarul pulmonar (prin cateterul de arteră pulmonară), presiunea în atriu stâng.

Anestezia în chirurgia cardiacă

Anestezia reprezintă totalitatea mijloacelor farmacologice și tehnice care permit bolnavului să suporte actul chirurgical fără a simți efectele negative ale acestuia (durere, frică, anxietate) și, de asemenea, creează condițiile necesare pentru efectuarea în bune condiții a intervenției chirurgicale: hipnoza, analgezie, relaxare musculară și menținerea homeostaziei. Anestezia generală include următoarele etape: preanestezia, inducția, menținerea, trezirea din anestezie.

Preinducția:

La ajungerea pacientului în sala de operație se montează electrozii pentru ECG, pulsoximetrul și manjeta de tensiometru. Se montează o linie venoasă periferică. Abordul arterial se practică de prima intenție pe artera radială, următoarele opțiuni sunt artera femurală, brahială sau axilară. În sala de operație sunt pregătite:

- ✓ defibrilator, pacemaker extern și 2-4 unități de sânge total sau concentrat eritocitar izogrup, izoRh.
- ✓ droguri: heparină, clorură de calciu/gluconat de calciu, xilină 10 mg/ml, inotropi (adrenalină în diluții diferite 0,1 mg/ml și 0,01 mg/ml, atropină 0,1 mg/ml), vasopresoare (efedrină 10 mg/ml, fenilefrină 50 µg/ml), nitroglicerina.

Inducția:

La bolnavul cardiac, inducția este unul din momentele critice în cadrul anesteziei. În momentul inducției trebuie ca un chirurg să fie disponibil și pompa de CEC să fie pregătită în cazul în care statusul hemodinamic al pacientului se deteriorează. Alegerea drogurilor anestezice depinde de leziunile cardiace specifice, de starea generală a pacientului și de tipul intervenției chirurgicale. Agenții de anestezie singur furnizează rareori control complet hemodinamic și, tratamentul medicamentos suplimentar, cu o varietate de agenți vasoactivi, inclusiv nitrați, vasoconstrictoare și inotrope, pot fi necesare.

Doza și durata acțiunii medicamentelor:

Agent medicamentos	Doza	Durata de acțiune
Thiopental	3-5 mg/kg	5-10 min
Propofol	10-100 µg/kg/min	2-8 min
Etomidat	5-10 µg/kg/min	3-8 min
Midasolam	1-4 mg/h	< 10 h
Lorazepam	0,02-0,05 mg/kg	4-6 h

Opioizii		
Fentanyl	1-5 µg/kg/h	1-4 h
Sufentanyl	0,25-0,75 µg/kg/h	1-4 h
Alfentanyl	0,5-3 µg/kg/min	1-1,6 h
Remifentanyl	0,05-2 µg/kg/min	10 min
Relaxante musculare		
Pancuronium	0,01 mg/kg/h	60 min
Vecuronium	0,01 mg/kg/30 min	25-40 min
Atracurium	0,3 mg/kg/h	30 min
Rocuronium	0,6-1,2 mg/kg	30-60 min
Succinylcholine	1 mg/kg	5-10 min

Anestezia inhalatorie

Agenții inhalatorii asigură relaxarea musculară și pierderea conștienței, cu efecte variabile asupra depresiei miocardice. Agenții frecvent utilizați includ izofluran, enfluran, desflurane și, sevofluran. Ele sunt utilizate în timpul CPB pentru menținerea anesteziei și a reduce tensiunea arterială, pentru a permite utilizarea de doze mai mici de medicamente intravenoase, deși, acestea nu oferă analgezie.

Nu există dovezi recente care demonstrează un avantaj major la oricare dintre agenții inhalatorii pentru anestezie cardiacă. În practică, cele mai multe unități din Marea Britanie folosesc izofluranul pentru adulți și de rezervă sevofluranul pentru inducerea anestezic la copii.

Efectele agenților anestezici asupra hemodinamicii

Medicament	Alura cardiacă	Contracilitatea	Rezist. periferică	Efecte asupra TA
Thiopental	↑	↓	↓	↓
Propofol	↓	↓	↓↓	↓↓
Etomidat	↔	↔	↔	↔
Midasolam	↑	↔	↓	↓
Lorazepam	↔	↔	↓	↓
Opioizii				
Fentanyl	↓	↔	↓	↓
Sufentanyl	↓↓	↔	↓	↓
Alfentanyl	↓	↔	↓	↓
Remifentanyl	↓	↔	↓	↓
Relax.musculare				
Pancuronium	↑	↔	↔	↑
Vecuronium	↔	↔	↔	↔
Atracurium	↔	↔	↓	↓
Rocuronium	↔	↔	↔	↔
Succinylcholine	↑↓	↓	↔	↓↑

Preoxigenare

După administrarea drogurilor de inducție se intubează traheea, se stabilesc parametrii ventilatorului: volumul tidal $VT=8-10$ ML/kgc, frecvența respiratorie $FR=10-14$ resp/min, presiunea inspiratorie maximă $P_i \text{ max}=25$ mmHg. Se montează cateterul venos central. În cazul în care pacientul este instabil hemodinamic, cateterul venos central se montează înainte de inducție/intubarea traheii pentru a putea administra în caz de nevoie medicație vasoconstrictoare. Se analizează o probă de sânge arterial pentru a măsura presiunile parțial a gazelor sanguine (O_2 , CO_2), pH-ul, hematocritul, (TCA=timpul de coagulare activat, valori normale: 80-150s).

Momente critice

În chirurgia cardiacă, perioadele de stimulare simpatică și/sau perioadele dureroase alternează. Episoadele majore de stimulare sunt:

- Intubație endotraheală (stimulare simpatică).
- Incizia pielii (stimulare dureroasă).
- Incizia și separarea sternului (stimulare dureroasă).
- Disecție și canularea peri-aortica (stimulare simpatică).
- Răcire CEC (stimulare simpatică).
- CEC ieșire (stimulare simpatică).
- Eliberarea retractor sternale (stimulare dureroasă).
- Instalare de canalizare (stimulare dureroasă).
- Sutură metalică pe stern (stimulare dureroasă).

Pentru a menține stabilitatea hemodinamică, momentele de stimulare sunt gestionate prin aprofundarea anesteziei (stimulare simpatică) sau analgezie (stimulare durere).

Particularitățile anesteziologice în cele mai frecvent întâlnite patologii cardiocirurgicale:

By-pass coronarian

Revascularizarea chirurgicală pentru boala cardiacă aterosclerotică a fost unul din marile succese a medicinei. În FR 26% din bolnavii cu afecțiuni cardiovasculare decedază anual de boala ischemică a cordului, SUA 58% (L.Bokeria 2003). Chirurgie pentru boală cardiacă ischemică reprezintă 56% din operațiile pe cord din Marea Britanie (P.Deutsche 2007) în FR acest indice atinge 65%, SUA 50% (A.Buneatean 2005).

Considerații anesteziologice

- Factorii care cresc cererea de oxigen miocardic, cum ar fi tahicardia și hipertensiunea arterială, trebuie să fie împiedicat în perioada prebypass, în special în timpul inducerii anesteziei.
- Hipotensiunea arterială, de multe ori rezultată

din utilizarea de stupefiante și anxiolitice, cum ar fi midazolam, ar trebui să fie contracarat cu fluide și α -agenți, deoarece este mult mai probabil ca hipotensiunea arterială să producă ischemie decât hipertensiunea arterială.

- Utilizarea de doze mici de fentanil sau sufentanil, anesteziice inhalatorii, midazolam, propofol permite extubarea postoperatorie precoce.

Stenoza aortică

Valva aortică normală este formată din 3 cuspe semilunare, aria orificiului aortei de 2-4 cm². Stenoza aortică este de obicei de etiologie reumatismală.

Stadiile stenozei aortice sunt:

- ✓ Stadiul I, stenoza aortică ușoară, asimptomatică, cu aria orificiului valvular între 1-2 cm².
- ✓ Stadiul II, stenoza aortică moderată, simptomatică, cu aria între 0,7-0,9 cm².
- ✓ Stadiul III, stenoza aortică critică cu aria orificiului aortic mai mică de 0,7 cm².

Fără intervenție chirurgicală, speranța de viață este de 5 ani de la apariția anginei și de 2 ani de la instalarea insuficienței cardiace.

Considerații anesteziologice

- În timpul inducției anesteziei este necesară menținerea unui volum intravascular adecvat, a ritmului sinusal, a inotropismului și a tonusului vascular sistemic.
- Se evită utilizarea drogurilor anesteziice care scad inotropismul sau produc vasodilație sistemică (ex. thiopentalul).
- Hipotensiunea, tahicardia (scade umplerea ventriculului și crește consumul de oxigen), bradicardia severă (scade debitul cardiac) și aritmiile sunt prost tolerate și trebuie tratate agresiv pentru menținerea presiunii de perfuzie coronariene.

Insuficiența aortică

Regurgitarea aortică are ca etiologie reumatismală, endocardita, colagenozele, (ex. Sindromul Marfan, aneurismul de aortă ascendentă, sifilisul).

Regurgitarea aortică cronică are 3 stadii:

- ✓ stadiul I, regurgitare minimă asimptomatică,
- ✓ stadiul II, insuficiența aortică moderată cu fracția de regurgitare de 60% din volumul bătaie,
- ✓ stadiul III, insuficiența aortică severă cu disfuncție ventriculară importantă.

Regurgitarea aortică acută poate cauza încărcarea bruscă de volum a ventriculului stâng cu creșterea presiunii telediastolice (PTDVS) și a presiunii de ocluzie a capilarului pulmonar (PAOP). Clinic regurgitarea acută se manifestă prin sindrom de debit cardiac scăzut, insuficiența cardiacă, tahicardie și vasoconstricție.

Considerații anesteziologice

- Din punct de vedere hemodinamic în inducția anesteziei trebuie menținută volemia;

- o frecvență cardiacă crescută 80-100 b/min (pentru a scurta timpul de regurgitare diastolică).
- inotropismul și un grad de vasodilatație periferică (pentru scăderea postsarcinii).

Stenoza mitrală

Stenoza mitrală este în cele mai multe cazuri de etiologie reumatismală. Aria normală a valvei mitrale este de 4-6cm².

În evoluția stenozei mitrale există 3 stadii:

✓ stadiul I, stenoza mitrală ușoară, aria valvei este de 1,5-2,5 cm², simptomatologia apare la efort moderat,

✓ stadiul II, stenoza mitrală moderată cu aria valvei de 1-1,5 cm², simptomele apar la eforturi mici,

✓ stadiul III, stenoza mitrală strânsă cu aria valvei sub 1 cm² și simptomatologie de repaus.

Simptomele constau în oboseală, palpitații, edem pulmonar de efort, dispnee paroxistică nocturnă, dureri precordiale.

Considerații anesteziologice

- Creșterea presiunii și încărcarea de volum a atriului stâng duc la mărirea de volum a atriului și la instalarea fibrilației atriale (care crește riscul formării trombilor în atriul stâng și riscul accidentelor vasculare cerebrale embolice). Presiunea crescută din atriul stâng duce la creșterea presiunii în venele pulmonare și la creșterea rezistenței vasculare pulmonare.

- În timpul inducției anestezice trebuie menținute un volum intravascular adecvat, frecvența cardiacă scăzută (și un ritm sinusal dacă este posibil), inotropismul și rezistența vasculară sistemică. Agravarea hipertensiunii pulmonare prin hipoventilație sau ventilație cu PEEP (presiune pozitivă la sfârșitul expirului) trebuie evitată.

Insuficiența mitrală

Regurgitarea mitrală este în majoritatea cazurilor de etiologie reumatică și asociată stenozei mitrale.

Insuficiența mitrală cronică are 3 stadii:

✓ Stadiul I, insuficiența mitrală ușoară asimptomatică;

✓ Stadiul II, insuficiența mitrală cu apariția simptomatologiei;

✓ Stadiul III, insuficiența mitrală severă, cu fracție de regurgitare mare, care duce la hipertensiune pulmonară.

Insuficiența mitrală acută este de etiologie nonreumatică (prin ischemie și ruptură de mușchi papilari, endocardita bacteriană) și se manifestă prin deteriorarea rapidă a funcției miocardului cu încărcarea bruscă de volum a atriului stâng și edem pulmonar acut. Determinarea ecografică a fracției de ejeție nu este relevantă în cazul regurgitării mitrale datorită ejeției sângelui în sistolă atât antegrad (în aortă), cât și retrograd (prin valva insuficientă în atriul stâng).

Considerații anesteziologice

- La inducția anesteziei trebuie menținute volemia, inotropismul, frecvența cardiacă normală sau crescută (bradicardia crește diastola cu creșterea umplerii ventriculului stâng și implicit crește fracția regurgitată).

- Rezistența vasculară periferică scăzută (ceea ce duce la scăderea fracției regurgitare și la creșterea debitului cardiac).

Tamponada cardiacă

Bolnavul cu tamponadă cardiacă este un bolnav instabil hemodinamic, tahicardic, cu PVC crescut, hipotensiv, cu semne de debit cardiac scăzut, oliguric. Inducția anesteziei și ventilația cu presiuni pozitive pot precipita colapsul cardiovascular, astfel că bolnavul trebuie izolat înainte de inducție (pentru a putea fi cât mai repede deschis toracele și evacuate lichidul/sângele din pericard). Ca agent inductor se utilizează ketamina în doze de 1-1,5 mg/kgc (menține TA prin vasoconstricție). De asemenea este necesară susținerea volemică și administrarea unui inotrop și/sau a unui vasoconstrictor.

Disecția de aortă

La bolnavul cu disecție de aortă controlul hipertensiunii și al vitezei de ejeție (prin administrare de nitroglicerina în perfuzie continuă și betablocant) este obligatoriu, deoarece constituie factori de propagare a disecției. Înainte de inducție trebuie să fie pregătite 6-8 unități de sânge izogrup, izoRh. Inducția anesteziei trebuie să fie blândă, cu tulburări hemodinamice minime. Cei mai mulți pacienți necesită intervenții chirurgicale de urgență și ar trebui să fie luate în considerare un „stomac plin”. O inducție rapidă ar trebui să fie efectuată pentru a minimiza riscul de aspirație asigurând în același timp stabilitatea hemodinamică. TEE este de neprețuit în localizarea și de multe ori gradul de disecție, gradul de insuficiență aortică, precum și prezența hemopericardium. Aceasta trebuie să fie efectuate cu foarte mare precauție în pacientul treaz, cu o disecție suspectată de teama de hipertensiune precipitant, ruptură și, apoi tamponadă. Dacă diagnosticul a fost confirmat prin alte mijloace, TEE ar trebui să fie efectuată după inducție anestetică.

Menținerea anesteziei pe durata operației

Etapa incizie, pre-CEC este caracterizată de perioade de stimulare chirurgicală (incizia pielii, sternotomia, incizia pericardului) care necesită aprofundarea anesteziei. Pregătirea pentru CEC include heparinizarea (se administrează i.v. 300UI heparina/kgc) în vederea obținerii unui TCA de peste 400 sec și canularea vaselor mari (aorta și, venele cave superioară și inferioară sau atriul drept). Heparinizarea este necesară înainte de începerea CEC pentru a preveni

coagularea intravasculară diseminată și formarea de cheaguri în rezervorul pompei de CEC.

Circulația extracorporeală (CEC)

În timpul CEC, presiunea arterială sistemică medie este atent monitorizată și menținută la valori de TAm 50-60 mmHg, fluxul sanguin este crescut până la 2-2,5l/m²sc (50-60 ml/kgc/min).

De asemenea se monitorizează volumul de sânge din rezervorul pompei, presiunea în linia arterială (dacă presiunea este mică, aceasta se poate datora întoarcerii venoase inadecvate, disecției de aortă sau vasoplegiei; dacă presiunea este mare se poate datora fluxului prea mare al pompei de CEC sau vasoconstricției).

Temperatura, parametrii Astrup (pH, pO₂, pCO₂), TCA, hematocritul (care se menține între 20-25%), concentrația serică electroliților (Na, Ka).

Protecția miocardului

Protecția miocardului în timpul clampajului aortei este obținută prin reducerea consumului de O₂ prin hipotermie și oprirea cordului prin hiperpotasemie (administrarea soluției de cardioplegie). Hipotermia moderată (26-32°C) și profundă (20-25°C) se utilizează frecvent în timpul CEC. Consumul de O₂ este redus iar vâscozitatea sângelui este crescută (efect contracarat de hemodiluția din priming). Acidoza metabolică și oliguria sugerează perfuzie sistemică inadecvată și necesită adăugare de fluide (cristaloide, coloide). Oliguria (<1 ml/kgc/h) se tratează cu volum, manitol (0,25-0,5 mg/kgc), dopamina (1-5 μg/kgc/h) sau furosemid (10-20 mg). Hemoliza în timpul CEC se datorează „traumei” suferite de hematii prin circuitele pompei de CEC. Hemoglobinuria poate duce la insuficiența renală acută și trebuie prevenită prin alcalinizarea urinei.

Ieșirea de pe CEC

Înainte de ieșirea de pe CEC trebuie verificate valorile de laborator: hematocrit, gaze sanguine arteriale, potasemia (care poate fi crescută din cauza soluției de cardioplegie). Trebuie pornită ventilația. Bolnavul trebuie să ajungă în normotermie. Pe traseul ECG se apreciază dimensiunea și contractilitatea cordului. Dacă au fost efectuate operații care presupun deschiderea cavităților cordului se efectuează manevrele de de-aerare. Declamparea aortei restabilește perfuzia coronară. Fibrilația ventriculară se tratează cu șoc electric intern 20-30J. Pentru restabilirea ritmului poate fi nevoie de administrarea de xilina 1- 1,5 mg/kgc, sulfat de magneziu 1g i.v. lent, amiodarona 150 mg bolus. În cazul în care cordul pornește prin (bloc atrioventricular gr. III, ritm joncțional etc.) este nevoie de pacing intern atrial și/sau ventricular.

Ca medicație antiaritmică se utilizează betablo-cantele i.v. (esmolol, metoprolol), blocanții de calciu (verapamil).

Sfârșit CEC

Desprinderea efectivă de CEC se face prin clamparea lentă a liniei venoase, ceea ce permite cordului să se umple gradat și să ejecteze la fiecare contracție. Ocluzia parțială a liniei venoase permite un „by-pass parțial” în timpul căruia funcția cardiopulmonară este împărțită de cord-plamâni și pompa de CEC, ceea ce permite evaluarea hemodinamicii.

După clamparea completă a liniei venoase, odată ce sunt obținute presiunile de umplere adecvate, fluxul sanguin prin canula arterială este oprit, by-passul cord-plamâni este întrerupt, iar cordul preia întreaga perfuzie sistemică.

Protamina

În momentul în care pacientul este stabil hemodinamic iar chirurgul controlează hemostaza, se începe administrarea protaminei pentru antagonizarea heparinei reziduale circulante, se administrează câte 1mg de protamină pentru fiecare 1mg (100UI) de heparină administrate la intrarea pe pompă.

Inițial se administrează 20-30 mg protamină în interval de 2-3 minute datorită riscului de apariție a unor reacții anafilactice sau anafilactoide sau declanșării unei crize de hipertensiune pulmonară. După administrarea întregii doze de protamină se măsoară timpul de coagulare activat (TCA) care trebuie să fie la nivelul TCA-ului de control (măsurat înainte de intrarea pe pompă).

Transportul pacientului în unitatea de terapie intensivă

Pe durata transportului trebuie monitorizate traseul ECG, tensiunea arterială (TA) și saturația periferică (SpO₂). La ajungerea în unitatea de terapie intensivă pacientul se conectează la ventilator, tuburile de drenaj pericardic și pleural, la sursa de aspirație iar transducerii de presiune și electrozii ECG la monitor. Se efectuează o radiografie toracică și un ECG în 12 derivații. Ca analize de laborator standard se recoltează: gaze sanguine arteriale, electroliți, hematocrit, trombocite, timpi de coagulare (timp de protrombină PT, APTT). Se informează medicul de terapie intensivă/medicul de gardă și personalul mediu despre datele de hemodinamică, dozele de vasoactive și eventualele evenimente anticipate.

Perioada postoperatorie imediată

Sedarea se continuă cu doze mici de benzodiazepine și opioid. În primele ore postoperator trebuie monitorizați atent parametrii hemodinamici (TA, ritm, frecvența cardiacă, PVC). În primele 2 ore postoperator, un drenaj toracic de peste 200-300 ml/h în absența unor tulburări de coagulare (măsurate prin PT, APTT) necesită reintervenție chirurgicală. Sânge-rarea intratoracică, care nu se exteriorizează pe tuburile de dren, produce tamponada cardiacă și, impune

reintervenția chirurgicală de urgență. Hipertensiunea care nu răspunde la sedative și analgetice necesită administrarea de hipotensoare. Administrarea de volum se face ghidată de PVC, \pm PAP.

Extubarea se ia în considerare când bolnavul este decurarizat, conștient, cooperant, echilibrat hemodinamic. Atenție sporită trebuie acordată pacienților obezi, în vârstă sau cu afecțiuni respiratorii subiacente.

Concluzii

Anestezia pentru chirurgia cardiacă continuă să evolueze rapid, cu progrese în abordarea chirurgicală, farmacologică, tehnologii de monitorizare. Accentul este de a identifica elementele speciale de anestezie în diferite tipuri de chirurgie cardiotoracică.

Bibliografie

1. E. A. Hessel "History of cardiac surgery and anesthesia", Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, 3-36.
2. F. A. Hensley "A Practical approach to cardiac anesthesia" 2008.
3. Iurie Acalovschii "Anestezia clinică" Cluj 2005.
4. J. A. DiNardo "Anesthesia for Cardiac Surgery" Blackwell Publishing 2008.
5. J. A. Kaplan "Cardiac anesthesia" Lippincott 2005.
6. Lienharta, Auroy Y., Pequignot F. et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006; 105 :1087-97.
7. Miller, Ronald *Anesthesia* 5th Edition. Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2000.
8. P. Soltoski "Cardiac surgery secrets" Brazilia 2004.
9. Robert M. Bojar „Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery”, 2004.

ANESTEZIA LA PACIENTUL DIABETIC (PROIECT DE PROTOCOL INSTITUȚIONAL)

Victor Cojocaru, dr. hab. în med., profesor universitar, șef Catedră Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef Departament Anesteziologie și Terapie Intensivă IMSP SCR, Tatiana Munteanu, medic anesteziolog-reanimatolog, IMSP SR Cimișlia,

**Doriana Cojocaru, dr. în med., conferențiar universitar, Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”,
USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic,**

**Virgiliu Guțan, dr. în med., conferențiar universitar, Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef-secție Anesteziologie IMSP SCR,
Munteanu Valeriu, medic chirurg IMSP SR Cimișlia**

e-mail: cojocaruv@mail.ru, mob. 069778707

Rezumat

Un studiu literar, care a permis elaborarea unei conduite corecte perioperatorii al pacienților cu diabet zaharat în contextul efectuării asistenței anesteziologice pentru diverse intervenții chirurgicale și investigații sau proceduri miniinvasive. Colectivul de autori a încercat, utilizând diverse surse bibliografice de a elucida riscurile acestor pacienți pe sisteme și organe, măsurile de corecție și minimizare ale lor. Principiile de pregătire preoperatorie obligatorie la pacienții cu diabet zaharat – examinare clinică și paraclinică complexă – hemoleucograma, sumarul urinei, aprecierea glucozei și corpurilor cetonică în urina nictemerală, TOTG (testul oral de toleranță la glucoză), microalbuminuria, proteinuria nictemerală, biochimia sângelui (glicemia, proteina totală, enzimele hepatice, bilirubina, ureea, creatinina, ionograma), coagulograma, ECG, ecocardiografia, radiografia cutiei toracice, ce vor alcătui o imagine de ansamblu a dezechilibrelor potențiale existente și elaborarea măsurilor de corecție. La pacientul diabetic se recomandă optimizarea profilului glicemic în limitele 5-10 mmol/l; se recomandă normalizarea tuturor indicilor metabolismului glucidic, lipidic și proteic, normalizarea echilibrului hidro-electrolitic, acido-bazic; se recomandă compensarea glicemiei HbA1c < 9,0%. Pregătirea preoperatorie prevede modificări în schema de tratament hipoglicemiant al pacientului diabetic; cu 2-3 zile înaintea intervenției chirurgicale pacienții se transferă la tratament cu insulină, cu acțiune rapidă, cu monitorizarea glicemiei fiecare 3 ore. Perioada intraanestezică, cu recomandările de utilizare a aportului de glucide, pe fondalul administrării de insulinoterapie. Perioada postanestezică – recomandările privind corecția hiperglicemiei în perioada postoperatorie, cu modalitatea de menținere a glicemiei optime de 5,5-8,3 mmol/l; **Concluzii:** managementul corect pe toată perioada perioperatorie poate permite evitarea complicațiilor legate de patologia diabetului zaharat.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, asistența anesteziologică, perioada preanestezică, perioada intraanestezică, perioada postanestezică

Summary. Anesthetic management in the diabetic patient (Draft for the institutional protocol)

This is a study, which allowed the development of a correct perioperative management of patients with diabetes in the context of making anesthetic assistance for various surgical and minimally invasive investigations or procedures. The authors tried, using different sources, to describe the risks for these patients on various organ and systems, necessary action for correction and minimizing these risks. The key points of preoperative assessment of patients with diabetes - clinical examination and laboratory findings - CBC (complete blood count), urine summary, the assessment of blood sugar and ketone bodies in daily urine, OGTT (oral glucose tolerance test), microalbuminuria, daily proteinuria, chemistry panel (total protein, liver enzymes, bilirubin, urea, serum creatinine, ionogram), coagulation, ECG, echocardiography, chest radiography, which will form an overview of an existing or a potential imbalances and help in developing the action to correct these imbalances. In diabetic patients it is recommended to optimize the glycemic profile within the limits of 5-10 mmol / l; it is recommended to normalize all indices of carbohydrate, lipid and protein metabolism; normalization of electrolyte and acid-base imbalances; it is recommended to have a level of HbA1c <9.0%. Preoperative preparation requires changes in the patient's hypoglycemic treatment; 2-3 days before surgery patients are transferred to treatment with rapid-acting insulin with monitoring blood glucose level every 3 hours. Anesthetic period contains the general guidelines of using glucose infusion with insulin administration. For the post anesthetic guidelines there are the recommendations for correction of hyperglycemia in the postoperative period and maintaining of an optimal blood glucose range from 5.5 to 8.3 mmol/ l. **Conclusions:** The proper management throughout the perioperative period can avoid complications related to diabetes.

Key words: diabetes, anesthesiology support, pre anesthetic period, intra anesthetic period, post anesthetic period

Резюме. Анестезия пациента с сахарным диабетом (проект институционального протокол)

Литературное исследование, которое позволило определить правильную тактику в периоперационном периоде у больных с диабетом в контексте оказания анестезиологической помощи для различных хирургических операций и процедур или миниинвазивного исследования. Коллектив авторов попытался использовать различные библиографические ресурсы для объяснения этих рисков у больных по системам и органам, меры устранения и их минимализация. Принципы предоперационной подготовки обязательны для больных с сахарным диабетом - полное клиническое и параклиническое обследование - общий анализ крови, общий анализ мочи, определение глюкозы и кетоновых тел в суточной моче, ОТГТ (оральный тест толерантности глюкозы), микроальбуминурия, суточный белок, биохимия крови (глюкоза, общий белок, ферменты печени, билирубин, мочевины, креатинин, ионограмма), коагулограмма, ЭКГ, УЗИ сердца, рентген лёгких, которые позволяют выявить общую картину возможных нарушений и разработка методов их коррекции. У больного с диабетом рекомендуются оптимизация гликемического профиля в пределах от 5-10 ммоль/л. Рекомендуется нормализация всех показателей метаболизма глюкозы, жиров и белков, нормализация кислотно-щелочного состояния и водно-электролитного обмена. Рекомендуется компенсация глюкозы HbA1c меньше 9%. Преоперативная подготовка подразумевает изменения в схеме лечения больного с диабетом. За 2-3 дня до хирургического вмешательства, больной должен быть переведён на лечение с инсулинами короткого действия и мониторингом уровня глюкозы в крови каждые 3 часа. В интраанестезиологическом периоде рекомендуется поддержка глюкозой на фоне инсулинотерапии. В пост анестезиологическом периоде - рекомендуется коррекция гипергликемии с поддержанием уровня глюкозы в пределах 5,5-8,3 ммоль/л. **Заключения:** правильное ведение больного на всём периоперативного периода позволяет исключить осложнения связанные с заболеванием сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, анестезиологическое пособие, преданестезиологический период, интраанестезиологический период, postanестезиологический период.

Introducere

Creșterea continuă atât a incidenței, cât și a morbidității diabetului zaharat reprezintă o provocare continuă pentru serviciul anestezologie și reanimatologie prin realizarea unui complex de măsuri privind pregătirea și efectuarea tehnicilor de anestezie în cadrul intervențiilor chirurgicale și procedurilor diagnostice și curative la pacientul diabetic [9,11].

Pacienții supuși intervențiilor chirurgicale sau bolnavii care necesită manopere medicale durabile și concomitent sunt suferinzi de diabet zaharat creează deosebite probleme medicilor anesteziști în contextul alegerii conduitei preanestezice, intraanestezice și postanestezice. Stresul la care este supus

bolnavul diabetic în timpul așteptării operației sau manoperei, semnele clinice chinuitoare ale patologiei chirurgicale prezente (durerile, febra, grețurile, vomismentele etc.), postul preoperator creează mari dificultăți în menținerea profilului glicemic în limitele valorilor normale [4].

În IMSP Spitalul Clinic Republican anual circa 14000 pacienți sunt supuși asistenței anestezilogice pentru diferite intervenții chirurgicale, investigații miniinvazive etc. Din ei circa 6,5% suferă de diabet zaharat tip I și II, cu diverse complicații ale acestei patologii. Acest număr impunător a și creat necesitatea unui studiu literar pentru alegerea unei tactici corecte de conduită perioperatorie.

Asistența preanestezică

Vizita primară a anesteziologului (consultul I preanestezic), solicitată de medicul chirurg sau specialistul interesat cu scopul examinării preanestezice, stabilirea riscului, determinării planului de investigații și măsurilor de corecție a dezechilibrelor potențiale existente, informarea pacientului despre opțiunile pentru eventuala anestezie la pacientul diabetic deține nu doar obiective generale de realizare, dar și măsuri specifice: determinarea gradului de compensare al diabetului, efectuarea controlului adecvat al nivelului glicemiei și optimizarea profilului glicemic, prognosticul riscului de dezvoltare a complicațiilor acute diabetice intra- și postanestezice, managementul complicațiilor cronice existente, deoarece riscul complicațiilor perioperatorii la pacientul cu diabet zaharat depinde și de gradul de disfuncție al organelor țintă. Perioada, de la care pacientului i se indică o intervenție chirurgicală sau o procedură diagnostică miniinvasivă, ce necesită asistență anesteziologică, trebuie utilizată la maximum pentru pregătire și minimalizare a riscurilor [16].

Sistemul respirator. Evaluarea eventualului risc respirator la bolnavii cu diabet zaharat se efectuează prin efectuarea testelor clinice și instrumentale pentru decelarea leziunilor subclinice și aprecierea rezervei pulmonare. La efectuarea preoperatorie a radiografiei cutiei toracice există posibilitatea de a determina cardiomegalia, semne de congestie pulmonară, prezența lichidului în sinusurile pleurale. Dezvoltarea osteoartropatiilor diabetice determină necesitatea de evaluare minuțioasă a mobilității articulațiilor temporomandibulare și a regiunii cervicale a coloanei vertebrale (intubația orotraheală dificilă are o incidență de 30% la pacienții cu diabet zaharat de tip I) [2].

Sistemul cardiovascular. Evaluarea riscului cardiovascular la bolnavul diabetic se efectuează pentru aprecierea rezervei funcționale miocardice prin realizarea nu doar a testelor obligatorii cardiace (TA, frecvența cardiacă, pulsul, ECG) dar și a testelor suplimentare (Dopler ECG, testul cu efort, Holter ECG) deoarece pacientul diabetic se supune unui complex de riscuri anestezice în funcție de gradul de lezare al sistemelor de organe: instabilitate hemodinamică sau chiar stop cardiac cauzată de diminuarea capacității cardiace de a compensa modificările intravasculare ale volumului sanguin circulant (ex: hipotensiunea postinducție); răspuns hipertensiv exagerat la manevrele de intubație (risc major de dezvoltare intraoperatorie a accidentelor cerebro-vasculare, infarctului miocardic acut), risc de dezvoltare intraoperatorie a hipoglicemiei la pacienții ce utilizează β -blocante în tratament;

Neuropatia cardiacă vegetativă predispune paci-

entul diabetic la hipotensiune arterială pronunțată și bradicardie severă în timpul efectuării tehnicilor de respirație artificială, anestezie spinală sau epidurală;

Cardiomiopatia dismetabolică, realizată prin di-sinsulinism cronic, precum și asocierea stărilor acidotice, hiperosmolare, diselectrolitice crește riscul de dezvoltare intraanestezică a aritmiilor, stărilor ischemice cardiace [3].

Sistemul digestiv. Diabetul zaharat impune un impact polimodal, multivectorial în aprecierea statutului gastroenteral, nutritiv și imun al suferindului, intuind posibila prezență a următoarelor disfuncții: enteropatia diabetică care deseori induce o denutriție secundară, cu elemente de maldigestie și malabsorbție, cu diminuarea fracțiilor proteice (prealbumina, albumina) crescând riscul de supradozare a remediilor anestezice, de dezvoltare a complicațiilor infecțioase, deficit de cicatrizare al plăgilor postoperatorii, risc crescut de dehiscență a enteroanastomozelor; gastropatia diabetică, denumită și gastropareza diabetică, manifestată prin hipotonie gastrică și întârzierea golirii stomacului (în cazuri extreme mai mult de 24 ore pentru golire), crește riscul de dezvoltare a sindromului de aspirație pulmonară, ce argumentează necesitatea de includere în premedicație a H₂-blocantelor și prokineticelor [2].

Sistemul renal. În literatura de specialitate sunt prezente o multitudine de lucrări dedicate vastei patologii renale – rezultanta diabetului zaharat: nefropatia diabetică însoțită de diferit grad de disfuncție renală, insuficiență renală crește riscul anestezic pentru pacientul diabetic. Disfuncția renală impune evaluarea remediilor medicamentoase cu potențial nefrototoxic și cu mecanism renal de eliminare, crește durata de acțiune a remediilor de insulină și a antidiabeticelor orale cu risc crescut de hipoglicemie. Se impune o supraveghere postoperatorie vigilentă, deoarece tehnicile de anestezie și actul chirurgical pot compromite funcțiile renale.

Sistemul nervos. Neuropatia diabetică autonomă are o incidență de 40-50% și se poate limita doar la tractul gastrointestinal, fără semne de afectare ale sistemului cardiovascular. Neuropatia și arteriopatia diabetică periferică crește riscul de dezvoltare a leziunilor la nivelul membrelor, nervii periferici sunt deja parțial ischemici și deosebit de vulnerabili la mecanismele de presiune sau întindere, argumentând importanța poziționării corecte a pacientului pe masa de operație. Tehnicile de anestezie tronculară sunt contraindicate în caz de neuropatie acută, deoarece aceste manipulații deseori se asociază cu deficit neurologic în postoperator [5, 6, 13, 19].

Principii obligatorii în pregătirea preoperatorie. Succesul intervenției chirurgicale, manoperelor

dureroase la pacientul diabetic va fi doar în condițiile colaborării armonioase a specialiștilor (anestziolog, endocrinolog, chirurg, cardiolog, de laborator etc.). Toate intervențiile chirurgicale la diabetici se efectuează doar în condiții de staționar și de regulă, se planifică în orele matinale.

Consultul I anestezic va impune aprecierea diagnosticului chirurgical și volumului eventualei intervenții chirurgicale, o examinare clinică și paraclinică complexă a pacientului diabetic – hemoleucograma, sumarul urinei, aprecierea glucozei și corpurilor cetonice în urina nictemerală, TOTG (testul oral de toleranță la glucoză), microalbuminuria, proteinuria nictemerală, biochimia sângelui (glicemia, proteina totală, enzimele hepatice, bilirubina, ureea, creatinina, ionograma), coagulograma, ECG, ecocardiografia, radiografia cutiei toracice, care vor alcătui o imagine de ansamblu a dezechilibrelor potențiale existente și vor permite posibilitatea elaborării unor măsuri de corecție. La pacientul diabetic se va optimiza profilul glicemic în limitele 5-10 mmol/l (compensarea optimă nu întotdeauna este benefică deoarece prezintă risc pentru hipoglicemie); se recomandă normalizarea tuturor indicilor metabolismului glucidic, lipidic și proteic, normalizarea echilibrului hidro-electrolitic, acido-bazic; se recomandă compensarea glicemiei $HbA1c < 9,0\%$ (nu posedă capacitatea de transport a oxigenului, și cu cât este mai mare nivelul $HbA1c$, cu atât mai mare este riscul de leziune hipoxică a organelor și țesuturilor în timpul operației) [2].

În cadrul consultului II anestezic se va determina gradul de pregătire a bolnavului către intervenția chirurgicală, se va stabili riscul anestezic conform scorului ASA (American Society of Anesthesiology), se va selecta tehnica anestezică optimă și se va elabora planul de anestezie pentru fiecare pacient diabetic în particular. Pregătirea preoperatorie prevede modificări în schema de tratament hipoglicemiant al pacientului diabetic, prerogativă a medicului endocrinolog; cu 2-3 zile înaintea intervenției chirurgicale pacienții se transferă la tratament cu insulină cu acțiune rapidă cu monitorizarea glicemiei fiecare 3 ore (modificarea schemei de insulinoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip I și sistarea antidiabeticelor orale și transfer la insulinoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip II). Biguanidele se anulează cu o săptămână înainte de actul chirurgical planificat (risc de acidoză metabolică), iar sulfonilureicele – cu minim 24 ore preoperator, deoarece posedă o durată lungă de acțiune (risc de hipoglicemie) [13].

Monitorizarea strictă a glicemiei se efectuează la toate etapele de asistență anestezică și chirurgicală, având drept scop principal evitarea episoadelor de hipo- și hiperglicemie. Pacienții diabetici suferă in-

tervențiilor chirurgicale la nivelul cavităților obligator continuă tratamentul în unitățile de terapie intensivă, iar cei care se află în comă sau precomă - intervenția chirurgicală se va efectua doar după indicații vitale, după 4-6 ore de la ieșirea din comă [15, 16, 20].

Asistența intraanestezică

Monitorizarea intraanestezică permite anestezistului identificarea și corectarea precoce a potențialelor probleme fiziologice apărute în timpul anesteziei. Suplimentar tehnicilor de monitoring standard și/sau avansat, la pacientul diabetic se impune de efectuat unele măsuri specifice de conduită intraanestezică. Scopul principal este prevenirea hipoglicemiei, intraoperator este imprudent de a obține euglicemie, deși trebuie de evitat și hiperglicemiile excesive ($>13,9$ mmol/l), deoarece acestea sunt asociate cu hiperosmolaritate, infecție, scăderea reactivității vasculare, risc major de dezvoltare intraoperatorie a infarctului miocardic acut și accidentelor cerebro-vasculare, cicatrizare deficitară a plăgilor.

Monitorizarea glicemiei. Nivelul glicemiei trebuie apreciat nemijlocit preoperator și imediat postoperator. Necesitatea măsurărilor adiționale este determinată de durată și magnitudinea intervenției chirurgicale, precum și de labilitatea diabetului, astfel pacienții cu forma gravă a diabetului, cu episoade frecvente de hipo- și hiperglicemii, intervenții chirurgicale mari și de lungă durată, necesită determinarea intraoperatorie a glicemiei la fiecare oră. Nivelul glicemiei optime intraoperatorii la un diabetic este de 8,5-11 mmol/l (conform PCN) [11,16].

Administrarea intraoperatorie de glucoză și insulină. Tipul de diabet existent la pacient dictează tactica de administrare a glucozei și insulinei intraoperator. În cazul diabetului zaharat de tip I se administrează insulină exogenă pentru a preveni dezvoltarea cetoacidozei; preoperator se apreciază glicemia, se administrează 1/3-1/2 din doza matinală de insulină rapidă s/c, urmată de infuzie i/v de soluție de glucoză de 5% cu un debit de 1-1,5 ml/kg/h, intraoperator se continuă cu infuzie de glucoză 5% în volum de 1 ml/kg/h cu insulină rapidă calculată în doza necesară după formula $un/h = \text{glicemia (mg/dl)} / 150$; la fiecare 1 l de lichid infuzat se adaugă 20 mEq de KCl, deoarece insulina modifică potasiul intracelular; soluția de glucoză se administrează pe linie i/v separată pentru a preveni interferențele cu alte fluide intraoperatorii și medicamente. La pacientul cu diabet zaharat de tip II administrarea de rutină a soluțiilor de glucoză nu se recomandă, utilizarea de insulină și/sau glucoză intraoperator este condiționată doar de nivelul glicemiei; unii pacienți suportă bine intervențiile chirurgicale mici, de scurtă durată și fără administrare de insulină, deoarece se păstrează capacitatea de producere a

unei cantități variabile de insulină endogenă, dar în operații cu grad de complexitate crescut se dezvoltă hiperglicemia indusă de stres, crescând astfel necesitatea în administrarea de insulină exogenă la acești pacienți.

Managementul intraanestezic include și măsuri particulare de conduită cum ar fi protecția termică a pacientului, deoarece neuropatia diabetică autonomă predispune la dezvoltarea hipotermiei intraoperatorii; profilaxia antimicrobiană, pacienții diabetici având un risc crescut de infectare endogenă și necesitând administrarea intraoperatorie a antibioticelor și respectarea regulilor de asepsie generale; protecție anestezică și analgetică adecvată, deoarece hormonii induși de stresul chirurgical activează gluconeogeneza cu hiperglicemie rezistentă la insulinoterapie; evaluarea remediilor medicamentoase și a soluțiilor pentru suportul infuzional care au acțiune hiperglicemiantă (glucocorticosteroizii, simpatomimeticele, diureticele de ansă, heparina, soluțiile Lactat, hemotransfuziile) [3, 11, 12, 20].

Asistența postanestezică

Include o totalitate de măsuri, de terapie intensivă, direcționate spre minimizarea efectelor adverse ale actului anestezic-chirurgical și corecția perturbărilor patologice prezente la pacientul diabetic. În perioada postanestezică, postoperatorie se apreciază imediat nivelul glicemiei, cu determinări ulterioare la fiecare 3 ore următoarele 3-4 zile. De regulă postoperator persistă hiperglicemia indusă de stres, iar stările catabolice, ce se pot dezvolta la un pacient critic (sepsis, hipertermie) cresc necesarul de insulină. Schema de tratament hipoglicemiant anterioară intervenției anestezic-chirurgicale poate fi reluată imediat cu restabilirea hemodinamică, respiratorie, a peristaltismului intestinal, a indicilor biochimici cvasinormali și în condiții de funcții renale și hepatice necompromise suplimentar.

Corecția hiperglicemiei în perioada postoperatorie, în cadrul unităților de terapie intensivă, se efectuează prin infuzie continuă de insulină conform următorului algoritm: viteza inițială de administrare este de 0,5-1 un/h cu evidența glicemiei în fiecare oră, corectând ulterior viteza de administrare a insulinei; la o glicemie mai mică de 3,7 mmol/l, infuzia se stopează cu administrare intravenoasă de glucoză de 40% -30 ml cu aprecierea repetată a glicemiei peste 30 minute; viteza de infuzie de insulină se micșorează cu 0,3 un/h la o glicemie de 3,7-5,5 mmol/l și se majorează cu 0,3 un/h la o glicemie de 8,3-10 mmol/l și cu 0,5 un/h la o glicemie mai mare de 10 mmol/l; viteza de infuzie de insulină prestabilită inițial rămâne nemo-dificată la obținerea unei glicemii optime de 5,5-8,3 mmol/l; pe perioada insulinoterapiei se asigură un

aport adecvat de glucoză (5-10 g/h) și de potasiu (2-4 mEq/h) [20,22].

Concluzii

Pacientul cu diabet zaharat din start este supus multitudinii de riscuri pe tot parcursul perioadei perioperatorii: hipoglicemie, hiperglicemie, cetoacidoză, lactatacidoză, hiperosmolaritate, dereglări severe acidobazice și hidroelectrolitice, dereglări hemodinamice, cerebrale, renale etc. Pacientul diabetic necesită o monitorizare complexă pe toată perioada actului anestezic-chirurgical (monitoring cardiovascular, respirator, acidobazic, hidroelectrolitic, biologic, profil glicemic minim interval orar), iar succesul intervenției se va obține doar în condițiile conlucrării specialiștilor - anesteziolog, endocrinolog, chirurg, cardiolog, de laborator etc., de corectitudinea și vigilența conduitei pacientului diabetic, de determinarea precoce și tratamentul intensiv al complicațiilor acute.

Bibliografie

1. Anestezie clinică. I.Acalovschi, ediția a 2-a, 2005.
2. Ballwieser DA, Chappell D, Jacob M. [Perioperative metabolism control of diabetic and non-diabetic patients]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2011 Apr;46(4):258-66; quiz 267. doi: 10.1055/s-0031-1275783.
3. Carles M, Raucoules-Aimé M. Perioperative management of diabetic patient. *Presse Med.* 2011 Jun;40(6):587-95. doi: 10.1016/j.lpm.2011.01.017. Epub 2011 Mar 31. Review. French.
4. Coan K.E., Schlinkert A.B., Beck B.R., Haakinson D.J et al. Perioperative management of patients with diabetes undergoing ambulatory elective surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Jul 1;7(4):983-9.
5. *Clinical Anesthesia*, VI edition. Barash, Cullen, 2009.
6. *Clinical Anesthesiologie*, IV edition. Morgan, Mikhail, Murray, 2006.
7. *Clinical Cases in Anesthesia*, III edition. Reed, Yudkowitz, 2005.
8. Grigorie D. *Endocrinologie clinică*, ediția 2008.
9. Frisch A., Chandra P., Smiley D., Peng L., Rizzo M., Gatcliffe C., Hudson M., Mendoza J., Johnson R., Lin E., Umpierrez G.E. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1783-1788.
10. Ghicavii, Bacinschi *Farmacologie*, 2010.
11. Joshi G.P, Chung F., Vann M.A, Ahmad S, Gan T.J, Goulson D.T; Society for Ambulatory Anesthesia. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2010 Dec; 111(6): 1378-87. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f9c288. Epub 2010 Oct 1. Review.
12. *Handbook Of Anesthesiology 2007-2008 Edition*, Mark R. Ezekiel.
13. Kang H. Current therapeutic agents and anesthetic

- considerations for diabetes mellitus. *Korean J Anesthesiol.* 2012 Sep;63(3):195-202. doi: 10.4097/kjae.2012.63.3.195. Epub 2012 Sep 14.
14. Kettle, Arky *Endocrine Pathophysiology*, 2001.
15. PCN-33 Diabetul zaharat necomplicat, 2012.
16. PCS Protocol clinic standardizat în anestezie, 2013.
17. Rice M.J., Pitkin A.D., Coursin D.B. Review article: glucose measurement in the operating room: more complicated than it seems. *Anesth Analg.* 2010; 110(4):1056–1065.
18. Vann M.A. Management of diabetes medications for patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiol Clin.* 2014 Jun;32(2):329-39. doi: 10.1016/j.anclin.2014.02.008. Epub 2014 Apr 18.
19. Zota L., 2004. Curs de prelegeri.
20. Анестезиология и интенсивная терапия. Гельфанд, 2006.
21. Анестезиология. Под редакцией Айткенхеда, Смита, 2010.
22. Интенсивная терапия. Национальное руководство, Том 1. Коллектив авторов, 2009.
23. Руководство по Анестезиологии. Под редакцией Глумчера, Трещинского, 2008.
24. Жукова, Сумин. Неотложная эндокринология., 2006.

PREVENIREA ȘI CONTROLUL BOLILOR CRONICE NETRANSMISIBILE ÎN VIZIUNEA DOCUMENTELOR DE POLITICI ALE REPUBLICII MOLDOVA

Galina Buta*[^], dr. în șt. med., Zina Cobîleanu, dr. în șt. med.,
Iurie Guzman, dr. în șt. med., conf. cerc.,

*Școala de Management în Sănătate Publică USMF „Nicolae Testemițanu”,

[^]IMSP Spitalul Clinic Republican
butagalina@yahoo.com, tel. 069322284

Rezumat

În actualul articol este reflectată situația bolilor cronice netransmisibile în Republica Moldova, precum și problema prevenirii și controlul acestei categorii de boli în documentele de politici.

Cuvinte-cheie: boli cronice netransmisibile, sănătatea populației, stil de viață sănătos, deprinderi vicioase, documente de politici

Summary. Prevention and control of nontransmissible chronic diseases regarding to policy papers in Republic of Moldova

This paper contains the data about the burden of nontransmissible chronic diseases in Republic of Moldova, along with the issue of prevention and control of this categories of diseases reflected in policy documents.

Key words: nontransmissible chronic diseases, population health, healthy life style, vicious habits, policy documents

Резюме. Профилактика и контроль хронических непердающихся заболеваний отраженные в политических документах Республики Молдова

Статья представляет данные насчет бремени хронических не передающихся заболеваний в Республике Молдова, наряду с проблемой их профилактики и контроля, отраженной в политических документах.

Ключевые слова: хронические не передающиеся заболевания, здоровье населения, здоровый образ жизни, вредные привычки

Introducere. Sănătatea este nu numai unul din drepturile importante ale omului, ci și o comoară a statului, o condiție necesară pentru progresul societății.

Pentru ființa umană, sănătatea reprezintă o valoare în sine, un activ necesar pentru realizarea potențialului său creativ pe parcursul întregii vieți. O națiune sănătoasă este mai capabilă să facă față șocurilor economice, calamităților naturale și altor provocări.

Referințele din literatura de specialitate accesibilă

aduce argumente elocvente în ceea ce privește povara bolilor cronice netransmisibile pentru societate, precum și locul și rolul lor în tabloul epidemiologic a patologiei contemporane.

În actualul referat ne-am propus analiza situației și tendințelor bolilor netransmisibile în raport cu determinantele majore ale acestora, pentru a elabora recomandări pentru reducerea impactului lor asupra poverii bolilor netransmisibile.

Material și metode. Actualul studiu reprezintă o analiză retrospectivă a tendințelor bolilor cronice netransmisibile la nivel internațional și național, precum și amendamentele referitor la profilaxia și promovarea lor în documentele de politici ale Republicii Moldova.

Rezultate și discuții. Bolile cronice netransmisibile reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Gravitatea și numărul acestor afecțiuni constituie o provocare pentru medicina clinică, cercetarea biomedicală și pentru societate, în general, din cauza dizabilităților, a costurilor implicate și, mai ales, din cauza deceselor premature.

Bolile netransmisibile (BCN) prezintă o povară tot mai mare, afectând dezvoltarea economică și socială a populației de pe glob. Liderii mondiali au recunoscut necesitatea acțiunilor de prevenire și control al BCN prin declarația la întrunirea la nivel înalt la Națiunile Unite (NU) în septembrie 2011. După această întrunire Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a pregătit Cadrul global de monitorizare, iar secretarul general al NU a pregătit raportul privind căile de abordare a BCN în diferite sectoare pentru cea de-a 67-ea sesiune a Adunării Generale care a avut loc în septembrie 2012.

BCN majore (bolile cardiovasculare, cancerul, diabetul și bolile cronice ale căilor respiratorii) au factori de risc comportamental comuni (tutunul, alimentația irațională (deficientă), inactivitatea fizică și consumul abuziv de alcool) și implică principii comune pentru prevenție.

Șaizeci la sută din totalitatea cazurilor de deces la nivel global se datorează BCN. Din 36 de milioane de decese atribuibile anual BCN, circa 80% survin în țările cu venituri mici și mijlocii (ȚVMM) pe cap de locuitor, iar 26% sunt decese premature [1,2,3].

BCN sunt cauza principală a morbidității, dezabilității și mortalității și în Europa. Cele patru grupuri majore de BCN constituie împreună cea mai ponderală povară de boli și mortalitate prematură în regiune. În Europa, BCN constituie circa 86% din toate cazurile de mortalitate și 77% din povara globală a bolilor [4].

Bolile netransmisibile, precum afecțiunile sistemului circulator, cancerul, maladiile pulmonare obstructive cronice, hepatitele cronice și cirozele, diabetul sunt principalele cauze de morbiditate, dezabilitate și mortalitate în creștere în Republica Moldova [5]. Acest spectru de maladii definesc peste 82% din totalitatea deceselor. Este în creștere și mortalitatea la vârsta aptă de muncă.

Morbiditatea prin bolile sistemului circulator în Republica Moldova este cea dominantă și a crescut de circa 1,5 ori în ultimii 10 ani. Peste 70% din cazurile

de boli cardiovasculare se asociază cu hipertensiune arterială. Bolile cardiovasculare se plasează constant pe primul loc printre cauzele de deces, constituind circa 56-57% din mortalitatea totală pe parcursul ultimilor 10 ani.

Morbiditatea prin cancer a crescut de circa 1,5 ori în ultimii 20 de ani, iar mortalitatea prin neoplasme maligne s-a dublat în aceeași perioadă. Peste 60% din cazurile de deces survin la vârsta aptă de muncă. În structura mortalității cancerul a devenit cea de a doua cauză de deces.

Actualmente, în Republica Moldova se înregistrează peste 55 mii de bolnavi cu diabet zaharat, iar morbiditatea prin acesta a crescut de peste două ori în ultimii 10 ani [6].

Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze a crescut de circa 1,7 ori în ultimii 10 ani, iar mortalitatea prin acestea constituie 8% în structura totală a mortalității. Mai grav este că circa 70% din cazurile de decese de această cauză se produc la vârsta aptă de muncă.

În același timp, BCN sunt responsabile pentru multe dintre inegalitățile crescânde în sănătate, indicând o legătură socioeconomică strânsă și importante diferențe gender, atât în interiorul țărilor, cât și între statele din Europa. Cu toate acestea, gradientul social și/sau distribuția riscului variază între diferiți factori de risc și între diferite state membre ale OMS. Preocuparea privind BCN este în ascensiune și din cauza că factorii de risc ai acestora afectează tot mai mult persoanele tinere, având consecințe sesizabile asupra tendințelor de viitor ale sănătății publice în Europa [7].

Povara în creștere a BCN impun costuri substanțiale pentru societate. Menajul bolilor cronice și al factorilor de risc morbid solicită o proporție semnificativă din produsul intern brut, iar costurile de tratament, veniturile reduse, pensionarea timpurie și cererea de asistență socială sunt cu greu suportate de sistemele de asigurări medicale și sociale, pe de o parte, și de persoana bolnavă și/sau familia acesteia, pe de alta.

Politicile de sănătate continuă să fie axate prioritar pe tratamentul bolnavilor, iar comunitatea medicală nu cunoaște și nu promovează măsurile cost-eficace de control al factorilor de risc, de prevenție primară și screening la nivelul asistenței medicale primare și de promovare a sănătății.

Una dintre prioritățile politicii de stat a Republicii Moldova este de a păstra și de a promova starea de sănătate a populației, pe baza unui stil de viață sănătos. Acest lucru se datorează modificări semnificative în starea de sănătate a populației țării noastre asociate cu răspândirea obiceiurilor de viață nesănătoase.

Relevanța unui stil de viață sănătos este ca urma-

rea sporirii și schimbării caracterului suprasolicităților organismului uman datorită complexității vieții sociale, riscurilor tehnogene, ecologice și psihologice, care induc modificări negative în starea de sănătate.

Experiența comunității internaționale susține că investiția cea mai eficientă în promovarea sănătății și stilului de viață sănătos. Îmbunătățirea sănătății generațiilor actuale și celor viitoare, este posibilă prin formarea de politici naționale care vizează îmbunătățirea mediului ambiant și fortificarea sănătății populației, prin formarea unei gândiri noi și atitudini responsabile a individului față de propria sănătate și sănătatea altora.

Sănătatea ca indicator al eficienței activităților medico-profilactice este foarte importantă. Orice tip de practică medicală reprezintă un complex de măsuri igienico-profilactice în diverse colective și teritorii administrative se evaluează din punctul de vedere al eficienței sociale, medicale și economice. Printre criteriile pentru evaluarea eficienței întâietatea poate aparține doar indicatorilor de sănătate în dinamică (reducerea morbidității, mortalității, invalidității, creșterea duratei perioadei de angajare etc.). Eficiența este estimată ca raportul dintre rezultatul și costurile suportate.

În sănătate, nu poate fi urmărit scopul economiei mijloacelor pentru sănătatea umană sau a economiei în detrimentul sănătății. Argumentarea economică pentru măsurile medico-profilactice, analiza utilizării resurselor din sectorul de sănătate sunt necesare pentru a alege cele mai bune opțiuni pentru alocări, pentru obținerea celor mai bune rezultate în domeniul protecției sănătății publice.

Concluzii

- Actuala sinteză trebuie să constituie un semnal de alarmă atât pentru conducătorii sistemului de

sănătate, pentru medicii care monitorizează starea de sănătate a populației în relație cu factorii determinanți, precum și pentru toți actorii care contribuie într-un mod sau altul la remedierea situațiilor cu impact negativ asupra sănătății lucrătorilor.

- În mod cert, un mediu socio-economic sigur și sănătos la care se asociază măsuri de promovare a modului sănătos de viață și măsuri de menținere a unei bune sănătăți fizice, mentale și emoționale nu este o problemă a medicului de familie, ci și a agenților economici (angajator), a fiecărui individ în parte.

- Monitorizarea dinamicii tabloului morbidității prin boli cornice netransmisibile de către medicul specialist în medicina de familie are rolul de a surprinde, grupurile țintă expuse, impactul pe care modul și stilul de viață îl au asupra organismului. Este crucială sporirea calității examenelor medicale profilactice a persoanelor în vârstă aptă de muncă.

Bibliografie

1. World Health Organization. The Global Burden of Diseases: 2004 Update.
2. World Health Organization. The Global Burden of Diseases: 2008. Geneva.
3. World Health Organization. Report on non-communicable diseases. 2010 Global Status.
4. World Health Organisation. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva, 2005.
5. Anuar statistic, CNMS (www.cnms.md), accesat la 12 mai 2014.
6. Programul național de profilaxie și combatere a diabetului zaharat pentru anii 2011-2015, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 549 din 21 iulie 2011.
7. World Health Organisation. 2008. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Commission on Social Determinants of Health. Final Report.

FORMAREA PROSPECTIVĂ CONTINUĂ A ASISTENȚILOR MEDICALI

Angela Baronca, doctorand, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În această lucrare științifică, autorul confirmă că pe parcursul timpului au fost efectuate măsurări de determinare a factorilor: sociali, culturali, economici și aspectelor politice, dar au fost puțini studiați factorii ce țin de formarea prospectivă a asistențelor medicali. Aceste argumente confirmă necesitatea studierii problemelor importante de formare prospectivă continuă a asistențelor medicali care se află în permanență schimbare.

Summary. The prospective continuing formation of the medical assistants

In this scientific paper the author affirms that over the time the social, cultural, economic and political dimensions were analyzed while the prospective dimension of the education based both on the initial formation and the continuing formation was less studied. Those aspects related confirm the need of a study regarding the prospective continuing for-

mation in the educational system with the aim of training the medical assistants for the society which faces a continuous change.

Key words: prospective, formation, continuing, education

Резюме. Перспективное непрерывное формирование медицинских сестер

В этой научной статье автор утверждает, что с течением времени, были проведены измирения: социальных, культурных, экономических и политические аспекты но были мало изучены исследования перспективные первоначального и непрерывное формирование медицинских сестер. Те аспекты выше описанные, подтверждают необходимость проведения исследования о возможности перспективного непрерывное формирование в системе образования с целью подготовки медицинских сестер для общества, которая находится в постоянным изменениям.

Ключевые слова: перспективная, образования, продолжение образования

Actualitatea temei

Schimbările în viața socială, politică și economică, înregistrate în ultimul deceniu, au influențat sectorul de sănătate din țară. Astfel, sistemul educațional, inclusiv și cel de formare continuă, are drept scop pregătirea specialiștilor pentru o societate în continuă schimbare. Constatăm că pe parcursul timpului au fost analizate, în special, dimensiunile socială, culturală, economică, politică, dar a rămas mai puțin explorată *dimensiunea prospectivă a educației* axată atât pe formarea inițială, cât și pe formarea continuă, printre care se atestă și asistenții medicali.

Actualmente, necesitatea explorării acestei dimensiuni este determinată de mai mulți factori:

1. ritmul accelerat al schimbării globalizarea învățământului;
2. necesitatea schimbărilor și a riscurilor acestora în perspectivă;
3. oportunitatea asigurării calității și performanței resurselor umane atât la nivel local și național, cât și la nivel global;
4. competențele specifice devin ineficiente în ritmul accelerat al schimbărilor sociale;
5. formarea inițială axată în special pe formarea competenței profesionale și nu a competenței autonome.

În această ordine de idei, ca urmare a acestor transformări esențiale ale epocii noastre – ce țin de introducerea și utilizarea unor noi metode, a unor noi principii (prospective) și tehnologii, însoțite de noi forme de organizare a procesului de învățământ – dezvoltarea prospectivă a personalității, devine un factor strategic pentru orice instituție preocupată de formare. Procesul globalizării lansează *noi provocări* educației. Odată ce ne aflăm într-o perioadă în care globalizarea își face simțită tot mai mult prezența, se impune necesitatea ajustării valorilor tradiționale la cele globale, ceea ce determină schimbări în paradigma educațională. Schimbările în paradigmele politice, sociale, economice, solicită și ajustarea paradigmei educaționale, accentul fiind pus pe acțiune și participare. Într-o societate economică bazată pe

cunoaștere, investiția în proprietatea intelectuală și în capitalul uman sunt esențiale.

Determinarea unor modalități de stabilizare și dezvoltare a sistemului național de ocrotire a sănătății impun o analiză riguroasă a tendințelor mondiale, a *practicilor educaționale prospective*, ca factor determinant pentru dezvoltarea societății, precum și a situației actuale în sistemul sănătății din republică. Direcțiile strategice de monitorizare și dezvoltare a sistemului ocrotirii sănătății, reflectate în politicile de dezvoltare durabilă, trebuie să fie elaborate în concordanță cu tendințele de dezvoltare a medicinei la nivel mondial. Necesitatea reformei în sistemul de formare medicală continuă din republică, are drept scop ajus tarea calității formării specialiștilor medicali din țară la standardele internaționale.

Reieșind din problematica lumii contemporane, Văideanu G., în lucrarea sa *Educația la frontiera dintre milenii* [1], elucidează noile tipuri de conținut, ce vin să imprime educației un caracter deschis, centrat pe cultivarea valorilor cultural-spirituale și menționează că acestea sunt: educația pentru pace, ecologie, pentru participare și democrație; educația demografică, educația pentru schimbare și dezvoltare, educația economică și casnică modernă, educația pentru o nouă ordine internațională, interculturală, pentru timpul liber și pentru deprinderile fundamentale ale omului.

Evaluarea situației reale a activității asistenților medicali în *promovarea sănătății populației* la nivel comunitar în Republica Moldova și implicarea specialiștilor medicali cu studii medii de specialitate în promovarea sănătății la nivel comunitar, reprezintă reforma de o importanță majoră care recunoaște oficial sănătatea drept o valoare primordială, fundament al bunăstării individului.

Strategiile de bază a dezvoltării sistemului primar de asistență medicală în RM, unde activitatea de *promovare a sănătății* este realizată în special de asistenții medicali, prevede:

- respectarea valorilor fundamentale în acordarea asistenței medicale populației;

- finanțarea stabilă și asigurarea asistenței medicale accesibile și echitabile;
- orientarea spre asistența primară, definind *sarcinile de prevenire și profilaxie a maladiilor și complicațiilor acestora* cu coordonarea efectivă a serviciilor primare, secundare și terțiale;
- acordarea asistenței medicale calificate prin utilizarea tehnologiilor moderne, având drept scop principal *ameliorarea sănătății populației* [2].

Este indiscutabil faptul că educația și medicina modernă vor deveni din ce în ce mai preventive, orientându-se spre o educație amplă, axată pe formarea unui mod sănătos de viață prin intermediul unui parteneriat durabil al asistenților medicali și alți parteneri: *grădinițele de copii și școlile (generația tânără), universitățile – tineretul studios, comunitatea civilă – membrii comunității*. Astfel, în educarea populației orientarea spre prevenire se va amplifica începând mult mai devreme, prin sfaturi oferite tinerilor soți pentru o procreare normală.

Racordarea *sistemului de formare profesională medicală continuă* al asistenților medicali la necesitățile actuale și de perspectivă ale sistemului de sănătate din țară compatibile cu cerințele europene, poate fi realizată prin fortificarea nivelului de competențe (cunoștințe, capacități, atitudini) a asistenților medicali în domeniul promovării sănătății. În acest context, optimizarea activității asistenților medicali în promovarea sănătății la nivel comunitar devine o necesitate stringentă. Iar elaborarea și valorificarea modelelor de promovare și educație în sănătate a modului sănătos la nivel comunitar ar fi o soluție în acest sens.

Problema expusă cercetării este determinată de divergența dintre importanța formării medicale continue prospective, pe de o parte, și absența unui model de formare continuă prospectivă a asistenților medicali axate pe educația pentru sănătate, pe de altă parte.

Scopul studiului: Elaborarea și aprobarea unui model de program experimental relevant în formarea continuă prospectivă a asistenților medicali axat pe educația pentru sănătate a populației în comunitate.

Obiectivele cercetării:

1. Analiza reperelor teoretice referitoare la formarea medicală continuă prospectivă.
2. Fundamentarea epistemologică a conceptului „educație pentru sănătate” și „educație pro-sănătate”.
3. Fundamentarea și elaborarea Modelului pedagogic de formare continuă prospectivă a asistenților medicali axat pe educația pentru sănătate.
4. Validarea experimentală a Modelului pedagogic de formare continuă prospectivă a asistenților medicali axat pe educația pentru sănătate.
5. Aprobarea și implementarea modelului de

program experimental în formarea continuă prospectivă a asistenților medicali axat pe educația pentru sănătate a populației în comunitate.

Metodologia cercetării se constituie din: 1. Metode teoretice: analiza, sinteza, compararea, generalizarea, sistematizarea conceptelor și fenomenelor pedagogice și medicale 2. Metode experimentale: experimentul pedagogic; 3. Metode empirice: observația, anchetarea, chestionarea. 4. Metode de interpretare a datelor: analiza și prelucrarea matematică și statistică a rezultatelor experimentale.

Rezultatele și discuții:

Educația prospectivă se referă la proiectarea, organizarea și structurarea demersurilor instructiv-formative în concordanță cu trasăturile definitorii ale societății viitorului. Termenul prospectiv, introdus de filosoful francez G.Berger [10] spre sfârșitul sec.XX, semnifică inițial o atitudine, caracterizată prin necesitatea de a lua decizii întemeiate, luându-se în considerare nu doar consecințele situației trecute sau exigențele situației prezente, ci și implicațiile acestor decizii în timp și în viitor. Primele încercări de planificare au apărut în perioada interbelică, fiind consolidate mai apoi în anii 1960, alături de procedurile statistice și financiare de control. În această ordine de idei, EP necesită a fi privită ca un fenomen multilateral, prin care învățământul trebuie să asimileze schimbarea, dar și să garanteze formarea capacităților de gestiune a schimbării pentru beneficiarii studiilor, inclusiv în domeniul formării medicale continuă. Asimilarea schimbării în sistemul de învățământ presupune preluarea direcțiilor de schimbare, dar și adecvarea conținutului curricular la conținutul și ritmurile schimbărilor în domeniul medicinei, fapt care poate fi realizat doar prin aplicarea invenției, inițiativei și inovației de către cadrele didactice.

După A.Huberman [11, cap.6] caracteristicile genotipice și fenotipice care împiedică schimbarea în învățământ sunt:

- *factorii exogeni* de rezistență, care împiedică pătrunderea schimbării în sistemul școlar (de ex., modul de viață conservator al subiecților beneficiari, birocrăția din sistemul de învățământ ș.a.);
- *factorii endogeni* de rezistență, care împiedică producerea schimbării din interior (de ex., demotivarea subiecților, nivelul scăzut al comunicării ș.a.);
- *factorii de limitare*, care constituie piedici în calea difuzării unor noi idei și a unor noi practici în întregul sistem școlar (de ex., lipsa schimbului de experiență sau a standardelor de calitate pentru implementarea schimbării).

Considerăm binevenit a elucida în continuare valențele educației prospective în realizarea schimbării și asigurarea calității.

Abordarea EP din perspectiva multidisciplinară – filosofică, socială, psihologică și pedagogică – ne permite să identificăm modul în care teoriile existente se manifestă la nivelul practicilor instituționale și cotidiene din sistemul educațional, fapt extrem de important pentru conceptualizarea EP. Conceptul de EP atât în procesul educațional, mai larg, cât și în cel universitar, în particular, desemnează un proces care poate fi abordat prin prisma mai multor perspective teoretice: filosofică, socială, psihologică și pedagogică.

Abordare filosofică prin care omenirea își dezvoltă capacitatea de a se raporta la zone tot mai extinse ale realității și ale existenței sale. Formarea și dezvoltarea personalității se bazează pe rolul activ al conștiinței umane, inclusiv al gândirii prospective, orientarea personalității spre sistemul de valori.

Abordarea socială analizează procesul educațional ca activitate care lasă amprente asupra comportamentului individului în viața socială. Educația este un mijloc de transfer de valori între societate și individ și asigură condiții favorabile pentru asimilarea acestor valori.

Abordarea psihologică se referă la dezvoltarea personalității din punct de vedere psihic, ca proces de modificare a structurilor intelectuale ale personalității.

Abordarea pedagogică ca proces de formare și dezvoltare a personalității studentului/cursantului, contextualizat în sistemul de învățământ analizează EP prin raportarea acestuia la cerințele curente și de perspectivă ale societății.

La începutul sec. XXI, în SUA apare conceptul de „școală a secolului 21” (școala de viitor). „Școala viitorului” presupune crearea unor condiții pedagogice necesare pentru punerea în aplicare a teoriei gândirii critice și introducerea, în acest scop, a modelelor educaționale inovatoare, inclusiv a celor orientate spre creativitate individuală. În general, în sistemele educaționale contemporane accentul se pune pe „stilul individual” al învățării. Se atestă și anumite tendințe la nivel național. Pentru a gândi și a acționa prospectiv, apare necesitatea de analiză a tendințelor de dezvoltare a societății și problematica educației, precum și relația dintre sistemul educațional și piața muncii din republică. Această analiză este determinată de necesitatea de a identifica strategiile de echilibrare a decalajului dintre ceea ce pregătește sistemul educațional și cerințele pieții muncii, precum și planificarea strategică în evitarea acestuia în viitor.

Potrivit experiențelor internaționale, în ultimele două decenii, majoritatea guvernelor elaborează strategii de dezvoltare durabilă, având menirea să determine vectorul dezvoltării perpetue pe plan ecologic, economic, politic și social. În anul 2000, Republica

Moldova a elaborat *Strategia Națională Pentru Dezvoltare Durabilă „Moldova XXI”*, prin care s-au elaborat recomandări concrete de dezvoltare a țării pentru perioada 2001-2020. Obiectivul principal stipulat în *Strategie...* este „bunăstarea, sănătatea și educația societății în corelație cu cerințele de conservare și regenerare a resurselor naturale, precum și cu garanțiile pentru generațiile viitoare.

În ceea ce privește *direcțiile strategice ale dezvoltării durabile în domeniul educației* este necesară normalizarea actualiei situații precare a învățământului obligatoriu în teritoriu. După gradul de importanță, garantarea reală a accesului egal la educație echivalează cu alegerea corectă a obiectivelor strategice de dezvoltare durabilă. În acest sens, *Legea învățământului* (art. 5. Obiectivele învățământului) și *Regulamentul cu privire la organizarea formării profesionale continue* propun facilitarea integrării sociale a persoanelor în concordanță cu aspirațiile lor profesionale și necesitățile pieții muncii.

Un aspect important în cadrul analizei conceptului de educație prospectivă îl prezintă evaluarea competențelor prospective. Evaluarea calitativă în învățământul modern este mereu ancorată în actualitate. Până nu demult, evaluarea acordă o mare atenție preciziei și măsurării rezultatelor, ca modalitate de asigurare a obiectivității și comparabilității. Analiza efectelor negative ale evaluării atât asupra curriculumului, cât și asupra activităților de predare-învățare, a generat un interes crescut pentru un nou mod „de a gândi”. Diversitatea funcțiilor pe care aceasta le exercită, precum predicția, reglarea sistemului, selecția și controlul, poziționează această etapă drept una de intermediere pentru preluarea unui nou ciclu al procesului educațional, stimulând cercetările întreprinse în direcția definirii mai riguroase a obiectivelor educaționale, astfel devenind etapă care asigură continuitatea procesului educațional.

Evaluarea anticipativă este evaluarea acțiunilor ce urmează a fi realizate și anticiparea consecințelor acestei acțiuni.

Procesul de evaluare a competenței prospective necesită a fi realizat la fiecare etapă de formare. Etapele de formare au fost considerate drept nivele de complexitate ale procesului educațional, nivele pe care le vom descrie în cele ce urmează:

- *Nivelul de cunoaștere* este nivelul care se concentrează pe receptare și memorare. Acest nivel pune bazele formării și dezvoltării individului. Cunoștințele obținute în procesul învățării se sprijină prioritar pe capacitățile de memorare. Beneficiarii educaționali rețin informațiile științifice și nu pătrund în esența problemei. Ei definesc unele noțiuni, fapte, legi și reproduc unele date. Este o învățare superficială, unde

rolul gândirii prospective cognitive rămâne minor. Este nivelul de formare a cunoștințelor fundamentale, bazate prioritar pe memorare și mai puțin pe mobilizarea sistemului de gândire.

- *Nivelul de aplicare* este nivelul care permite beneficiarului să aplice cunoștințele însușite, să recurgă la procesele cognitive, iar cu ajutorul gândirii să caute modalitatea de a opera cu cunoștințele, inițiind dezvoltarea capacităților mentale de analiză, sinteză, generalizare.

- *Nivelul de integrare* este nivelul creator ce dezvoltă procesele mentale de analiză prospectivă participativă și decizională, de sinteză, de generalizare și formează gândirea științifică prospectivă. Pentru formarea competențelor prospective se folosesc pe larg rezolvarea situațiilor-problemă reale personale, profesionale și sociale. Acest nivel integrează rezultatele nivelelor prezentate anterior. Este nivelul în care beneficiarul educațional operează singur cu cunoștințele interiorizate, personalizate, exteriorizând strategii în rezolvarea situațiilor semnificative, demonstrând performanțele individuale atinse în procesul de formare a competenței. Beneficiarul educațional își poate imagina și utiliza procesul de acțiune, poate elabora și realiza în practică proiecte de lucru.

Concluzii:

1. Procesul globalizării învățământului lansează noi provocări în educație și impune necesitatea ajustării valorilor tradiționale la cele globale, ceea ce determină schimbări în paradigma educațională.

2. Educația constituie un fenomen uman complex și unitar ce include mai multe dimensiuni, care interacționează, participând activ la formarea personalității individului.

3. *Educația prospectivă* reprezintă una din dimensiunile sectoriale ale activității de formare/dezvoltare a personalității pentru a face față cerințelor de viitor, proiectată și realizată pe baza *valorilor fundamentale umane*.

4. *Modelul pedagogic al EP*, ce reprezintă un concept pedagogic fundamental, de tip orientator, care direcționează toate aspectele actului educativ spre pregătirea beneficiarului educațional pentru viitor.

5. *Educația prospectivă* reprezintă o dimensiune educațională, care are drept scop formarea unei personalități capabilă să se adapteze situațiilor și cerințelor de mâine, în funcție de experiența trecută și în baza analizei situației prezente

Bibliografie

1. Văideanu G., Educația la frontiera dintre milenii, București: EDP, 1988. 318 p.
2. Bivol G., Ghid practic al medicului de familie, Cartier, Ediția 1, noiembrie, Chișinău, 2003.
3. Bajag M., Fondafan L., Frank K., Educație pentru Sănătate, Chișinău: Corpul Păcii SUA în Republica Moldova, 2001. 111 p.
4. Bursuc B., Educație pentru sănătate. Cluj-Napoca, 2005, p. 6-29.
5. Cuznețov L., Apostol Stanică L., Psihologia sănătății ca domeniu științific de fundamentare a conduitelor pro-sănătate în contextul educației pentru sănătate a liceenilor. Studia Universitatis, Seria Științe ale Educației, USM, 2009, nr.9 (29), p. 101-122.
6. Druguș L., Economica și Politica Sănătății. Managementul sănătății. Iași: Ed. Sedcom Libris, 2000. 220 p.
7. Frank K., Murphy R., Nisteanu E., Pentru un mod de viață mai sănătos. Chișinău: Corpul Păcii SUA în Republica Moldova, 2001. 298 p.
8. Galieta Minca D., Grigorie M., Sănătate Publică și Management Sanitar. Suport de curs destinat învățământului postuniversitar, Ediția a II-a. București: Carol Davila, 2004. 346 p.
9. Zepca V., ABC-ul Sănătății. Chișinău-Iași: Poirom, 2003. 58 p.
10. Berger G., Omul modern și educația sa. Psihologie și educație. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1973. 101 p.
11. Huberman A. Cum se produc schimbările în educație. În: Contribuție la studiul inovației. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1978. p. 5-25.

UNELE ASPECTE ÎN ELABORAREA MODELULUI SISTEMULUI NAȚIONAL AL EFICIENȚEI SERVICIILOR MEDICALE

**Mihail Palanciuc dr. în șt. med., conferențiar cercetător,
Serghei Poliudov dr. în șt. med., conferențiar universitar,
Spitalul Clinic Republican**

mihailpalanciuc@yahoo.com 069153216

Rezumat

În procesul de evaluare a calității serviciilor de sănătate se întâlnesc multe deficiențe ce țin mai ales de metodologie. Pentru toate tehnologiile medicale este necesară o selecție pe criteriul cost-eficienței. Elementul cheie pentru un sistem

de sănătate eficient este o investiție adecvată, corelată cu o folosire a resurselor financiare într-o modalitate cost-eficientă. Scopul cercetării este abordarea problemei complexității evaluării calității serviciilor de sănătate în strânsă legătură cu criteriul cost-eficienței și altor criterii care ne permit să identificăm un sistem al eficienței serviciilor de sănătate. Principalul obiectiv al cercetării a fost studierea indicatorilor necesari pentru elaborarea unui model al eficienței serviciilor medicale. Materialele studiate au fost datele din fișa pacienților tratați în staționar. Au fost clusterizați principalii indicatori precum sunt: utilizarea patului; rotația patului, numărul de pacienți tratați de un medic și alții (în total 17 la număr) care ne-au permis să elaborăm metodologia de calcul a cost-eficienței serviciilor medicale și să propunem un model al Sistemului Național al Eficienței Serviciilor Medicale.

Cuvinte-cheie: calitate, eficiență, cost-eficiență, model

Summary. Some development aspects of the National System of Health Services Efficiency Model

In assessing the quality of health services, we meet many shortcomings especially related to methodology. A cost-effective selection criteria is required for all medical technologies. The key to an effective health system is a suitable investment, coupled with the use of financial resources in a cost-effective way. The aim of the research is addressing the complexity of health services quality evaluation in close connection with cost-effectiveness and other criteria, which allow us to identify a system efficiency of health services. The main objective of the research was to study the main indexes for developing an efficiency healthcare model. The materials studied were the data from patients treated in hospitals. Key indexes were clustered, such as: hospital spots used; rotation of beds; number of patients treated by a doctor etc. (a total of 17 indexes). This calculus allowed us to develop the methodology for calculating the cost-effectiveness of health services and propose a National System of Health Services Efficiency Model.

Key words: quality, efficiency, cost-effectiveness, model

Резюме. Некоторые аспекты в разработке модели Национальной системы эффективности медицинских услуг

При оценке качества медицинских услуг встречаются много недостатков, особенно связанные с методологией. Для всех медицинских технологий необходимы экономичные критерии отбора. Ключ к эффективной системе здравоохранения является подходящей инвестиции, в сочетании с использованием финансовых ресурсов эффективным образом. Целью исследования является интегральное решение сложных критериев оценки качества медицинских услуг тесно связанные с другими критериями, которые позволяют нам определить эффективность системы медицинского обслуживания. Основная цель исследования заключалась в изучении показателей, необходимых для разработки модели эффективности здравоохранения. Материалы исследования служили данные от пациентов которые проходили лечение в больнице. Были ранжированы ключевые показатели, такие как: использование койки; оборот койки, число вылеченных пациентов у врача и другие (всего 17 показателей), что позволило нам разработать методику расчета экономической эффективности медицинских услуг и предложить модель национальной системы эффективности здравоохранения.

Ключевые слова: качество, эффективность, экономическая эффективность, модель

Succesul unei instituții medicale depinde în mare măsură de implementarea și menținerea unui sistem de management al calității, care are drept scop îmbunătățirea continuă a performanței și este axat la necesitățile tuturor actorilor participanți în acest sistem. Actualmente în procesul de evaluare a calității serviciilor de sănătate se întâlnesc multe deficiențe ce țin mai ales de metodologie. Totodată trebuie de menționat că este imposibil de-a propune un sistem de sănătate care ar putea furniza tuturor, din resurse publice, toate tehnologiile medicale, astfel încât este necesară o selecție a acestora pe criteriul cost-eficienței. Elementul cheie pentru un sistem de sănătate eficient este o investiție adecvată, corelată cu o folosire a resurselor financiare într-o modalitate cost-eficientă. Dacă ne propunem să asigurăm accesul universal și echitatea în sănătate, în finanțarea sănătății și în utilizarea serviciilor medicale la bază trebuie să fie aplicată cost-eficiența.

În acest studiu ne-am pus ca scop să abordăm problema complexității evaluării calității serviciilor de sănătate în strânsă legătură cu criteriul cost-eficienței și altor criterii care ne permit să identificăm un sistem al eficienței serviciilor de sănătate.

Principalul obiectiv al cercetării a fost studierea indicatorilor necesari pentru elaborarea unui model al eficienței serviciilor medicale.

Material și metode

În cercetare au fost folosite așa metode ca metoda statistică, economice, expertiză, comparație și altele, care ne-au permis atingerea obiectivelor propuse. Au fost examinate metodologiile savanților de peste hotare precum și celor autohtoni pentru a fi folosite la elaborarea modelului Sistemului Național al Eficienței Serviciilor Medicale. Drept material de studiu au servit indicatorii de structură, proces și rezultat din fișele bolnavilor externați din unele secții ale Spitalului Clinic Republican (numărul de complicații la

un pacient, numărul de pacienți externați cu însănătoșire raportați la un medic și o asistentă, numărul de pacienți externați cu ameliorare raportați la un medic și o asistentă, numărul de pacienți externați fără schimbări raportați la un medic și o asistentă, numărul de pacienți externați cu agravare raportați la un medic și o asistentă și numărul de pacienți decedați).

Calitatea serviciilor este unul din aspectele principale a cercetării și reprezintă un fenomen global, legat în mod direct de aspectele cotidiene ale vieții umane iar lipsa calitatea afectează întreaga populație prin multiplele sale consecințe. Clasicii, care au impulsionat dezvoltarea fenomenului de calitate și implementarea sistemelor de calitate au fost W. Edwards Deming, Joseph M. Juran, Armand Vallin Feigenbaum, Kaoru Ishikawa, Philip Crosby și A. Donabedian, urmați de-o pleiadă de specialiști în domeniul calității din toată lumea au perceput acest fenomen, după cum urmează în lucrările în care se analizează acest fenomen [5,6].

Analiza metodelor existente ne-au permis să determinăm principalele componente ale cost-eficienței serviciilor de sănătate care poate fi prezentată ca rezultatul calității, productivității, și costului tratamentului pacientului. Este important de menționat că toate rezultatele menționate trebuie să fie cuantificate (evaluate ca număr). Nivelul indicatorilor supuși analizei este convențional (nu real) și a fost folosiți pentru testarea metodei.

1. Productivitatea

Productivitatea activității personalului medical în spital este caracterizat prin următorii 5 indicatori supuși cuantificării: 1 Utilizarea patului; 2. Rotația patului; 3. Durata medie de spitalizare; 4. Numărul de pacienți tratați de un medic; 5. Numărul de pacienți tratați la o asistenta medicală.

Algoritmul calculării Indexului de Productivitate urmează să se facă începând cu clasificarea indicatorilor în două clastere:

Cluster nr.1. Indicatori pozitivi de Productivitate;

Cluster nr. 2. Indicatori negativi de Productivitate.

Indicatorul pozitiv de Productivitate este acel indicator care sporește (mărește) nivelul productivității. Drept exemplu, „Utilizarea patului”, cu cât mai mare este acest indicator cu atât mai mare este Productivitatea muncii în secția dată. Prin urmare indicatorul „Utilizarea patului” reprezintă un indicator pozitiv.

Indicatorul negativ este indicatorul care reduce nivelul de productivitate. Drept exemplu, cu cât este mai mare durata de spitalizare cu atât este mai mică productivitatea. Prin urmare indicatorul „Durata de spitalizare” este indicator negativ.

Tabelul 1

Clasterizarea Indicatorilor de Productivitate

Nr. d/o	Cluster	Indicatori
1	Pozitiv:	1. Utilizarea patului. 2. Rotația patului. 3. Numărul de pacienți tratați de un medic. 4. Numărul de pacienți tratați la o asistenta medicală.
2	Negativ:	5. Durata de spitalizare.

2. Calitatea

Calitatea ca rezultat al tratamentului este cuantificat prin intermediul a șapte indicatori: 1- numărul de complicații la un pacient; 2- numărul de pacienți externați cu însănătoșire raportați la un medic și o asistentă; 3- numărul de pacienți externați cu ameliorare raportați la un medic și o asistentă; 4- numărul de pacienți externați fără schimbări raportați la un medic și o asistentă; 5- numărul de pacienți externați cu agravare raportați la un medic și o asistentă; 6- numărul de pacienți decedați și 7- aprecierea închisă a calității de tratament din partea pacientului.

Limitele de apreciere a calității serviciilor medicale pe perioada tratamentului din partea pacientului include: „gradul minimal a calității - “1”. Gradul maximal a calității - “100”.

Rezultatele clasterizării indicatorilor de calitate al tratamentului sunt prezentate în tab. 2.

Tabelul 2

Clasterizarea Indicatorilor de Calitate

Nr. d/o	Cluster	Indicatori
1	Pozitiv:	6. numărul de pacienți externați cu însănătoșire raportați la un medic și o asistentă; 7. numărul de pacienți externați cu ameliorare raportați la un medic și o asistentă; 8. aprecierea închisă a calității de tratament din partea pacientului.
2	Negativ:	9. numărul de complicații la un pacient; 10. Numărul de pacienți externați cu agravare raportați la un medic și o asistentă; 11. Numărul de pacienți externați fără schimbări raportați la un medic și o asistentă; 12. Numărul de pacienți decedați raportați la un medic și o asistentă.

Din cei șapte indicatori de calitate al tratamentului s-a dovedit că 3 sunt pozitivi și 4 negativi.

3. Costul.

Mărimea costului diferă de la caz la caz și depinde de câteva variabile de care în mare măsură depinde și eficiența. Cu cât sunt mai mari cheltuielile financiare la

serviciile de sănătate, cu atât este mai mic nivelul eficienței economice a tratamentului. Bazându-ne pe postulatul că „eficiența economică este maximală atunci când cheltuielile sunt minimale”, noi am constatat că rezultatul tratamentului va fi mai mare atunci când:

- costul unei ore de muncă a medicului va fi mai mic;
- costul unei ore de muncă a asistentei medicale va fi mai mic;
- costul mediu al unei ore de muncă a personalului auxiliar va fi mai mic;
- costul medicamentelor administrate unui pacient tratat va fi mai mic;
- costul unei zile de spitalizare a pacientului va fi mai mic.

Este important că costul cheltuielilor financiare în diferite secții clinice a unui spital să fie comparabile între ele deoarece activează în același regim de muncă. Comparația trebuie de făcut minimum în perioada de o lună.

În procesul de evaluare și elaborare a metodologiei noi n-am găsit indicatori pozitivi la acest capitol. Toți cei cinci indicatori de Cost sunt clasificați ca indicatori negativi (tab. 3).

Tabelul 3

Clasterizarea indicatorilor de cost

Nr. d/o	Claster	Indicatori
1	Pozitiv:	“ – “ nu sunt indicatorii
2	Negativ:	13. Costul a unei ore de muncă Medicului 14. Costul a unei ore de muncă Asistentei Medicale 15. Costul a unei ore de Muncă Personalului Auxiliar 16. Costul Medicamentelor consumate al Pacientului tratat 17. Costul unei zi de spitalizare a Pacientului

4. Tehnologia de calcul a Cost-Eficienței.

Pentru determinarea Cost – Eficienței a tratamentului noi ne-am propus calcularea așa-numitului „Index integral”, care include:

1. Index de Calitate.
2. Index de Productivitate.
3. Index de Cost.

Trebuie de menționat că clasterizarea indicatorilor la parametrii „pozitivi” și „negativi” se face cu aplicativ. Prin metode matematice calcularea indicatorilor pozitivi și negativi se realizează în mod diferit conform metodologiei [4].

Ca exemplu, prezentăm calcularea Indexului de Productivitate pentru indicatorii „pozitivi” și „negativi”.

Pentru indicatorii pozitivi se utilizează algoritmul din 4 pași:

Pasul 1. „Etalon” de Productivitate;

Pasul 2. Calcularea nivelului de „pierderi” pentru fiecare indicator;

Pasul 3. Calcularea nivelului de „pierderi” medii pentru fiecare secție clinică;

Pasul 4. Calcularea Indexului de Productivitate.

În tabela 4 este prezentat algoritmul de calculare a Indexului de Productivitate prin indicatorul pozitiv „Utilizarea Patului”. În exemplu dat sunt folosite date condiționale (nu sunt reale).

Tabelul 4

Utilizarea patului

Nr. d/o	Secție	Zile
1	Chirurgie generală	29,7
2	Chirurgie vasculară	26,1
3	Chirurgie septică	24,8

Pasul 1. „Etalon” de Productivitate

„Etalonul” de Productivitate este Utilizarea Patului cu gradul maximal. Gradul maximal este “100”. Gradul minimal este “1”. Gradul de la “1” până la “100” reiese din calcularea „pierderilor”.

Pasul 2. Calcularea nivelului de “pierderi” pentru indicatori pozitivi.

Pentru indicatori pozitivi calcularea „pierderi” se realizează prin formula /1/, descrisă în sursa folosită anterior [4].

$$P_i = \frac{\text{MAX} - X_i}{\text{MAX} - \text{MIN}} / 1 /$$

unde:

MAX – valoarea maximală a utilizării patului.

În cele trei secții clinice menționate în tabelul 4 se arată că utilizarea maximală a patului este de 29,7 zile (secția Chirurgie generală), deci MAX = 29,7 zile.

MIN – valoarea minimală a utilizării patului.

În tabelul 4 se arată că în cele 3 secții clinice valoarea MIN = 24,8 zile (secția Chirurgie septică).

X_i – valoarea utilizării patului în secția “i” (de exemplu secția Chirurgia Generală $X_1 = 29,7$ zile).

Calcularea nivelului de „pierderi” pentru indicatorul utilizarea patului este prezintă în tab. 5.

Tabelul 5

Nivelul de „pierderi” a utilizării patului (indicator pozitiv)

Nr. d/o	Secție Clinică	Zile	„Pierderi”
1	Chirurgie generală	29,7	0,00
2	Chirurgie vasculară	26,1	0,68
3	Chirurgie septică	24,8	1,00

Tabelul 6

Nivelul de „pierderi” medii în 3 secții clinice

Nr. d/o	Secția	„Pierderi”				Pierderi medii
		Utilizarea patului	Rotația patului	Număr pacienți tratați la un medic	Număr pacienți tratați la o asistentă medicală	
1	Chirurgie generală	0,00	0,27	1,00	0,58	0,46 - min
2	Chirurgie vasculară	0,68	1,00	0,34	0,00	0,51
3	Chirurgie septică	1,00	0,76	0,98	1,00	0,94 – max

Din tab. 5 rezultă, că „pierderi” minimale ($P_{\min} = “0,00”$) au fost obținute la secția Chirurgie generală cu utilizarea patului de 29,7 zile. În secția Chirurgie septică cu utilizarea patului de 24,8 zile nivelul „pierderi” au fost maximale ($P_{\max} = “1,00”$). Este vădit, că cu cât este mai mare nivelul de „pierderi”, cu atât este mai mic Indexul de Productivitate.

Pasul 3. Calcularea nivelului de „pierderi” medii în fiecare secția clinică.

Rezultatele nivelului de „pierderi” medii sunt prezentaet în tab. 6.

Rezultatele din tab. 6 arată că „pierderi” maximele medii au fost obținute în secția Chirurgie septică (“0,94”). În secția Chirurgie generală au fost înregistrate „pierderi” minimale medii (0,46).

Pasul 4. Calcularea Indexului de Productivitate.

Indexul de Productivitate se calculează după formulă / 2 /.

$$I_{\text{Productivitate}} = (1 - P_{\text{Pierderi medii}}) * 100 / 2 /$$

unde:

$I_{\text{Productivitate}}$ – index de productivitate

$P_{\text{(Pierderi medii)}}$ – valoarea pierderi medii (tab. 6)

Rezultatele calculării Indexului de Productivitate sunt prezentate în tab. 7.

Tabelul 7

Index de Productivitate din indicatorii pozitivi

Nr. d/o	Secție Clinică	„Pierderea medie”	Index de Productivitate
1	Chirurgie generală	0,46	$(1 - 0,46) * 100 = 54\% - \text{max}$
2	Chirurgie vasculară	0,51	49%
3	Chirurgie septică	0,94	6% - min

Rezultatele calculării au arătat că secția Chirurgie generală a obținut Index de Productivitate egal cu 54% din 100% (locul 1). Pe locul doi după productivitate s-a plasat secția Chirurgie vasculară care înscrie 49%. Secției Chirurgie septică îi revine locul trei cu o productivitate de 6%.

Pasul 2. Calcularea nivelului de „pierderi” pentru indicatori negativi.

Din toți indicatori de productivitate este și un indicator „negativ” - „Durata medie de spitalizare”.

Pentru calcularea acestui indicator noi am folosit formula /3 /.

$$P_i = \frac{\text{MIN} - X_i}{\text{MIN} - \text{MAX}} / 3 /$$

unde:

MIN – valoarea minimală a duratei de spitalizare a pacienților din 3 secții chirurgicale.

MAX – valoarea maximală a duratei de spitalizare a pacienților din 3 secții chirurgicale.

X_i – valoarea utilizării patului în secția “i”.

Rezultatele duratei medii de spitalizare sunt prezentate în tab.8 și demonstrează că „pierderi” maximele au fost obținute în secția Chirurgie septică (“1,00”). În secția Chirurgie vasculară „pierderi” minimale au constituit (0,00).

Tabelul 8

Nivelul de „pierderi” a duratei de spitalizare (indicator negativ)

Nr. d/o	Secție Clinică	Durata medie de Spitalizare. Zile	„Pierderi”
1	Chirurgie generală	7,3	0,33
2	Chirurgie vasculară	6,9	0,00
3	Chirurgie septică	8,1	1,00

După obținerea nivelului de „pierderi” a fost calculat Indexul de productivitate (tab. 9).

Tabelul 9

Index de Productivitate din indicatori negativi

Nr. d/o	Secție	„Pierderi”	Index de Productivitate
1	Chirurgie generală	0,33	$(1 - 0,33) * 100 = 67\%$
2	Chirurgie vasculară	0,00	100% - max
3	Chirurgie septică	1,00	0% - min

Din tab. 9 se vede că după indicatorul „negativ” durata medie de spitalizare în secția Chirurgie vasculară s-a obținut Indexul de Productivitate maximal (100%). Pe locul doi, după productivitate, secția Chirurgie generală care a înregistrat 67%. Secția Chirurgie septică s-a plasat pe locul trei cu productivitatea de 0%.

Indexul de Productivitate revine din valoarea medie a sumei indicatorilor pozitivi și negativi (tab. 10).

Din tab. 10 noi vedem că secția Chirurgie Vasculară a obținut Indexul de Productivitate maximal (74,5%). Secția Chirurgie Generală a ocupat locul 2

cu Index de Productivitate egal cu 60,5%. Indexul de Productivitate minimal a fost în secția Chirurgie septică (3,0%).

Index de Cost-Eficiență și Rank Secției Chirurgicale.

Algoritmul descris mai sus a fost utilizat pentru calcularea Indexului de Calitate și Indexului de Cost. Trei valori de Indice (Productivitate, Calitate, Cost) a permis calcularea Indexului de Cost-Eficiență (tab. 11).

Rezultatele cercetării au arătat că folosind indicatori selectați (17 indicatori) putem determina Indexul Cost-Eficienței, care include următoarele:

Tabelul 10

Index de Productivitate „pozitivi” și „negativi”

Nr. d/o	Secție Clinică	Index de Productivitate indicatorilor		Index de Productivitate Medie
		„pozitivi”	„negativi”	
1	Chirurgie generală	54%	67%	60,5%
2	Chirurgie vasculară	49%	100%	74,5%
3	Chirurgie septică	6%	0%	3,0%

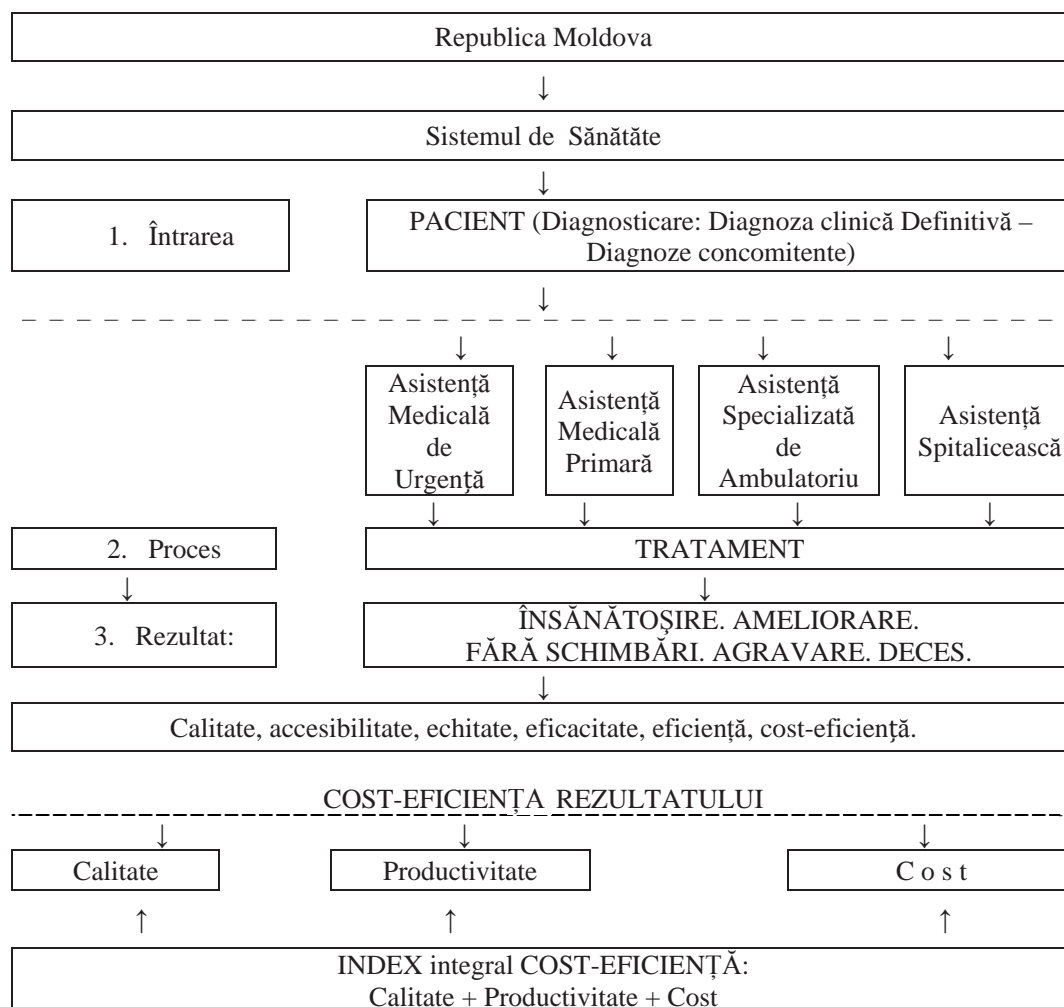


Fig. 1. Modelul Sistemului Național al Eficienței Serviciilor Medicale

Tabelul 11

Index de Cost-Eficiență în 3 secții clinice

Nr. d/o	Secție Clinică	Index de			Index de Cost-Eficiență	R a n k
		calitate	productivitate	cost		
1	Chirurgie generală	57,8%	60,5%	64,1%	60,8%	II
2	Chirurgie vasculară	57,6%	74,5%	77,3%	69,8%	I
3	Chirurgie septică	54,9%	3,0%	58,2%	38,7%	III

- secția Chirurgie vasculară 69,8% (rang I),
- secția Chirurgie generală 60,8% (rang II),
- secția Chirurgie septică 38,7% (rang III).

Folosind această metodologie la analiza integrală a sistemului de sănătate cu cercetarea nemijlocită a tuturor componentelor de asistență medicală (Asistență medicală de urgență, Asistență medicală primară, Asistență specializată de ambulatoriu și Asistența spitalicească) în raport cu indicatorii de structură, proces și rezultat și randomizarea rezultatelor menționate putem propune un model al Sistemului Național al Eficienței Serviciilor Medicale figura 1.

Concluzii:

1. Este prezentat modelul de cost-eficiență serviciilor medicale la nivel național.
2. Este efectuată clasterizarea indicatorilor la 2 clase: parametrii „pozitivi” și „negativi”.
3. Este prezentat algoritmul de calculare a Indexului de Productivitate, de Calitate și de Cost.
4. Sunt descrise rezultatele de proiectare a Indexului de Cost-Eficiență în 3 secții chirurgicale.
5. Este propus Modelul Sistemului Național al Eficienței Serviciilor Medicale.

Recomandări:

Pentru implementarea modelului de cost-eficiență este necesar de-a:

- selecta criteriile de calitate, productivitate și cost pentru Asistență medicală primară, Asistență specia-

lizată, Asistență de ambulator și Asistență medicală de urgență.

- elabora Softul pentru calcularea automatizată a Indexului de Cost-Eficiență
- aproba Softul la Spitalul pilot.

Bibliografie

1. T. Tan-Torres Edejer, R. Baltussen, T. Adam, R. Hutubessy, A. Acarya, D.B. Evans, C.J.L. Murray: Making Choices in Health: WHO guide to Cost-Effectiveness Analysis / edited by T. Tan-Torres Edejer. WHO, 2003, 318 pages.
2. Sube Banerjee, Raphael Wittenberg: Clinical and Cost Effectiveness of Services for Early Diagnosis and Intervention in Dementia. International Journal of Geriatric Psychiatry (2009). Published online in Wiley Interscience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/gps.2191. 7 pages
3. Linda Pickard: The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Support and Services for Informal Carers of Older People. www.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/outline-04[1].pdf. 2004. 6 pages.
4. Serghei Poliudov, Corina Moraru: Aprecierea Calității Serviciilor Primare și Remunerarea Medicului de Familie. Indicații metodice / Poliudov S., Moraru C. Chișinău, 2001. – P. 7-9.
5. Ețco, Constantin: Management în sistemul de sănătate/Constantin Ețco.-Ch.: Epigraf SRL., 2006-864 p.
6. Palanciuc Mihail: Managementul calității serviciilor de sănătate/ Mihail Palanciuc.-Ch.: (Î.S.F.E.-P. „Tipografia Centrală), 2019-196 p.

REZULTATE DE EXPERIMENT A MODELULUI PEDAGOGIC ÎN EDUCAȚIA PENTRU SĂNĂTATE A ASISTENȚILOR MEDICALI

Angela Baronca, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În această lucrare se descrie rezultatele de experiment a modelului pedagogic care are ca scop instruirea continuă a asistenților medicali în formarea unui mod de viață sănătos a populației la nivel comunitar. Rezultatele experimentului modelului pedagogic include: analiza tematică a instruirii modulului modulului de viață sănătos, determinarea nivelului de competență în baza testării aprecierea nivelului de cunoștințe în educația continuă a asistenților medicali.

Summary. The experiment results of the pedagogical model in the health education of the medical assistants

In this scientific paper there are described the experiment results of the pedagogical model in the health education

of the medical assistants whose purpose was the validation of the health education focused on the formation of prospective competencies of the health promotion by the medical assistants at the community level. The experiment results of the pedagogical model include: the analysis of the thematic refinement module, education for health, the determination of the prospective competencies level in the domain of the health education, the experimental intervention for refinement, the medical assistance in internal diseases, the establishment of the formation level of the prospective competencies on the basis of the final test.

Key words: experiment, module, education, validation, formation, competences, determination, prospective

Резюме. Результаты эксперимента педагогического модели образования здорового образа жизни, медицинских сестер

В этой научной статье описаны результаты эксперимента педагогического модели целью внедрения перспективного непрерывное формирование в системе образования медицинских сестер здорового образа жизни населению на общинном уровне. Результаты эксперимента педагогического модели включают в себя: анализ модели тематического образования здорового образа жизни, определение перспективных уровень компетенций в области здравоохранения, вмешательство экспериментальное для совершенствования образования утверждение на базе тестирования, уровни компетенций перспективных образования медицинских сестер.

Ключевые слова: эксперимент, модуль, образования, проверки, формирование, компетенция, определению перспективных

Actualitatea problemei

Procesul globalizării lansează *noi provocări* educației, și impune necesitatea ajustării valorilor tradiționale la cele globale, ceea ce determină schimbări în paradigma educațională.

Schimbările în paradigmele politice, sociale, economice, solicită și ajustarea paradigmei educaționale, accentul fiind pus pe acțiune și participare.

Într-o societate economică bazată pe cunoaștere, investiția în proprietatea intelectuală și în capitalul uman sunt esențiale. De aici și necesitatea particularizării unei dimensiuni specifice a procesului de formare a personalității, denumită *educația prospectivă* (EP), devine cu deosebire importantă. Restructurarea sistemului de formare continuă a asistenților medicali reprezintă un obiectiv strategic pentru dezvoltarea sistemului de sănătate din Republica Moldova. Determinarea unor modalități de stabilizare și dezvoltare a sistemului național de ocrotire a sănătății impun o analiză riguroasă a tendințelor mondiale, a *practicilor educaționale prospective*, ca factor determinant pentru dezvoltarea societății, precum și a situației actuale în sistemul sănătății. Dezideratul nominalizat este axat pe formarea de către specialiștii medicali cu studii medii de specialitate a unei culturi sanitare la toate grupurile sociale, precum și pe *elaborarea, valorificarea strategiilor și mijloacelor educative* adecvate formării unui comportament sănătos/mod sănătos de viață.

Problema cercetării este determinată de divergența dintre importanța formării medicale continue prospective, pe de o parte, și absența unui model de formare continuă prospectivă a asistenților medicali axate pe educația pentru sănătate, pe de altă parte.

Scopul experimentului: Experimentul pedagogic

a avut drept scop validarea Educației pentru sănătate centrată pe formarea competențelor prospective de promovare a sănătății de către asistenții medicali la nivel comunitar.

Obiectivele experimentului:

- analiza modulului de perfecționare tematică Educație pentru sănătate;
- diagnosticarea nivelului de competențe prospective în domeniul educației pentru sănătate la eșantionul implicat în experiment;
- intervenția experimentală prin intermediul modulului de perfecționare Asistența medicală în boli interne (demers disciplinar) și a modulului de perfecționare tematică Educație pentru sănătate (demers infuzional);
- stabilirea, în baza testării finale, a nivelului de formare a competențelor prospective (în grupul experimental și în grupul de control).

Metode și tehnici de investigație:

Studiul s-a realizat în cadrul Departamentului de Formare Medicală Continuă cu Studii Medii a Specialiștilor Medicali și Farmaciști.

Pentru demonstrarea funcționalității modelului proiectat de noi s-au parcurs trei etape:

Pentru realizarea demersului investigativ s-au utilizat următoarele metode:

- ❖ *analiza documentelor oficiale* (Legea Învățământului, Politica Națională de Sănătate 2007-2012, Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 și curricula disciplinară);
- ❖ *chestionarul „Evaluarea aspectelor dimensiunii prospective”* pentru cursanți;
- ❖ *chestionarul „Evaluarea nivelului de formare a competențelor prospective”* după demersul autonom pentru cursanți.

În perioada 2009-2010, prin intermediul experimentului formativ, în care au fost implicați cursanții de la *specialitatea Medicină generală, calificarea Asistent medical*, ne-am axat pe formarea competențelor specifice în educația pentru sănătate din cadrul disciplinei Asistența medicală în boli interne, iar în perioada 2010-2011 am realizat experimentul formativ cu cursanții de la specialitatea Medicina generală, axat pe educația pentru sănătate centrată pe formarea competențelor prospective de promovare a sănătății de către asistenții medicali la nivel comunitar.

Metodologia de formare a competențelor prospective a respectat principiile și strategiile de formare ale acestora, prevăzute de EP, iar drept suport au servit etapele de formare a competențelor prospective la asistenții medicali.

Pentru o evaluare corectă a competențelor prospective a fost analizată curricula disciplinară, evidențiind nivelul de proiectare a dimensiunii prospective și evaluarea nivelului de realizare a competențelor prospective (anticipare, planificare și direcționare) de către cadrele didactice în procesul educațional.

Rezultate și discuții

În viziunea noastră, *Educația prospectivă* reprezintă una din dimensiunile sectoriale ale activității de formare/dezvoltare a personalității pentru a face față cerințelor de viitor, proiectată și realizată pe baza *valorilor fundamentale umane*.

Modelul pedagogic al EP, ce reprezintă un concept pedagogic fundamental, de tip orientator, care direcționează toate aspectele actului educativ spre pregătirea beneficiarului educațional pentru viitor.

În structura *Modelului pedagogic al FCP* sunt incluse:

- *fundamente teoretice* – partea I a modelului, reprezentată prin: 1) caracteristicile EP; 2) funcțiile EP și 3) principiile EP;
- *fundamente praxiologice* – partea II a modelului axat pe curriculum.

Modelul pedagogic al FCP reprezintă o construcție teoretico-praxiologică necesară pentru realizarea cu succes a procesului de instruire și educare în conformitate cu aspirațiile, competențele și posibilitățile cadrului didactic, cu cele ale educabililor, dar și cu necesitățile sociale. La elaborarea *Modelului pedagogic al FCP* s-a ținut cont de specificul influenței schimbărilor globale asupra societății și de cerințele actuale ale angajatorilor.

La *nivel de obiective* a fost realizată o amplă analiză a modulului de perfecționare *Asistența medicală în boli interne* și modulului de perfecționare tematică *Educație pentru sănătate*, corelându-se obiectivele generale cu cele de referință. În acest mod am urmărit să evidențiem în ce măsură este prezentă în curricula de formare continuă dimensiunea prospectivă: *anticipare, planificare și direcționare în domeniul educației pentru sănătate*. Analiza documentelor atestă următoarele:

- *la modulul de perfecționare Asistența medicală în boli interne* au fost identificate obiective de nivelul I (cunoaștere) – 2, de nivelul II (aplicare) – 3 și de nivelul III (integrare) – 1.

- *la modulul de perfecționare tematică Educație pentru sănătate* din cele 11 obiective specificate, 6 – nivelul I, 3 – nivelul II și 2 – nivelul III, fiind identificate 4 obiective referitoare la *proiectare*.

Din **Fig. 1** se observă că 33,33% sunt obiective de nivelul I; 50,00% de nivelul II (dintre care 33,33% au o orientare prospectivă – să planifice, să elaboreze, să proiecteze etc.) și 16,66% de nivelul III.

Analizând proiectarea finalităților prospective (anticipare, planificare și direcționare) în modulul de perfecționare tematică **Educație pentru sănătate** la nivel de obiective evidențiem următoarele rezultate (**Fig. 2**).

Din **Fig. 2** se observă că 54,54% sunt obiective de nivelul I; 27,27% de nivelul II (dintre care 33,33% au o orientare prospectivă – să planifice, să elaboreze,

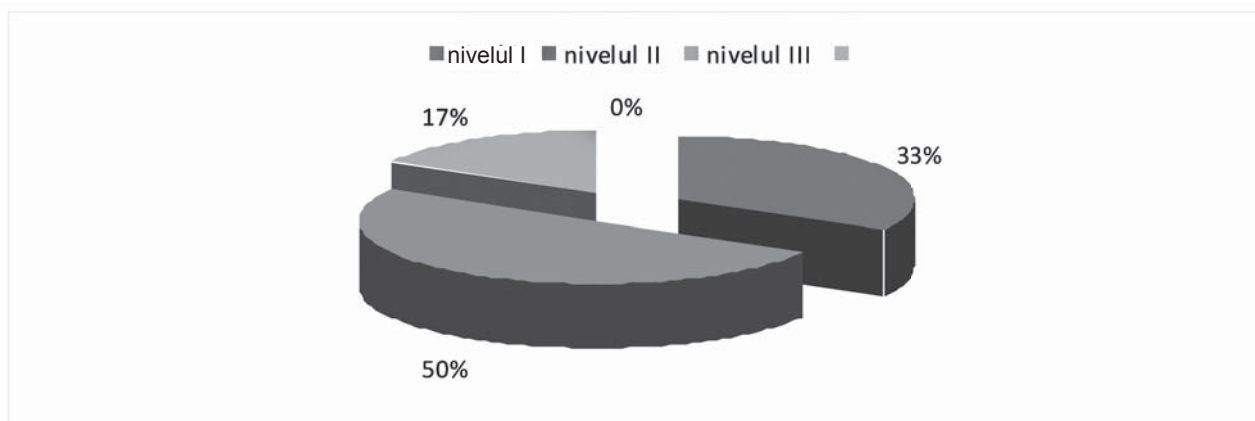


Fig. 1. Evidențierea aspectului prospectiv în modulul de perfecționare „ASISTENȚA MEDICALĂ ÎN BOLI INTERNE”

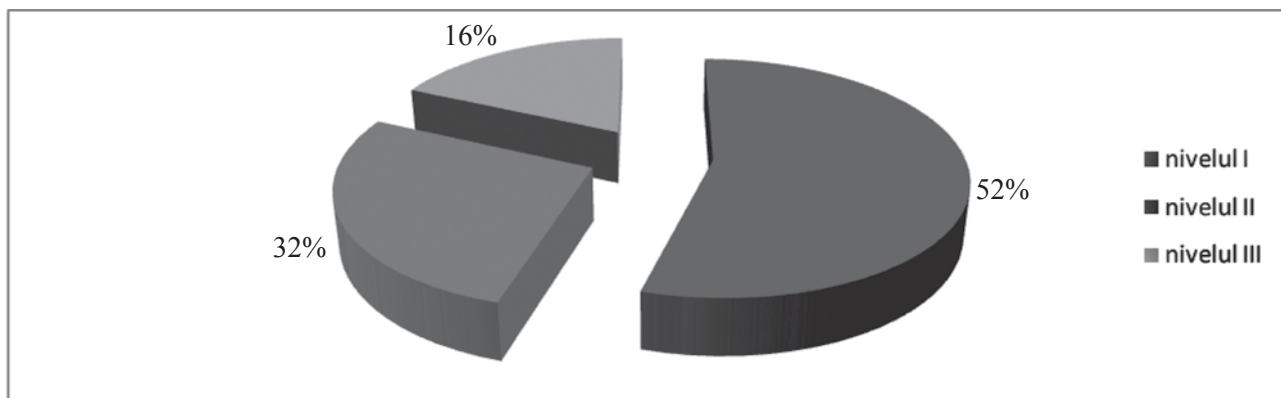


Fig. 2. Evidențierea proiectării finalităților prospective în modulul de perfecționare „Educație pentru sănătate”

să proiecteze etc.) și 18,618% de nivelul III; dintre toate obiectivele 36,36% au o orientare prospectivă – să planifice, să elaboreze, să proiecteze etc.). Datele prezentate în diagramă atestă o tendință pozitivă.

a. Determinarea nivelului de formare a competențelor prospective (demers disciplinar)

Înainte de realizarea experimentului pedagogic propriu-zis am determinat nivelul de formare a competențelor prospective la grupul-țintă (calificarea Asistent medical - 75 cursanți) și grupul de control (calificarea Moașe - 75 cursanți). În acest scop am utilizat „Matricea de evaluare” și chestionarul „Evaluarea aspectelor dimensiunii prospective” administrat la etapa de constatare. Chestionarul s-a axat pe trei dimensiuni: *competența de anticipare, de planificare și competența de direcționare în educația pentru sănătate la nivel de comunitate*. Ca urmare s-a constatat că ambele grupuri de respondenți au oferit răspunsuri incomplete sau non-răspunsuri. În cele ce urmează prezentăm câteva exemple de itemi și răspunsurile colectate prin acest chestionar.

1. Anticipați schimbările ce pot să apară în comunitate în urma educației pentru sănătate. Exemplificați.

Eșantionul din grupul-țintă și grupul de control au afirmat următoarele:

- familiarizarea membrilor comunității despre necesitatea alimentației sănătoase,
- cunoștințe în efectele negative ale abuzului de alcool asupra organismului,

- posibilitatea de poluare al mediului inconjurător cu deșeuri,
- influența negativă asupra organismului a apei poluate etc.

2. Care sunt riscurile de sănătate în funcție de factorii nocivi?

Respondenții de la calificarea Asistent medical au susținut în majoritate că:

- *modificarea funcției sistemelor respirator și digestiv,*
- *dereglarea funcției sistemului uroexcretor,*
- *persoana umană devine ineficientă în prevenirea unor maladii.*

Cursanții de la calificarea Moașe au menționat că:

- *întotdeauna vor fi efecte negative asupra dezvoltării fătului,*
- *rolul factorilor mediului asupra dezvoltării organismului feteițelor,*
- *existența multor schimbări și a multor probleme va necesita soluționarea problemelor din mai multe perspective.*

Răspunsurile date confirmă faptul că subiecții oarecum intuitiv anticipă atât schimbările din domeniul profesional/medical, cât și riscurile acestor schimbări pentru viitor. Rezultatele obținute ne-au permis să selectăm grupul de studenți care va fi implicat în experimentul formativ după demersul autonomiei și cel care va fi implicat după demersul infuzional.

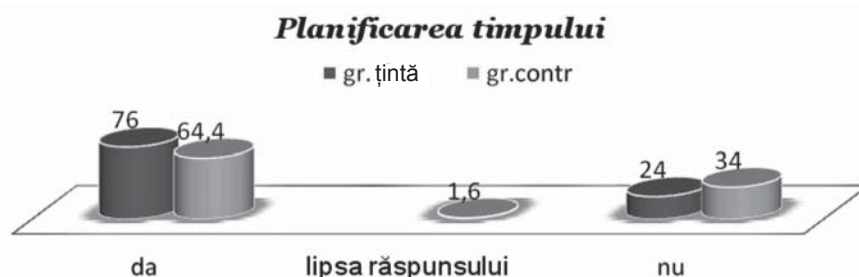


Fig. 3. Planificarea timpului (pretest)

3. Obișnuiți să planificați timpul în realizarea activităților de promovare a sănătății în rândurile populației din comunitatea dvs.?

Prin acest item am dorit să înțelegem semnificația atribuită performanțelor personale. La această întrebare 24% subiecți de la calificarea Asistent medical și 34% de la calificarea Moașe au răspuns „nu”.

Conform datelor din Fig.3. mai mult de 60% subiecți de la ambele specialități menționează că sunt obișnuiți să planifice timpul oferit educației pentru sănătate. Diferențele nesemnificative a rezultatelor înregistrate în cele două grupuri, poate fi explicată prin faptul că cursanții de la calificarea Asisten medical pun accentul pe planificare, ca una din funcțiile de bază ale activității prestate.

4. Este planificarea educației pentru sănătate un fapt determinant în realizarea performanțelor personale?

35% dintre cursanți de la calificarea Asisten medical consideră că „da”, iar 9% cursanți de la calificarea Moașe consideră că „nu”. Pentru a avea o viziune mai amplă prezentăm Fig.4 și tabelul-1:

Tabelul 1

Frecvența planificării

NR.D/O	PRETEST	DA	NU	LIPSA DE RĂSPUNS
1.	Asistent medical	35%	4%	61%
2.	Moașe	17%	9%	74%

Acest rezultat este unul foarte modest, deoarece a trasa obiective sau a accepta responsabilități încă nu înseamnă a avea și un plan concret de acțiuni. Iar faptul de a avea un plan de acțiuni, încă nu presupune și realizarea lui. Explicăm numărul mare de non-răspunsuri prin neînțelegerea de către subiecți a impactului, pe care îl are planificarea asupra creșterii performanțelor, prin anticiparea riscului de imposibilitate a realizării celor planificate sau prin lipsa competenței de a lua decizii.

5. Apreciați impactul acțiunilor planificate și a consecințelor lor?

Itemul acesta a fost formulat cu scopul de a verifica nivelul de formare a competenței de direcționare. Doar 5% dintre respondenți au prezentat răspunsuri de genul: „de multe ori nu planifici nimic și obții un rezultat mai bun decât atunci când îți planifici ceva”.

6. Diminuați situațiile de criză ale activității profesionale?

La acest item au fost prezentate răspunsuri vagi și lipsite de sens, ca de exemplu: „nu ne-am gândit; trebuie să fie ceva”. O sinteză a răspunsurilor oferite de curasnați din ambele grupuri indică următoarele:

- subiecții sunt insuficient inițiați în demersul prospectiv, deși în procesul de formare continuă sunt realizate anumite acțiuni în vederea pregătirii prospective a beneficiarilor educaționali;
- 35% din respondenții de la calificarea Asistent medical și 17% de la calificarea Moașe determinați în elaborarea unui plan de acțiuni propriu;
- subiecții sunt insuficient pregătiți în a anticipa consecințele propriilor acțiuni și în a direcționa acțiunile de realizare în practică a planului elaborat.

Analizând rezultatele experimentului de constatare, putem concluziona:

- achizițiile principale ale subiecților sunt cunoștințele (nivel cognitiv);
- 1/3 dintre respondenți sunt orientați spre planificarea acțiunilor;
- cursanții dispun de cunoștințe dispersate privind dimensiunea prospectivă.

Astfel, diferențele nefiind semnificative, cele două loturi au aproximativ aceeași bază de formare, diferă doar aspectele accentuate.

b. Determinarea nivelului de formare a competențelor prospective - demers infuzional.

În lotul experimental au fost incluși cursanții de la calificarea Asistent medical (46 cursanți) și calificarea Moașe (45 cursanți). Chestionarul a fost elaborat în baza matricii de evaluare în corespondere cu referențialul curricular al cursului Asistența medicală în boli interne fiind respectate cele trei componente de

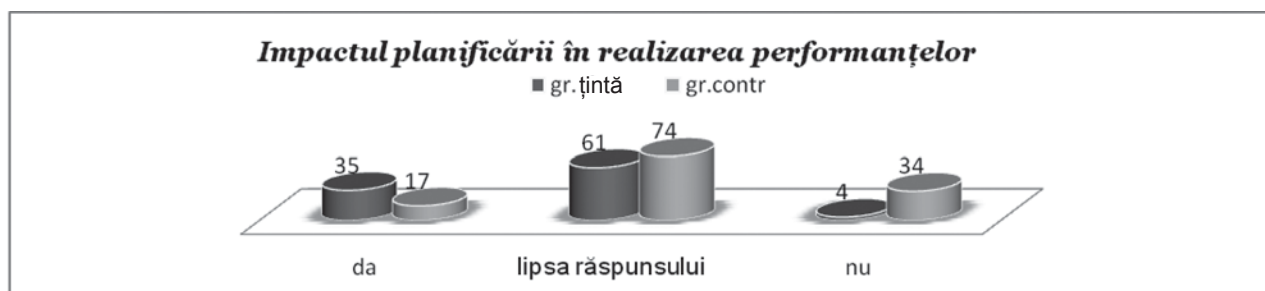


Fig. 4. Impactul planificării în realizarea performanțelor

formare a competenței prospective. Astfel, prin acest chestionar am urmărit să identificăm în ce măsură studiile medicale, în general și, cele de la cursul de Asistența medicală în boli interne, în particular, pregătesc cursanții pentru viitor: prin anticiparea consecințelor comportamentale asupra sănătății, prin planificarea acțiunilor de modelare a comportamentului și prin direcționarea spre un comportament sănătos de viață. În cele ce urmează propunem câteva exemple de itemi.

- **Axarea pe competența anticipativă:** anticipați schimbările în organismul adolescentului legate de nerespectarea normelor nutriționale; anticipați consecințele lipsei normelor unui mod sănătos de viață într-un grup comunitar; anticipați consecințele sexului neprotejat asupra sănătății femeiei; anticipați drepturile adolescentului pe care trebuie să le promovați în educația sexuală.

- **Axarea pe competența de planificare:** elaborați un plan de educație igienico-sanitare adecvate într-un colectiv; propuneți modalități de dezvoltare a comunicării eficiente cu adolescenții.

- **Axarea pe competența de direcționare:** direcționați comportamentul dvs. în funcție de principiile stipulate în codul deontologic profesional; argumentați necesitatea comunicării etice profesionale în diferite grupuri de populație (adolescenți, persoane care fac abuz de alcool, fumători etc.); direcționați comportamentul dvs. în dependență de cerințele profesiei; elaborați exemple; estimați importanța dezvoltării culturii comportamentale din școală.

Nivelul de formare a competențelor prospective a fost determinat prin intermediul indicatorilor care

presupun comportamente concrete, elaborate pentru cele trei nivele de formare a competenței: de cunoaștere, aplicare și de integrare. Datele sunt prezentate în tabelul 2.

Conform datelor prezentate în Fig. 5 și în tabelul 2 se observă tendințe asemănătoare pentru eșantioanele experimentale la nivelul I și II, pe când nivelul III este atins doar la competența de planificare. Acest fapt confirmă corectitudinea rezultatelor analizei curricula la aceste specialități. Deși, diferențele sunt nesemnificative, lotul de subiecți de la calificările Asistent medical e puțin mai inițiat cu referire la competențele prospective. Am putea presupune că aceasta se datorează cursurilor de ghidare profesională de pregătire profesională, având un specific de orientare prospectivă.

Tabelul 2

Nivelul de formare a competențelor prospective la Asistența medicală în boli interne

Nivelul de formare	Competențe	Asistent medical	Moașe
Nivelul de cunoaștere	Anticipare	64%	48%
	Planificare	50%	35%
	Direcționare	86%	85%
Nivelul de aplicare	Anticipare	36%	52%
	Planificare	40,5%	54%
	Direcționare	14%	15%
Nivelul de integrare	Anticipare	0%	0
	Planificare	9,5%	11%
	Direcționare	0%	0

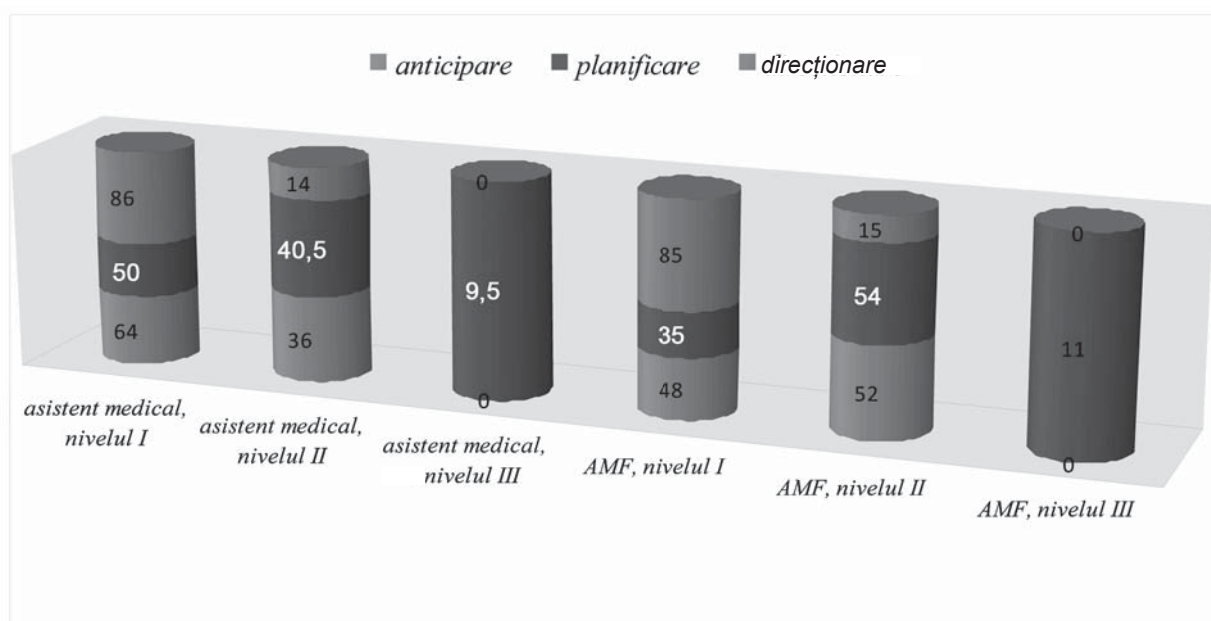


Fig. 5. Ponderele competențelor specifice formate în cadrul modului „Educație pentru sănătate” la nivelul I, nivelul II și nivelul III.

În concluzie considerăm că:

- în formarea competențelor prospective la cursanți este necesară elaborarea unei metodologii de formare a competențelor în domeniul educației pentru sănătate bazată pe instruirea interactivă;

- pentru formarea competențelor prospective este necesară o abordare transdisciplinară a conținuturilor.

Ca urmare a acestor concluzii, am planificat etapa a doua a experimentului axată pe următoarele obiective:

- formarea și ghidarea profesorilor spre elaborarea obiectivelor axate pe cele 3 tipuri de competențe prospective;

- organizarea procesului educațional proiectat în baza competențelor prospective conform reperelor metodologice de formare a competențelor respective.

În viziunea noastră, aspectele invocate au influențat desfășurarea procesului educațional. În același timp, aplicarea diverselor instrumente de instruire a permis selectarea strategiilor de lucru cu grupul-țintă.

Concluzii:

1. Procesul globalizării lansează *noi provocări* educației și, impune necesitatea ajustării valorilor tradiționale la cele globale, ceea ce determină schimbări în paradigma educațională.

2. Schimbările în paradigmele politice, sociale, economice, solicită și ajustarea paradigmei educaționale, accentul fiind pus pe acțiune și participare.

3. Metodologia de formare a competențelor prospective a respectat principiile și strategiile de formare ale acestora, prevăzute de EP, iar drept suport au servit etapele de formare a competențelor prospective la asistenții medicali.

4. În rezultatul studiului am identificat în ce măsură studiile medicale, în general și, cele de la cursul de Asistență medicală în boli interne, în particular, pregătesc cursanții pentru viitor: prin anticiparea consecințelor comportamentale asupra sănătății, prin planificarea acțiunilor de modelare a comportamentului.

Bibliografie

1. Galieta Minca D., Grigorie M. Sănătate Publică și Management Sanitar. Suport de curs destinat învățământului postuniversitar, Ediția a II-a. București: Carol Davila, 2004. 346 p.

2. Bajag M., Fondafan L., Frank K., Educație pentru Sănătate, Chișinău: Corpul Păcii SUA în Republica Moldova, 2001. 111 p.

3. Bursuc B., Educație pentru sănătate. Cluj-Napoca, 2005, p. 6-29.

4. Antonesei L. Polis și Paideia, Șapte studii despre educație, cultură și politici educative. Iași: Polirom, 2005. 191 p.

5. Stanciu M. Reforma conținuturilor învățământului. Cadru metodologic. Iași: Polirom, 1999. 247 p.

6. Câmpianu V., Dimensiunea globală a dezvoltării durabile. București: Institutul Național de Cercetări Economice, 2006. 339 p.

7. Lungu V., Educația prospectivă și cerințele societății de mâine, Conferința Tehnico-Științifică a Colaboratorilor, Doctoranzilor și Studenților U.T.M. 15-17 noiembrie, Chișinău, 2008, p.243-245.

VÂRSTNICUL ȘI PROBLEMELE – MEDICO-SOCIALE ALE STATULUI

Anatol Negară¹, doctor în medicină, conf. universitar, Tudor Grejdian^{1,2}, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Alixandru Lavric³, lector superior, Natalia Blaga-Lesnic¹, doctor în medicină, cercetător științific, Felicia Lupașcu-Volontir¹, cercetător științific, Gabriela Șoric¹, cercetător științific,

¹Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova,

²IMSP Spitalul Clinic Republican,

³Universitatea de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu” din Moldova

grejdeantudor@yahoo.com, 079256735

Rezumat

În acest articol se descrie procesele de îmbătrânire a populației ce au devenit un fenomen global, legat în mod direct de aspectele cotidiene ale vieții umane și vizează problemele de care depinde prosperarea economică: investițiile și cheltuielile, piața forțelor de muncă, pensiile, impozitarea și transferul proprietății altei generații.

Summary. The elder and the medico-social problems of the state

The article describes the process of the populations aging, which became a global phenomenon, being directly con-

nected with daily aspects of the human life and implies problems related to the economic prosperity, such as: investments and expenses, labor force market, pensions of elder, taxation and the transfer of properties to the next generations. This process also influences the morbidity structure and the population mortality, the family structure, the living conditions.

Резюме. Пожилые люди и медико-социальные проблемы

Эта статья описывает процесс старения населения, который стал уже глобальный феномен, непосредственно связан с ежедневными аспектами человеческой жизни и прицеливает проблемы экономической процветаний, такие как: инвестиции и расходы, рынок труда, пенсии, налогообложение и переход права собственности к следующему поколению. Этот процес так же имеет последствия над заболеваемости и смертности населения, составе семей и жизненных условий.

Întroducere. Îmbătrânirea demografică este un proces istoric, ireversibil, care afectează întreaga populație atât prin condiționările sale, cât și prin multiplele sale consecințe. Procesul de îmbătrânire a populației se datorează îndeosebi scăderii natalității – îmbătrânirea „de bază” și mai puțin creșterii duratei medii a vieții – îmbătrânire „de vârf”, noțiunile referindu-se la baza și vârful piramidei vârstelor. Asistăm deci, astăzi, mai ales în țările avansate, la fenomenul spectaculos al „răsturnării piramidei vârstelor”.

Fenomenul îmbătrânirii demografice se evaluează cantitativ prin proporția populației de 60 ani și peste (în %) din totalul populației. Numărul persoanelor vârstnice a crescut în lume fără încetare – de la mai puțin de 100 milioane înainte de cel de-al doilea Război Mondial la peste 200 milioane în anul 1950, apoi circa 460 milioane în 1990 și 672,1 mln în anul 2005. Se presupune că aceste cifre vor crește până la 1,2 mlrd către anul 2025 și până la 2 mlrd către anul 2050, când pentru prima dată în istoria omenirii ponderea vârstnicilor va fi mai mare decât ponderea copiilor [2].

Îmbătrânirea populației reprezintă un fenomen global, legat în mod direct de aspectele cotidiene ale vieții umane și vizează problemele de care depinde prosperarea economică: investițiile și cheltuielile, piața forțelor de muncă, pensiile, impozitarea și transferul proprietății altei generații. Acest proces are consecințe și asupra structurii morbidității și mortalității populației, componenței familiilor, condițiilor de viață. Numărul persoanelor vârstnice crește în lume anual cu 2%, cu mult mai repede decât sporul natural al populației. Creșterea rapidă a numărului populației va necesita reglementări economice și sociale de perspectivă în majoritatea țărilor [3, 4, 5].

Procesul de îmbătrânire demografică are numeroase consecințe și implicații. Astfel, modificarea raportului dintre populația activă și cea pasivă determină o creștere a populației dependenților, pe seama adulților neproducători, fenomen care creează probleme dificile de ordin medical și social-economic.

Consecințe importante generează procesul de îmbătrânire a populației pe planul protecției sociale și al

asistenței medicale persoanelor vârstnice, care reprezintă cel mai numeros grup de populație ca adresabilitate, fiind în același timp categoria populațională în rândul căreia modificările de vârstă produc creșteri importante ale mortalității și invalidității, și la care se produce tranziția de la patologia infecțioasă specifică vârstelor tinere la patologia cronică degenerativă a vârstelor înaintate. Îmbolnăvirile la vârstnici au o prevalență ridicată, manifestând o accentuată tendință la cronicizare și la boli asociate [1].

Toate cele menționate justifică posibilități de a desprinde unele sugestii pentru eventualele strategii, care să servească elaborării de politici viabile și eficiente a vârstnicilor.

Material și metode

Lucrarea s-a bazat pe principiul asigurării accesului populației vârstnice la serviciile medicale și sociale. Metodologia cercetării științifice a fost elaborată în baza materialelor expuse în publicațiile autorilor naționali și internaționali. Drept suport teoretico-științific au servit materialele informaționale ce țin de reformarea și dezvoltarea sistemului de sănătate național (Hotărîrea Guvernului Republicii Moldova nr. 668 din 17.07.1997 „Cu privire la aprobarea Concepției reformării sistemului asistenței medicale din Republica Moldova în condițiile economice noi pentru anii 1997-2003”; Anualul Statistic al Republicii Moldova de la Departamentul Statistică și Sociologie al Republicii Moldova, Chișinău, 2005-2013), cât și cele internaționale (World Health Organization, Geneva, 2003; XXVth International Population Conference, Paris, July 2005;. În cadrul studiului am fost interesați să obținem o estimare a proporției persoanelor vârstnice care posedă sau dezvoltă un anumit rezultat de sănătate sau un anumit nivel de dezvoltare socio-economică.

Rezultate și discuții

Procesul actual al îmbătrânirii demografice, a impus necesitatea studierii nivelului și structurii morbidității specifice a vârstei înaintate (peste 65 ani), în scopul elaborării unor metode profilactice eficiente care ar contribui la îmbunătățirea calității vieții acestui segment de populație. În situația economică com-

plicată a Republicii Moldova s-a schimbat rolul factorilor demografici și socio-economici ce determină sănătatea, consecințele acestora reflectându-se diferit pentru sănătatea persoanelor vârstnice.

O altă particularitate sunt maladiile cronice la persoanele vârstnice și bătrâne, ce necesită un consum al serviciilor medicale ridicat, un număr sporit de internări în instituțiile spitalicești, o durată mai lungă de internare, invaliditate severă, ceea ce creează probleme nu numai pentru vârstnici dar și pentru familie și societate. Indicii mortalității oferă o informație amplă cu privire la sănătatea persoanelor vârstnice, dezvăluie particularitățile apariției maladiilor în societate și ne caracterizează frecvența și gravitatea lor. Pe baza rezultatelor studiului mortalității, putem planifica serviciile medicale acordate contingentului / segmentului respectiv și elaborarea acțiunilor de acordare a asistenței medicale calitative a populației vârstnice.

Îmbătrânirea populației reprezintă un fenomen global, legat de aspectele cotidiene ale vieții umane și vizează problemele de care depinde prosperarea economică: investigațiile și cheltuielile, piața forței de muncă, pensiile, impozitarea și transferul proprietății altei generații. Numărul persoanelor vârstnice crește în lume anual cu 2,0% cu mult mai repede decât sporul natural al populației. Această dinamică se va înregistra încă cel puțin 25 de ani. În prezent fiecare al zecelea locuitor al țării este mai în vârstă de 60 ani, iar în 2050 din categoria de vârstă respectivă va face parte fiecare al cincilea locuitor. Rapiditatea acestor procese variază de la o țară la alta și depinde într-o mare măsură de nivelul dezvoltării economice a țării.

Structura pe vârste a populației din țările avansate economic sunt în proporție de peste 17% a persoanelor vârstnice, comparativ cu numai 7% în curs de dezvoltare. Evoluția demografică mondială va avea tendința dominantă îmbătrânirea populației, fiind evidențiat prin creșterea vârstei mediane a populației mondiale de la 21,6 ani în 1970, la 26,5 ani în anul 2000, evaluată la 31,2 ani în anul 2025. Europa este „cel mai bătrân continent”, vârsta mediană a populației fiind de circa 1,3 -1,4 ori mai mare decât cea a populației globului. În Europa îmbătrânirea demografică se datorează creșterii populației vârstnice și declinului populației tinere.

În condițiile specifice ale vieții contemporane, cu transformări rapide și esențiale care definesc lumea de astăzi, rolul și locul populației longevive de 65 și mai mult în familie și comunitate au suferit modificări importante. Numărul tot mai mare al vârstnicilor duce la modificarea poziției lor în viața familială și cea socială și necesită un efort de adaptare reciproc din partea tuturor membrilor familiei și societății.

Complexitatea schimbărilor condițiilor social-economice și a factorilor ce influențează sănătatea populației, în special a celei vârstnice, necesită efectuarea cercetărilor științifice orientate spre determinarea influenței modului de viață asupra sănătății, care în mare parte caracterizează comportamentul și activitatea omului. În același timp, este necesar de menționat faptul că studiile speciale ce caracterizează modul de viață al populației vârstnice de 65 ani și mai mult, nu sunt efectuate cercetări, ceea ce determină actualitatea cercetărilor în acest domeniu.

Una din particularitățile prioritare care caracterizează prestarea asistenței medicale populației în sec. XXI se manifestă prin recunoașterea că majorarea speranței de viață este doar o afirmare a timpului. Extrem de important este de a reduce concomitent maladiile sociale, invaliditatea, dependența persoanelor vârstnice de nivelul material și de alte categorii ale populației. În acest context, ameliorarea sănătății persoanelor vârstnice depinde de starea social-economică a societății, calitatea apei și a produselor alimentare, precum și de nivelul și calitatea asistenței medicale acordate acestei categorii de populație. Toate aceste măsuri de o importanță vitală asigură succesul în combaterea maladiilor, a mortalității premature și majorării speranței de viață.

Modificările demografice sunt factori determinanți ai schimbărilor distribuției pe vârste în populație, care în ultimul timp au dus la majorarea proporției de oameni care supraviețuiesc până la adânci bătrânețe. Multe stări patologice grave care înainte afectau persoanele de vârstă medie astăzi sunt caracteristice vârstei înaintate. Îmbătrânirea populației se răsfrânge asupra sistemului de asistență medico-sanitară, deoarece populația în vârstă este cel mai mare cosumator al acestor servicii, al căror cost este achitat de populația producătoare.

În Republica Moldova persoanele vârstnice fac parte din păturile sociale cele mai înalt vulnerabile. Tradiția îngrijirii persoanelor în vârstă de către familie a fost compromisă din cauza plecării la muncă în străinătate a membrilor tineri, cei rămași sunt angajați în activitatea de muncă, iar toleranța față de vârstnici a scăzut. Astfel, în republică a devenit tot mai răspândită practica de îngrijire a vârstnicilor în aziluri de bătrâni de lungă durată. Pentru contracararea acestei tendințe precare în țările occidentale au fost majorate pensiile, au fost instituite beneficii sociale importante pentru bătrâni, vârstnicii au fost asigurați cu asistență medico-sanitară universală și asistență la domiciliu. În Republica Moldova persistă unele rezerve și este necesar de implementat o politică de susținere și protecție a persoanelor vârstnice care ar presupune anumite intervenții pe termen mediu și lung. Astfel,

acțiunile organizatorice întreprinse în vederea menajării persoanelor în etate trebuie efectuate în diferite direcții:

- sunt necesare trei nivele de observație: colectiv, al comunității și individual;
- urmează a fi satisfăcute trei categorii de necesități: sociale, sanitare și psihologice;
- calitatea asistenței medicale trebuie îmbunătățită la cele trei nivele de acordare: teritorială, la domiciliu și spitalicească;
- prestarea serviciilor de asistență socială se bazează pe trei categorii de agenți: publici, privați și voluntari.

Un punct primordial în politica de menținere a sănătății generației în vârstă îl constituie organizarea infrastructurii de asistență medico-socială a bătrânilor, optimal ajustată spre satisfacerea necesităților acestei grupe de vârstă a populației.

Cercetările noastre au demonstrat că realizarea asistenței medico-sociale a bătrânilor trebuie implementată prin activitatea complexă a mai multor verigi:

Familia – este singurul punct de sprigin și ajutor. Bunele relații în familie trebuie menținute și îmbunătățite. Ajutorul pe care familia îl acordă persoanei vârstnice poate fi financiar, moral-afectiv sau de îngrijire fizică și servicii efective. Odată cu creșterea mediei de vârstă a populației numărul persoanelor longevive poate crește și există posibilitatea ca în unele cazuri copiii în vârstă deja să îngrijească părinții mai în vârstă. În aceste cazuri și în multe altele, persoana în vârstă caută ajutorul la verigile ce sunt în afara cercului familial.

Statul este cel care trebuie să-și asume rolul major în implementarea politicii naționale de menținere a bunăstării și sănătății persoanelor vârstnice. Marea majoritate a bătrânilor poartă cea mai frumoasă cunună – amintirea unei vieți oneste. Statul, Guvernul au obligațiuni și la propriu și la figurat față de această categorie a populației. Statul este cel ce trebuie să adopte legislația care ar asigura persoanelor în vârstă o protecție socială apropiată necesităților, acces la serviciile de sănătate, la consultanță juridică, la informare etc.

Instituțiile medico-sanitare publice aspiră să asigure o viață prosperă generației în vârstă prin promovarea modului sănătos de viață și a accesului liber la asistența medico-sanitară la diferite nivele. Asistența medicală primară prin intermediul medicului de familie este veriga de prim contact atunci, când în pericol este pusă sănătatea persoanei vârstnice. Tulburările fizice și mentale asociate cu îmbătrânirea au un impact major asupra familiei, societății și sistemului de asistență medico-sanitară. Prevenția maladiilor

cronice, ca activitate de bază a medicului de familie, cum ar fi diabetul zaharat, maladiile cardiovasculare și cancerul, crește odată cu vârsta.

Asistența socială reprezintă facilități extrem de importante pentru persoana vârstnică, deoarece contribuie la autoacceptarea și prosperitatea ei. Relațiile familiale și sociale au efecte sanitare benefice directe, reducând și din necesitatea instituționalizării. Sănătatea vârstnicului depinde direct de perceperea de către individ a propriului rol în familie și societate. Activitățile sociale și de recreere sunt părți componente ale oricărei persoane în vârstă. Organizarea și implicarea în aceste activități a vârstnicilor este izolată frecvent, depinde în mare măsură de disponibilitatea și accesibilitatea la facilități sociale și de recreere, cum ar fi facilitățile de reabilitare și securitate socială.

Aportul **sectorului neguvernamental** (organizațiile de caritate, ONG-uri, alte organizații ale societății civile etc.) este evident în optimizarea asistenței medico-sociale de susținere și protecție a vârstnicilor. Cu aportul ONG-urilor pot fi organizate acțiuni concrete destinate persoanelor în etate prin elaborarea și desfășurarea unor programe privind aspectele de geriatrie în teritoriu, deschiderea unor centre de protecție, alimentație, suport psihologic etc., contribuind astfel la antrenarea vârstnicilor în viața socială și relațională.

De asemenea, un rol important pentru persoana vârstnică îl are **biserica**. Adesea religia este acel pilon unic de sprigin și încurajare morală a vârstnicului.

Familia și rudele, rețeaua medicală (medicul de familie, asistentele medicale de patronaj), rețeaua de asistență socială (asistenți sociali, lucrători sociali, tehnicieni, masa caldă pe roți, îngrijitori etc.) biserica (slugitori voluntari ai bisericii ce acordă) servicii la domiciliu persoanelor, care sunt imobilizați și nu se pot deplasa), ONG-urile și organizațiile de caritate sunt infrastructurile ce asigură calitatea vieții vârstnicului la domiciliu.

Azilurile de bătrâni sunt de regulă instituții sociale, în cadrul cărora ajutorul se orientează după necesități medicale, reabilitare, sănătate mentală, activitate socială și geriatrie. Persoanele în vârstă necesită adeseori o asistență deplină în aceste servicii (medicale și sociale).

Centrele de reabilitare a bătrânilor și invalizilor sunt predestinate pentru acordarea unui complex de intervenții medicale, psiho-pedagogice, profesionale și juridice, care au scopul de a restabili funcțiile dereglate ale organismului și capacitățile bolnavilor vârstnici și invalizilor.

Spitalele sociale sunt instituții curativ-profilactice în cadrul cărora se acordă asistență medicală grupelor

social-vulnerabile ale societății (bătrâni, persoane cu handicap etc.).

Actualmente în Republica Moldova activează un Azil republican pentru bătrâni și invalizi, 4 aziluri raionale pentru bătrâni, deasemenea în curs de construire mai sunt câteva aziluri. De remarcat că primele Centre de reabilitare a bătrânilor și invalizilor au fost inaugurate în anul 1999 în raioanele Cahul și Comrat și activează până în prezent.

Concluzii

1. Identificarea corectă a factorilor de risc de influență la starea de sănătate a populației în vârstă de 65 de ani și peste, reprezintă domeniul de bază al activității medicilor de familie.

2. Medicul de familie este figura control al vârstnicului în vârstă de 65 de ani și peste, în problemele de sănătate, având datoria de a semnaliza și comunica factorii de risc sociali și medicali, pentru luarea de către cei responsabili a unor măsuri de menținere și promovare a sănătății acestui segment de generație.

3. Actualul studiu trebuie să constituie un semnal de alarmă atât pentru organele de protecție socială, cât și Instituțiile Medico-Sanitare Publice, care monitorizează starea de sănătate a populației în vârstă de 65 de ani și peste, în scopul diminuării situațiilor cu impact negativ asupra sănătății acestui segment de generație.

Bibliografie

1. Considerații privind procesul de îmbătrânire demografică în Republica Moldova (Acad. Gheorghe Paladi).

2. Chesnais J-C., La transition demographique, Paris, 1986.

3. Legare J., Consequences economiques, social et culturelles du vieillissement de la population. In : Caselli G., Vallin J., Wunsch G. (red) Demographie: analyse et synthese., Paris 2004.

4. Legare J., Ibrahima M., Sossa O., Smuga M., Le vieillissement demographique: un defi pour les pays en developpement. Montreal, Federation international du vieillissement, 2002, 100 p.

5. Tintiuc D., Ețco C., Grossu Iu., ș.a., Sănătate Publică și Management. Chișinău: C.E.P. Medicina, 2002. – 720 p.

DIVERSE

MANAGEMENTUL DEPISTĂRII PRECOCE A MALADIILOR ONCOLOGICE ȘI OPTIMIZAREA SERVICIULUI ONCOLOGIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Cernat, doctor habilitat în medicină, profesor cercetător; Anna Donscaia, doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător; Valeriu Bîlba, doctor în medicină, conferențiar cercetător; Natalia Coșciug, doctor în psihologie; Diana Prepeleș, doctor în medicină; Corneliu Iurcu, doctor în medicină; Diana Brega, doctorand; Victoria Monul, doctorand; Petru Tuzlucov, doctorand; Natalia Lișița, doctorand; Virgil Ureche, doctorand; Alexandru Piterschii,

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic

v.bilba@mail.ru 079502429

Rezumat

Morbiditatea înaltă prin cancerul de col uterin, glanda mamară, prostată și rezultatele modeste la distanță ale tratamentului, cauzate de depistare tardivă a proceselor maligne au solicitat efectuarea unei cercetări științifice înaintate spre elaborarea managementului depistării precoce a cancerului în localizările menționate. Scopul cercetării propuse a constat în optimizarea serviciului oncologic în RM în baza elaborării managementului depistării precoce a cancerului de col uterin, glanda mamară și prostată. S-au elaborat criteriile constituirii grupelor de risc înalt în dezvoltarea cancerului, s-a apreciat eficacitatea controalelor profilactice cu elemente de screening în depistarea precoce a cancerului și s-au elaborat algoritmi de diagnostic al cancerului de col uterin, glanda mamară și prostata.

Cuvinte-cheie: cancer de col uterin, cancer a glandei mamare, cancer de prostată, managementul depistării precoce, grupele de risc înalt în dezvoltarea cancerului, optimizarea serviciului oncologic

Summary: The management of the early cancer diagnosis and the optimum way of the oncology service in the Moldova Republic

The high level cancer morbidity and the middle treatment remote results in the uterine, breast and prostatic cancer need the scientific research fulfilling directed to the early cancer diagnosis. The aim of the research to optimize the Cancer Service basing on the early cancer was diagnosis management. The criteria of the high level risk in the cancer development have been elaborated. The efficiency of the population prophylaxis examination with the screening elements has been appreciated. The early cancer diagnosis algorithm in uterine, breast and prostatic cancer has been elaborated.

Key word: the uterine cancer, the breast cancer, the prostatic cancer, management of the early cancer diagnosis, the groups of the high level risk in cancer development, the cancer service optimizations

Резюме: Менеджмент раннего выявления онкологических заболеваний и оптимизация онкологической службы в Республике Молдова

Высокий уровень заболеваемости раком шейки матки, молочной железы, простаты и малоутешительные результаты отдаленного лечения, связанные с поздним выявлением заболеваний, явились основанием для проведения научного исследования, направленного на разработку программы раннего выявления рака указанных локализаций. Цель исследования состояла в оптимизации онкологической службы республики на основании разработки Программы раннего выявления рака шейки матки, молочной железы и простаты. Исследование предусматривало разработку критериев формирования групп повышенного риска развития рака, оценку эффективности профилактических осмотров с элементами скрининга в ранней диагностике рака шейки матки, молочных желез и простаты.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак молочной железы, рак предстательной железы, менеджмент раннего выявления, группы повышенного риска развития рака шейки матки, молочной железы, предстательной железы оптимизация Онкологической службы.

Introducere

Cancerul reprezintă una dintre cele mai groaznice boli. În urma procesului malign se afectează

populația aptă de muncă, se înregistrează un decalaj economic considerabil. Mortalitatea și invaliditatea oncologică în Republica Moldova ocupă permanent

locurile II – III cu tendință de creștere. Rezultatele tratamentului sunt în corelație directă cu depistarea precoce a proceselor neoplazice.

Elaborarea managementului depistării precoce a unor localizări de maladii oncologice (cancerul de col uterin, cancerul glandei mamare și cancerul de prostată) cu elaborarea algoritmului de diagnostic la diferite etape, dă posibilitatea de a modifica situația cu depistarea tardivă a cancerului în localizările menționate.

Scopul investigației a constat în optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova în baza elaborării managementului depistării precoce a cancerului de col uterin, cancerul mamar și de prostată.

Sarcini:

1. A studia dinamica morbidității, invalidității și mortalității oncologice în Republica Moldova.

2. A aprecia rolul screeningului în depistarea precoce a cancerului de col uterin, glandei mamare și de prostată.

3. A aprecia eficacitatea examenului citologic în depistarea precoce a cancerului de col uterin.

4. A elabora criteriile constituirii grupelor de risc înalt în dezvoltarea cancerului glandei mamare și de prostată.

5. A elabora algoritmul de diagnostic la nivelul serviciului oncologic raional.

6. A optimiza serviciul oncologic prin concretizarea sarcinilor diferitor verigi ale serviciului în depistarea precoce a cancerului de col uterin, glandei mamare și de prostată.

Diagnosticarea precoce a proceselor maligne este o problemă actuală în oncologia contemporană.

Morbiditatea oncologică în Republica Moldova reflectă situația din majoritatea țărilor europene și este în permanentă creștere. La fel sunt în creștere și indicii mortalității oncologice. Structura morbidității ultimii ani rămâne constantă: primul loc deține cancerul glandei mamare 45,2% populație, a II – cancerul pulmonar. La femei cancerul de col uterin ocupă locul

III. Morbiditatea înaltă prin cancer și rezultatele nesatisfăcătoare la distanță ale tratamentului, cauzate de depistarea tardivă a procesului malign, este problema actuală nu numai în Republica Moldova, dar și în țările economic dezvoltate.

În Republica Moldova în anul 2009 28,2% bolnavi au fost luați la evidență în stadiul IV, când posibilitățile tratamentului radical sunt limitate și prognosticul evoluției bolii este nefavorabil.

Progresele înregistrate în ultimele decenii în elaborarea metodelor noi de diagnostic și tratament n-au influențat esențial asupra indicelui depistării tardive a cancerului.

Cele menționate confirmă actualitatea investigației științifice propuse, înaintată spre optimizarea diagnosticului precoce a cancerului de col uterin, glandei mamare și de prostată. Elaborarea strategiei depistării precoce a cancerului în localizările menționate prezintă nu numai importanța științifică, dar are valoarea practică.

Material și metode:

1) s-au analizat indicii morbidității și mortalității prin cancer în Republica Moldova în perioada anilor 1985 - 2013;

2) screening-ul citologic în populația feminină de vârstă 25 – 59 ani în baza testului Babeș-Papanicolau (16915 femei);

3) screening-ul mamografic (13167 femei);

4) screening-ul cancerului de prostată (2094 bărbați) - testul PSA, TRUS și tușeul rectal;

5) elaborarea algoritmului diagnosticului etapizat al cancerului de glandă mamară;

6) elaborarea algoritmului diagnosticului cancerului de prostată.

Rezultatele obținute:

Studierea indicilor morbidității și mortalității prin tumori maligne în perioada anilor 1985-2013 a demonstrat tendință de creștere lentă, dar progresivă a îmbolnăvirilor și a mortalității prin cancer și întinerirea cancerului (fig. 1).

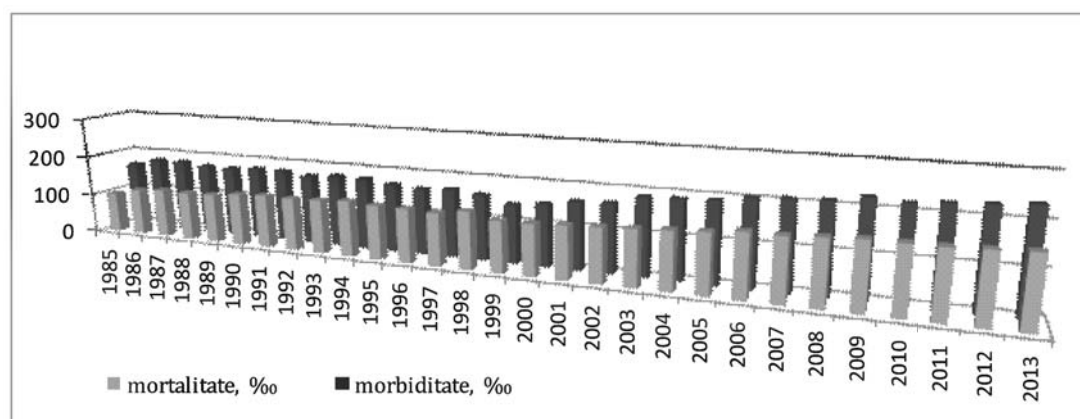


Fig. 1. Dinamica morbidității și mortalității oncologice în Republica Moldova.

Structura morbidității oncologice în ultimii ani rămâne constantă: primul loc deține cancerul colorectal cu 12%, locul II – cancerul mamar cu 11,5%, pe locul III cancerul pulmonar cu 10,2% urmat de cancerul plicii – 9,1%, hemoblastoze – 6,3%, cancer gastric – 5,1%, prostată – 4,6%, glandă tiroidă – 4,2%, cancer de col uterin – 3,6% și ficat – 3,3% (fig. 2).

Ponderea proceselor maligne depistate în stadii tardive rămâne înaltă în pofida progreselor înregistrate în metodele de diagnostic în ultimii ani (fig. 3).

Screening-ul cancerului de col uterin

În anul 2011 Compania Națională de Asigurări în Medicina a finanțat deplin în premieră pentru RM un proiect de „Screening complex clinico-instrumental pentru depistarea proceselor precanceroase și a cancerului de col uterin” în trei raioane ale Republicii – Strășeni, Fălești și Cahul.

A fost examentă populația feminină asimptomatică de vârsta cuprinsă între 25-59 de ani. Acoperirea populației prin servicii de screening a fost de 90%. Screening-ul sa efectuat în baza testului citologic Babeș-Papanicolau. Acest test se colecta de către asistentele medicale din cadrul cabinetelor de profilaxie la nivel de AMP din regiunile sus-menționate unde se desfășurau proiectele. Rezultatele screening-ului sunt prezentate în figurile 4, 5 și 6.

Din 43 915 femei investigate ce constituie 82,56% din cele 53 191 planificate au fost depistate 1193 cazuri de stări precanceroase (2,71%) și 18 cazuri de cancer al colului uterin (0,04%).

Economic: costul unei investigații în mediu a fost de 250 – 300 lei; costul tratamentului în caz de proces precanceros este circa 1000 lei; costul tratamentului în caz de cancer ar fi de aproximativ 24000 lei.

Screening-ul cancerului glandei mamare

Pe parcursul anilor 2011-2012 Compania Națională de Asigurări în Medicina a finanțat deplin două proiecte de „Screening complex clinico-instrumental pentru depistarea proceselor precanceroase și a cancerului glandei mamare” în raioanele Anenii Noi și Florești.

În proiectul raionului Anenii Noi au fost supuse examenului mamografic 6666 femei. Prin această metodă s-a depistat cancerul glandei mamare (CGM) la 112 femei și la 130 femei suspecție de CGM. Aceste paciente au fost investigate ulterior la IMSP IO și confirmat citologic și tratat cancerul mamar la 36 paciente și suspecție de CGM la 2 paciente.

În proiectul raionului Florești au fost supuse examenului mamografic la un centru medical 6501 femei. Prin această metodă s-a stabilit cancerul glandei

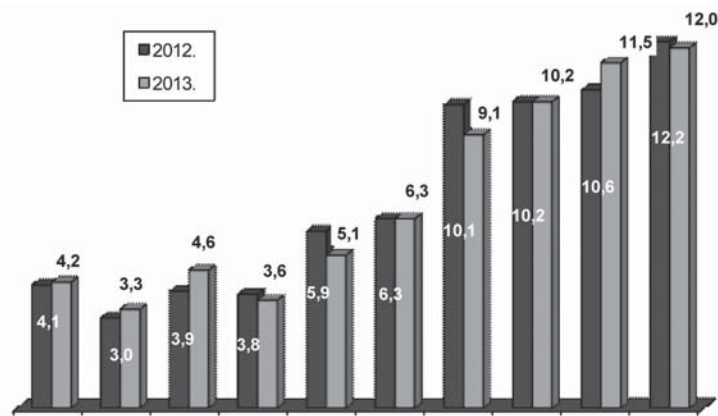


Fig. 2. 10 tumori maligne mai des depistate în Republica Moldova, 2012-2013 (%)

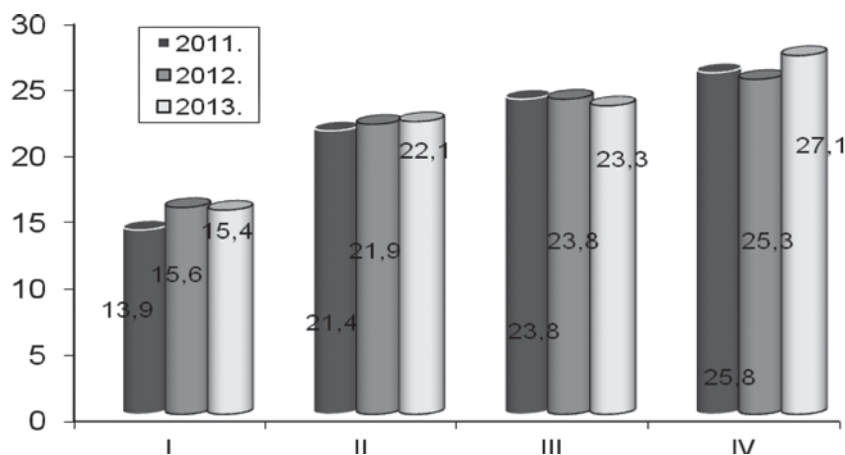


Fig. 3. Depistarea bolnavilor cu tumori maligne pe stadii (%), R.M. (2011-2013)

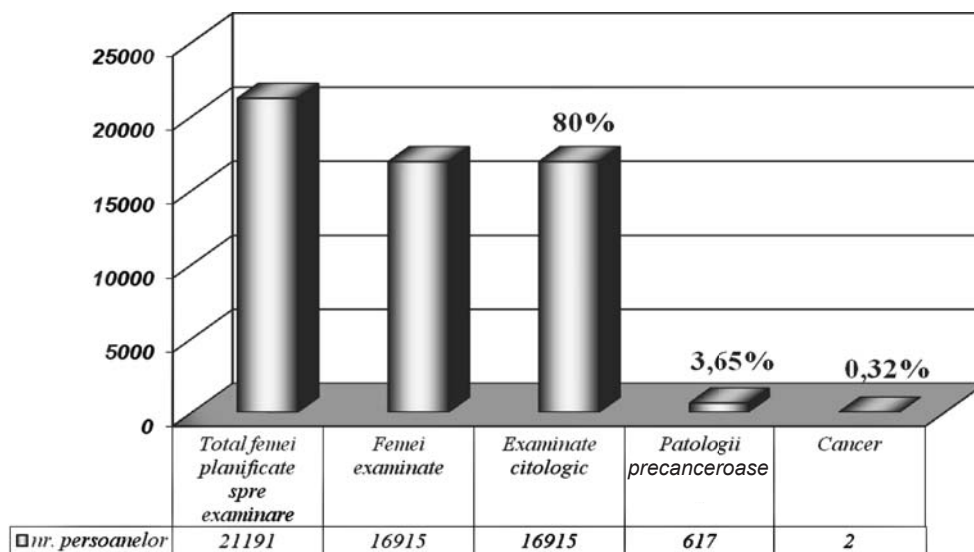


Fig. 4. Rezultatele screeningului IMSP CMF „Fălești”

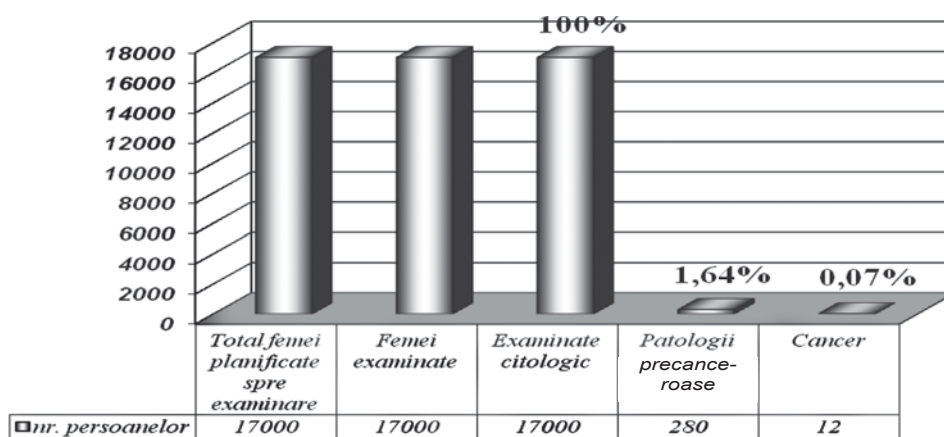


Fig. 5. Rezultatele screeningului AO „Sănătatea Ta” Strășeni

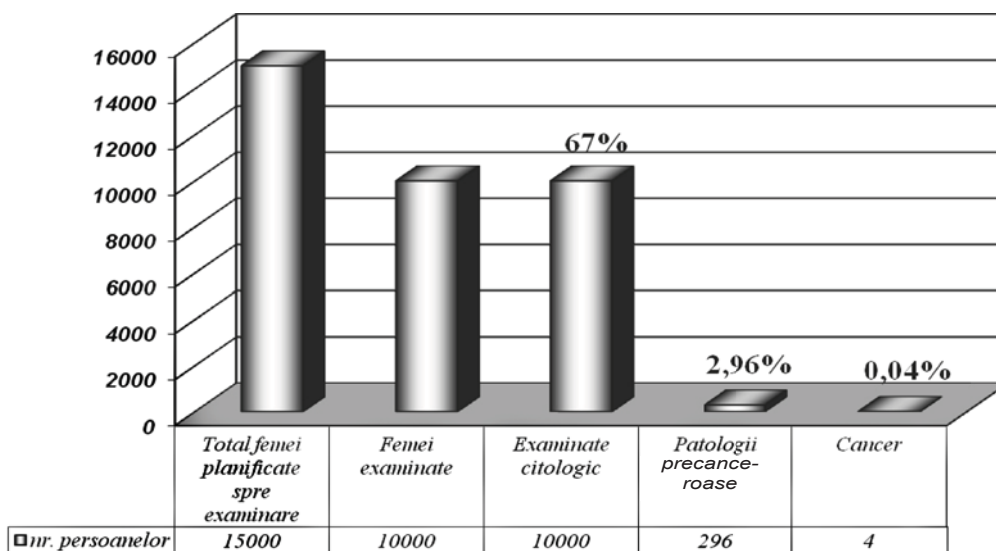


Fig. 6. Rezultatele screeningului CMP "Prima Medica" Cahul

mamare (CGM) la 12 femei și la 54 femei suspectie de CGM. Ulterior la pacientele investigate la IMSP IO au fost confirmate și tratat cancerul mamar la 7 paciente și suspectie de CGM la 2 paciente.

S-au elaborat criteriile constituirii grupelor de risc înalt, care au inclus:

- vârsta de la 45 la 65 de ani;
- anamneza erido-colaterală;

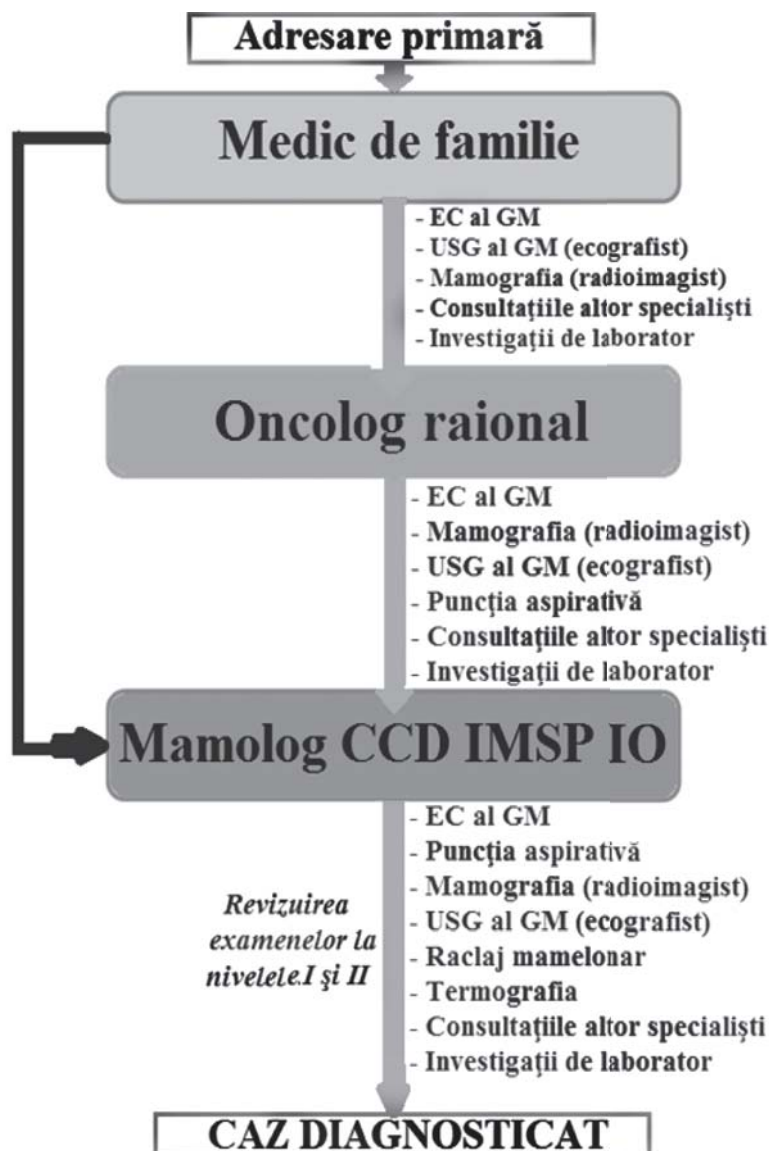


Fig. 7. Algoritm de diagnostic al cancerului glandei mamare

- grupul social;
- zona de rezidență;
- factorii endo și exogeni.

În baza investigațiilor efectuate a fost elaborat algoritmul de diagnostic al cancerului glandei mamare (fig. 7), care a permis etapizarea și majorarea eficacității diagnosticului acestei patologii oncologice.

Screening-ul cancerului de prostată

Screening-ul complex clinico-instrumental pentru depistarea proceselor precanceroase și a cancerului de prostată a fost efectuat de către centrul medical „Terramed” și „Medpharmconsult” SRL în raionul Leova și în proiect este inclus și raionul Ialoveni.

Populația masculină în raionul Leova cu vârsta de 45-79 ani constituie 8012. S-a pus ca perspectivă să fie examinați prin metodele screening 6500 de bărbați.

Au fost examinați 2094 de bărbați, conform algoritmului de diagnostic precoce a cancerului de prostată la acești 2094 de bărbați s-a efectuat:

Testul PSA;
TRUS
Tușeul Rectal.

Din numărul total de 2094 bărbați, doar la 95 din ei, ce constituie 4,5%, testul PSA este mărit.

PSA zona gri (4-10 ng/ml) -	58	62%
PSA (10.1-20 ng/ml) -	23	24%
PSA >20 ng/ml -	9	9%
PSA > 100ng/ml -	5	5%

La IMSP Institutul Oncologic s-a efectuat examenul rectal și biopsia prostatei cu examenul histologic la 95 bărbați.

Confirmați cu cancer de prostată au fost 14 bolnavi, ce constituie 15% din totalul de 95 bolnavi, respectiv:

St. I	1 bolnav
St. II	3 bolnavi
St. III	6 bolnavi
St. IV	4 bolnavi

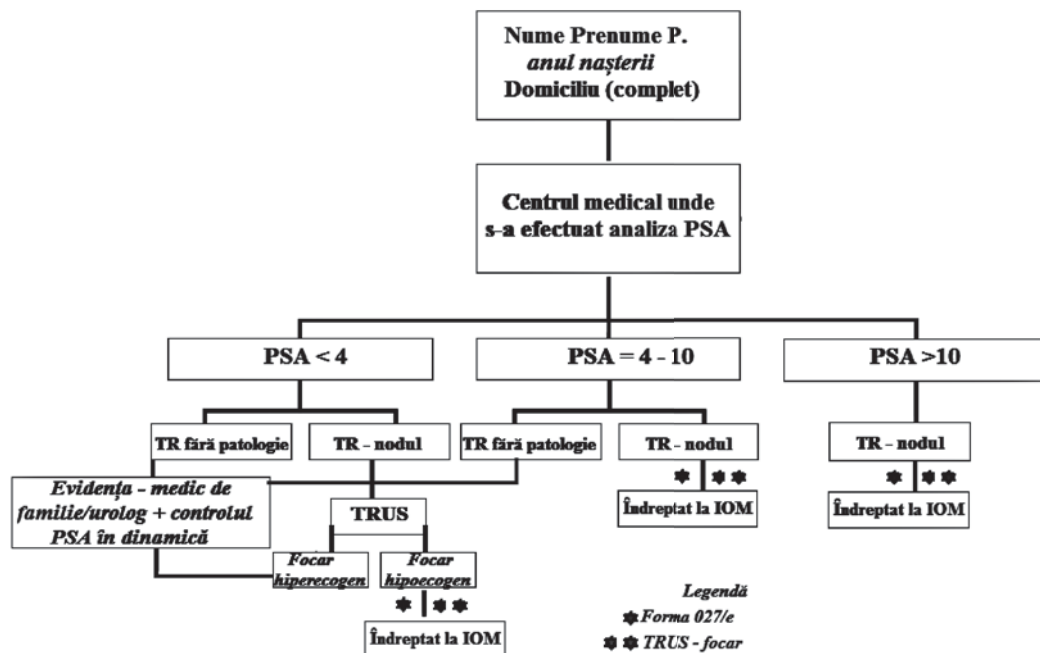


Fig. 8. Algoritm de diagnostic precoce în cancerul de prostată

La 34 din pacienți cu PSA mărit a fost depistat hiperplazia adenomatoasă a prostatei.

La 25 pacienți au fost determinate stări precancer-roase ca: prostatită cronică și altele.

La 18 pacienți a fost prescris tratament antiinflamator și s-a recomandat control PSA repetat.

Conform datelor obținute, a fost elaborat algoritmul de diagnostic precoce în cancerul de prostată la diferite etape de evaluare (fig. 8, 9).

Au fost elaborate etapele de monitorizare a bolnavilor cu cancerul de prostată.

Discuții și concluzii:

Rezultatele obținute ale investigației efectuate au confirmat eficacitatea metodelor de screening în de-

pistarea cancerului de col uterin, glandă mamară și prostată.

Etapizarea diagnosticului cu stabilirea sarcinilor concrete la diferite etape de acordare a asistenței medicale dă posibilitatea de a exclude dublarea metodelor de investigații, ce are și un efect economic.

Algoritm de diagnostic elaborat pentru depistarea cancerului localizărilor menționate va servi ca ghid pentru oncologul raional și medicii din rețeaua generală.

În baza rezultatelor obținute se elaborează Programul de optimizare a Serviciului Oncologic în Republica Moldova.

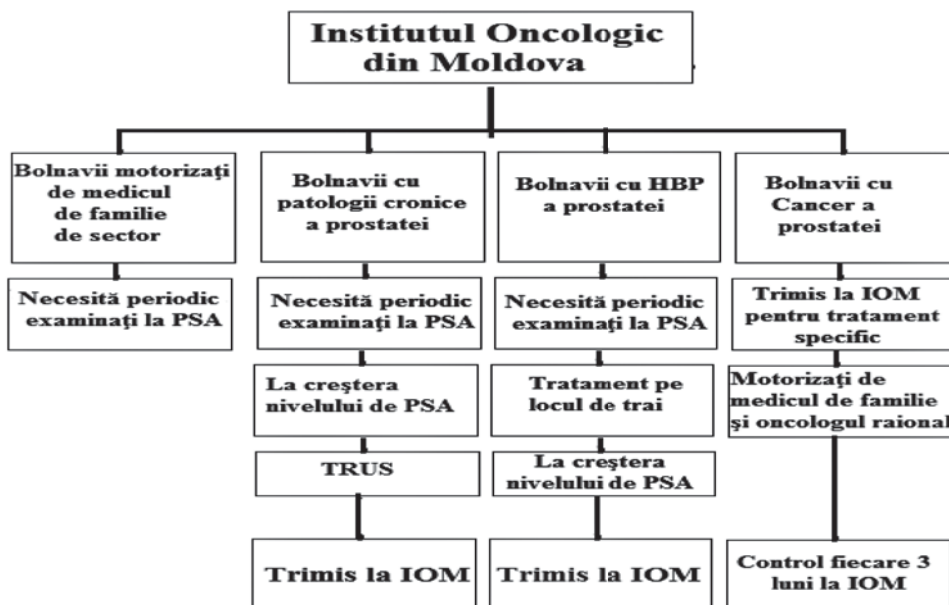


Fig. 9. Etapele de monitorizare a bolnavilor cu cancerul de prostată

Bibliografie

1. Gh. Țibîrnă, V. Cernat, D. Sofroni. Managementul serviciului oncologic în republică. // Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe Medicale, 2005, nr. 3, p. 8-14.
2. Gh. Țibîrnă. Combaterea Cancerului. – Ed. Universul, Chişinău, 2000, p. 106.
3. V. Cernat, D. Sofroni, Gh. Țibîrnă. Managementul serviciului Oncologic în Republica Moldova. // Buletinul AŞM, Ştiinţe Medicale, 2007, 4, 374-380.
4. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология, Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, 2006, с. 3-24, с. 103-142.
5. Iurcu C., Mustea A., Duda B. Evaluarea corelației indicilor PSA cu vârsta în cancerul de prostată. *Revista medicală științifico-practică. Arta-medica. Nr.2(45), 2011, p.53-55. (0,18).*
6. Iurcu C., Mustea A., Gorincioi G. Unele aspecte de diagnostic precoce în cancerul de prostată. *Revista medicală științifico-practică. Arta-medica. Nr.2(45) 2011, p.57-59. (0,18).*
7. Cernat V., Punga J., Bîlba V. Tehnologii moderne în managementul serviciului oncologic. Buletinul Societății Ştiințifico-Practice a Oncologilor din RM, Nr.1, 2011. p. 34-35 (0,12).
8. Guţu L., Sofroni D., Eşanu N., Casian N., Ancuţa E. Managementul cancerului cervical în baza protocolului clinic național. Buletinul Societății Ştiințifico-Practice a Oncologilor din RM, Nr.1, 2011. p. 74-81 (0,48).
9. Valuţa D. Screening-ul cancerului de col uterin. prima experienţa din Republica Moldova. Buletinul Societății Ştiințifico-Practice a Oncologilor din RM, Nr.1, 2011. p. 169-172 (0,24).
10. Crîlova, Olga; Petrova, Aliona; Jovmir, V.; Rotaru, Natalia; Jovmir-Popa, Dorina. Programul de screening al cancerului glandelor mamare în R.Moldova: standarde, rezultate și perspectivă. In: *Sănătate publică, economie și management în medicină*. Chişinău, 4(43) 2012, pag. 93 ISSN 1729-8687.
11. Чернат, В.Ф.; Цыбырнэ, Г.Ф.; Жовмир, В.К.; Габуния, М.К. Программа противораковой борьбы и развития онкологической службы в Республике Молдова. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. № (52), Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г., стр. 24.
12. Чернат, В.Ф.; Жовмир, В.К.; Пунга, Ж.В.; Валуца, Д.В.; Габуния, М.К. Проведение скрининга рака молочной железы и рака шейки матки в условиях страховой медицины в Республике Молдова. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. № (76), Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г., стр. 37.
13. Чернат, В. Ф.; Пунга, Ж.В.; Монул, В.Ф.; Продан, Л.М.; Кошуг, Н.Г.; Погоней, В.Б.; Габуния, М.К. Опыт подготовки семейных врачей в области онкологии в условиях Института Онкологии Республики Молдова. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. № (1140), Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г., стр. 538.
14. Юрку, К.В.; Мустья, А.И.; Горинчхой, Г.В.; Дуда, Б.А. Оценка корреляций уровня ПСА с возрастом при раке предстательной железы. *Конференция онкологов стран СНГ*. Киев, 6-7 апреля 2012. стр. 71.
15. Țibîrnă, Gh.; Cernat, V.; Bîlba, V. Noi procedee de management al serviciului oncologic în Republica Moldova. In: *Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. Zilele Oncologiei Iașene, ediția a VIII-a. Volum de rezumate*. Iași, 22-24 noiembrie 2012, p. 245.
16. Cernat, V.; Țibîrnă, Gh.; Bîlba, V.; Punga, Janna. *Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova*. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale № 4 (40) 2013. ISSN 1857-0011. Pag. 12.
17. Prepeleşa, Diana. *Metode miniinvasive de diagnostic precoce ale cancerului glandei mamare în condiții de ambulatoriu*. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale № 4 (40) 2013. ISSN 1857-0011. Pag. 111.
18. Cernat, V.; Bîlba, V. Aspecte medico-sociale ale morbidității și invalidității oncologice în Republica Moldova. In: *Buletinul informațional al Societății Ştiințifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chişinău, 2013, ISSN 1857-4572. pag. 46-50.
19. Cernat, V.; Gabunea, Marina; Valuţa, Diana. Screening-ul cancerului de col uterin în Republica Moldova: rezultate, eficacitate și perspective. In: *Buletinul informațional al Societății Ştiințifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chişinău, 2013, ISSN 1857-4572. pag. 51-57.
20. Cernat, V.; Prepeleşa, Diana. Etapizarea metodelor de diagnostic în depistarea cancerului glandei mamare în Republica Moldova. In: *Buletinul informațional al Societății Ştiințifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chişinău, 2013, ISSN 1857-4572. pag. 58-60.
21. Jovmir, V.; Crîlova, Olga, Popa, Dorina. Particularitățile și rezultatele screening-ului mamografic a cancerului mamar în raionul Anenii-Noi. In: *Buletinul informațional al Societății Ştiințifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chişinău, 2013, ISSN 1857-4572. pag. 40-46.
22. Iurcu, C.; Cernat, V. Algoritmul de diagnostic precoce în cancerul de prostată. In: *Buletinul informațional al Societății Ştiințifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chişinău, 2013, ISSN 1857-457. pag.205-207.
23. Prepeleşa, Diana. Prioritățile metodelor de diagnostic ale cancerului glandei mamare în condiții de ambulatoriu. In: *INFO-MED, Revistă științifico-practică*. 2013, №2 (22), ISSN 1810-3936. p.40-44.
24. Prepeleşa, Diana. Valoarea semnificativă a diferitelor metode de diagnostic în rata depistării cancerului glandei mamare în Republica Moldova. In: *INFO-MED, Revistă științifico-practică*. 2013, №2 (22), ISSN 1810-3936. p.44-47.
25. Чернат, В.; Цыбырнэ, Г.; Пунга, Жанна; Габуния, Марина; Былба, В. Заболеваемость населения Республики Молдова злокачественными новообразованиями In: *Вопросы Онкологии. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов*. Ст. Петербург, приложение №3, 11-13 сентября 2013, Том 59, стр. 210.

ELABORAREA NOILOR METODE DE TRATAMENT COMPLEX AL CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE (REZULTATE PRELIMINARE A TRATAMENTULUI CHIRURGICAL)

Adrian Clipca¹, dr. în med., conf. cerc., Gheorghe Țîbîrnă¹, dr. hab. în med., prof.univ., academician, Lorena Forn a, Valentina Darii¹, dr. în med., conf. cerc., Vasile Ciorici¹, medic ordinator., Andrei Doruc¹, dr. în med., conf. cerc., Andrei Țîbîrnă², dr. în med., asist. univ., Constantin Clim¹, dr. în med., conf. cerc., Rodica Mândruță¹, dr. în med., cercet. șt., Ivana Clipca¹, dr. în med., Corneliu Cojocaru¹, dr. în med., cercet. șt., Alexandru Marandiuc¹, dr. în med., conf. cerc., Viorel Ureche¹, doctorand, Rodica Tarnaruțaia¹, cercet. șt. stagiar,

¹ IMSP Institutul Oncologic din Moldova,

² USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: adrian_clipca@yahoo.com

Rezumat

Cancerul mucoasei cavității bucale reprezintă o problemă actuală a serviciului oncologic prin nivelul sporit al mortalității (cca 2,2 noi cazuri la 100.000 populație), cauzată de depistarea tardivă a maladiei, marea parte a pacienților (70 - 80%), fiind diagnosticați în stadii avansate (T₃, T₄). Ca urmare a situației date a fost aprobată tema instituțională: „Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale”. Pe parcursul a cca 3,5 ani au fost incluși în studiu 153 bolnavi cu cancer al mucoasei cavității bucale, din ei 68 au fost tratați după programul complex cu efectuarea intervenției chirurgicale la I etapă. Concomitent cu intervenția chirurgicală, 64 de pacienți au urmat cura postoperatorie de radioterapie (în doză standard – 40 Gy). Rezultatele la distanță demonstrează o sporire a supraviețuirii bolnavilor (la 3 ani fiind de 86,7%).

Cuvinte-cheie: mucoasa cavității bucale, cancer, tratament chirurgical, supraviețuire

Summary. Elaboration of new complex methods for treatment of cancer of oral cavity mucosa (preliminary results of surgical treatment).

Cancer of the oral cavity mucosa is a current problem in the oncology service, by increased mortality (about 2.2 new cases per 100,000 population) due to late detection of the disease, most patients (70-80%) were diagnosed in advanced stages (T₃, T₄). Following the data situation was approved institutional theme “Elaboration of new complex methods for treatment of cancer of oral cavity mucosa.” Over the course of about 3.5 years were included in the study 153 patients with cancer of the oral cavity mucosa, of them 68 were treated by complex program, with surgery at the first step. Along with surgery, 64 patients received postoperative radiotherapy cure (standard dose - 40 Gy). The results show an increased distant survival of patients (for 3 years was 86.7%).

Key words: oral mucosa, cancer, surgical treatment, survival

Резюме. Разработка новых методов комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта (предварительные результаты хирургического лечения)

Рак слизистой оболочки полости рта является актуальной проблемой в онкологии ввиду высоких показателей смертности (около 2,2 новых случаев на 100000 населения), обусловленная поздним выявлением заболевания, большая часть пациентов (70-80%) были диагностированы в стадии T₃, T₄. Вследствии данной ситуации, была утверждена научная тема: „Разработка новых методов комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта”. За прошедшие около 3,5 лет были включены в исследование 153 пациентов раком слизистой оболочки полости рта, из них 68 получили комплексное лечение, с выполнением хирургического вмешательства на первом этапе. Наряду с хирургией, 64 пациентов получили послеоперационный курс лучевой терапии (в стандартной дозе - 40 Гр). Предварительные результаты указывают на улучшение результатов лечения (3-х летняя выживаемость составляет 86,7%).

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, рак, хирургическое лечение, выживаемость

Introducere. Conform datelor Cancer-Registru-lui Național, morbiditatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova constituie cca 2,5 – 2,8 noi cazuri la 100000 populație (Diagrama nr.1), anual fiind diagnosticate 85-90 cazuri primare de im-

bolnăvire. Necâtând la aceste cifre modeste, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 70-80%, iar mortalitatea atinge indicii de 2,0 – 2,3 cazuri la 100000 populație.

Analiza statistică a pacienților înregistrați relevă

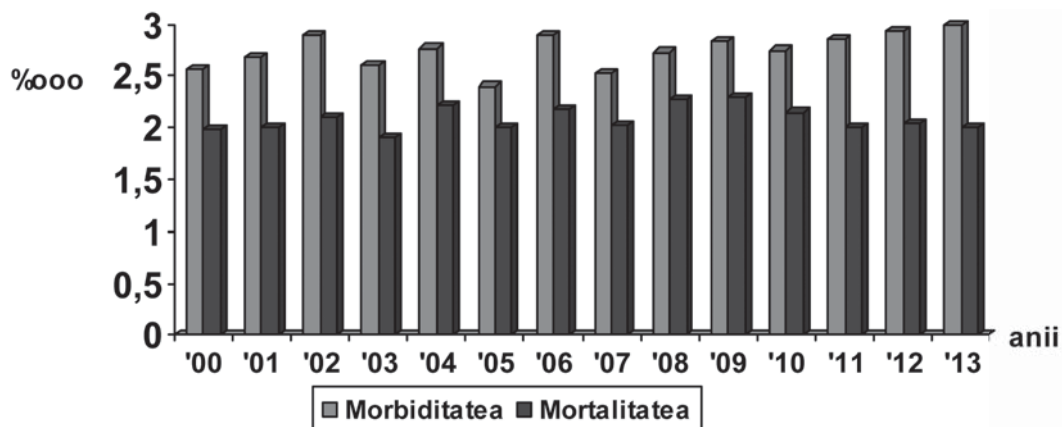


Diagrama nr.1. Morbidity și mortalitatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova

o prevalență marcată a maladiei la sexul masculin (bărbați – 78,5%; femei – 21,5%). Vârsta medie a bolnavilor constituie 49,7 ani la bărbați și 50,1 ani la femei. Conform localizării anatomice a tumorii primare, cele mai afectate regiuni sunt: mucoasa limbii - 35 %; mucoasa rebordului alveolar - 19 %; mucoasa planșeului bucal - 27 %; mucoasa obrazului - 9 %; mucoasa palatului dur și moale - 10% (Diagrama nr. 2).

Analizând situația creată, pentru a remania problema tratamentului și monitorizării bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale, s-a decis a iniția studiu de cercetare clinică. Astfel, s-a aprobat tema științifică „Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale”.

Scopul de bază al proiectului propus a constat în majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale, care la momentul inițierii cercetării constituia 35-39% (la 5 ani). Au fost trasate un șir de obiective:

– Utilizarea metodelor moderne de evidență statistică cu examinarea obligatorie a bolnavilor primari cu cancer al mucoasei cavității bucale de către specialistul oncolog cap și gât pentru confirmare morfologică și stadializare corectă, evidența statistică separată a patologiei oncologice a mucoasei cavității bucale de cea a faringelui.

– Aprecierea indicațiilor pentru aplicare la prima etapă a tratamentului chirurgical cu completarea ul-

terioară cu chimioterapie adjuvantă sau radioterapie. Elaborarea tipurilor noi de intervenții chirurgicale în concordanță cu localizarea procesului și gradul de afectare, prezența metastazelor regionale.

– Stabilirea indicațiilor și contraindicațiilor către chimioterapia regională intraarterială în cancerul mucoasei cavității bucale. Elaborarea schemelor noi, eficiente de tratament chimioterapic regional.

– Perfecționarea metodei de criodistrucție pentru utilizarea ei în tratamentul complex al cancerului mucoasei cavității bucale, specificarea indicațiilor și contraindicațiilor.

– Recuperarea chirurgicală funcțională și estetică a bolnavilor cu elaborarea de noi tipuri de intervenții prin utilizarea de lambouri pediculate, pe pedicul vascular și microchirurgicale. Reabilitarea protetică, drept scop fiind restabilirea funcțiilor de glutiție, respirație, masticatie și vorbire.

Material și metode. Pe parcursul perioadei de derulare a proiectului, toți pacienții primari cu patologie oncologică a mucoasei cavității bucale au fost consultați de specialistul oncolog cap și gât pentru aprecierea tacticii de tratament.

Pacienților primari le-a fost indicat tratamentul combinat în volum de electro-rezecție a formațiunii primare, cu sau fără eviderare ganglionară regională, urmat ulterior de tratament radioterapic postoperator. Pe parcursul a cca 3,5 ani de realizare a temei au fost incluși în studiu 153 bolnavi cu cancer al mucoasei

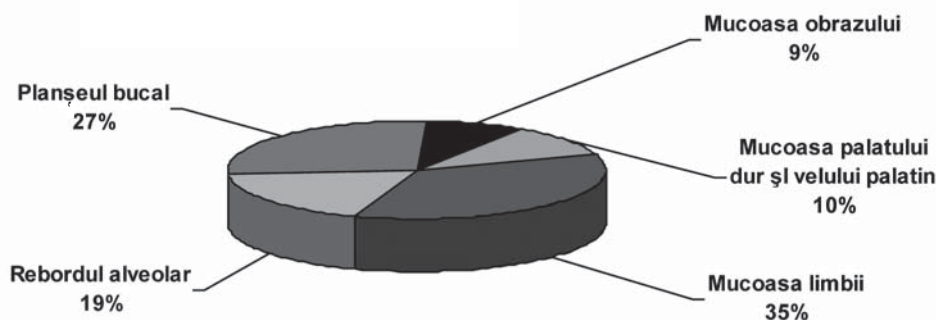


Diagrama nr. 2. Localizarea procesului primar în dependență de zona anatomică afectată

cavității bucale, din ei 68 au fost tratați după programul complex cu efectuarea intervenției chirurgicale la I etapă. Numărul mai redus de pacienți operați a fost condiționat de gradul de extindere a procesului neoplazic primar (în unele cazuri fiind prezente formațiuni tumorose nerezectabile), la fel un factor decisiv a fost refuzul pacientului la tratamentul chirurgical.

Cele mai frecvente intervenții (la 26 bolnavi), au fost efectuate pe motiv de cancer al mucoasei limbii, în volum de la rezecție marginală, până la glosectomie totală în bloc cu rezecția pilierului palatinal, asociate cu intervenții de eradicare a nodulilor limfatici cervicali. În cazurile de tumoră primară $T_2 - T_3$, intervenția era completată cu aplicarea preventivă a traheostomului temporar și ligaturarea arterei lingvale de partea afectată. Nutriția pacienților în primele zile postoperator se efectua prin tub nazo-gastric, completată cu corijare parenterală. În acest grup sunt intervențiile cu cele mai puține complicații postoperatorii (cea mai severă fiind doar dehiscența plăgii prin „lezarea” suturilor, cu epitelizare *per secundam*). La fel, intervențiile nu sunt complicate în plan de recuperare postoperatorie imediată (pentru acoperirea defectului fiind utilizate țesuturile locale).

Un alt grup de intervenții chirurgicale efectuate în cadrul studiului (la 25 bolnavi), au fost pentru tumori ale mucoasei planșeului bucal și a rebordului alveolar a mandibulei cu sau fără implicarea osului mandibular. Pentru această categorie de bolnavi au fost elaborate 3 tipuri de intervenții chirurgicale. În primul subgrup (la 6 bolnavi), au fost efectuate rezecții de mucoasă a planșeului bucal și parțial al spațiului sublingval (cu sau fără rezecția mucoasei rebordului alveolar), dar fără rezecția osului rebordului alveolar al mandibulei (tumorile nu depășeau stadiul clinic T_1 , iar lipsa invaziei osoase era confirmată atât radiologic, cât și clinic - păstrarea mobilității tumorii în coraport cu suprafața

mandibulei). În 3 cazuri s-a efectuat ligaturarea preventivă omolaterală a arterei lingvale, în alte 3 cazuri s-a omis acest procedeu - unul din ele complicându-se la a 8-a zi postoperator cu hemoragie din plagă ca urmare a procesului inflamator local (pacientul fiind și diabetic). Această complicație a necesitat ligaturarea în mod urgent a *arterei lingvalis*. Situația critică fiind depășită, pacientul a fost externat cu bine la domiciliu. Acoperirea defectului posttumoral s-a efectuat prin mobilizarea lamboului lingval. Nici un pacient nu a necesitat aplicarea traheostomului provizoriu, alimentarea preponderent per os și parenteral.

Subgrupul doi (11 bolnavi), a fost alcătuit din cazurile de afectare tumorală a mucoasei planșeului bucal și rebordului alveolar cu invazia incipientă a osului mandibular (care nu depășește însă 1,0 cm pe verticală - fiind radiologic superior de nivelul canalului nervului mandibular). Pentru acest tip de pacienți a fost elaborată intervenția chirurgicală complexă, în care de rând cu electrorezecția tumorii mucoasei planșeului bucal și rebordului alveolar + rezecția parțială a limbii, se efectua rezecția segmentară orizontală a mandibulei, cu excizia astfel a unui fragment „trapezoid” al zonei afectate, puțin inferior de nivelul canalului nervului mandibular. Acest tip de intervenție permite eradicarea tumorii cu păstrarea intergrității și funcționalității arcului mandibular. De regulă, rezecția osului se efectua ca primă etapă a intervenției, urmată ulterior de rezecția în bloc a tumorii mucoasei planșeului bucal (schematic reprezentată în Fig.1). De menționat, că în cazurile de prezență a dinților în aria rezectată a osului mandibular, aceștia din urmă erau incluși în piesa operatorie rezectată (Fig.2). În 9 cazuri intervenția asupra focarului primar era completată cu evidare ganglionară cervicală superioară. Ca metodă de rutină se aplica traheostomul provizoriu și ligaturarea arterelor lingvale (uni- sau bilaterală).

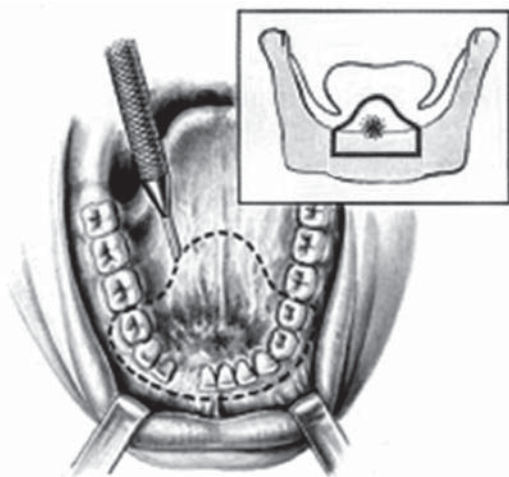


Fig. 1. Marcarea volumului țesuturilor rezectate

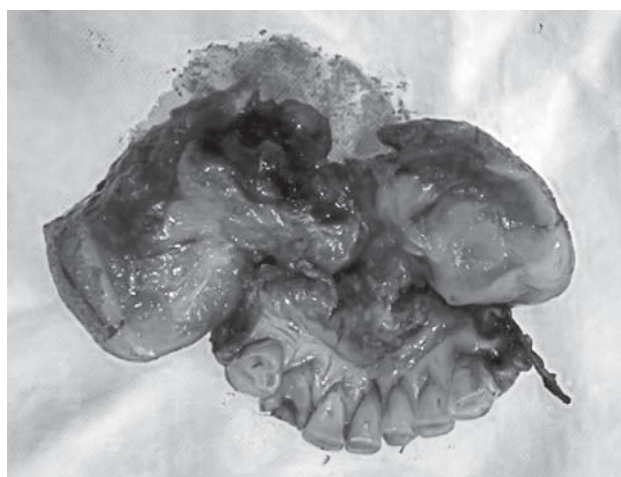


Fig. 2. Piesa operatorie rezectată a osului mandibulei în bloc cu dinții adiacenți și tumorul planșeului bucal

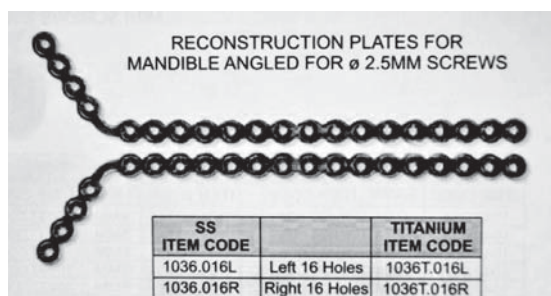


Fig. 3. Plăcile reconstructive de producția „Ascom”, India, utilizate în recuperarea continuității arcului mandibular

Nutriția pacienților prin tub nazo-gastric și parenteral. Acoperirea defectului postoperator se efectua prin mobilizarea largă a lamboului lingval. Drept complicații postoperatorii pot fi considerate 2 cazuri de necroza marginală a segmentului anterior al limbii cu dehiscenta plăgii și dezgolirea suprafeței mandibulei (epitelizarea plăgii ulterior *per secundam*).

În subgrupul trei (8 bolnavi), invazia osoasă depășea limita de 1,0 cm pe verticală, în 5 cazuri infiltrând și canalul nervului mandibular. Pentru acești bolnavi au fost elaborate intervenții chirurgicale complexe cu diferența de la subgrupul precedent prin efectuarea rezecțiilor segmentare totale a osului mandibulei (volumul maxim aplicat fiind de extirpare a 2/3 din arcul mandibular) cu sau fără exarticulare. În 4 intervenții a fost efectuată și rezecția limbii. Obligator la prima etapă se efectua aplicarea traheostomului provizoriu și ligaturarea trunchiului *arterei carotis externa*. Toate operațiile asupra focarului primar au fost completate cu eviderare ganglionară cervicală superioară și laterală, într-un caz cu rezecția mușchiului sternocleidomastoid și a venei jugulare interne, în alt caz fiind efectuată parotidectomie omolaterală. Doar două din intervenții au finisat cu aplicarea orostomei plane (unul din bolnavi fiind secundar, iar altul în stadiul clinic T₄), în restul cazurilor fiind efectuată recuperarea unimomentană a continuității arcului mandibular. Ca material de protezare s-au utilizat plăci perforate de titan. Astfel s-au efectuat două recuperări a segmentului orizontal al mandibulei, în alte două cazuri - cu recupearea și regiunii unghiului mandibulei, iar în celelalte două cazuri - recuperarea hemimandibulei cu articulația temporo-mandibulară pe stânga. Pentru primele patru tipuri de recuperare au fost utilizate plăci perforate din titan de producția „Ascom”, India (Fig. 3). Recuperarea unimomentană complexă cu articulația temporo-mandibulară s-a



Fig. 4. Aspectul radiografic al protezei complexe articulare aplicate după hemirezecția mandibulei cu exarticulare

efectuat cu utilizarea protezelor firmei „Conmet”, Rusia. Restabilirea componentului tisular s-a efectuat prin mobilizarea țesuturilor adiacente și mobilizarea largă a lamboului lingval. Un moment important al protezării unimomentane a constituit în restabilirea ocluziei centrale dentare, fiind obținut un efect cosmetic și funcțional satisfăcător (Fig.4).

Celelalte 17 cazuri de tratament chirurgical aplicat sunt greu de grupat, deoarece sunt foarte diverse ca localizare: 3 bolnavi cu cancer al mucoasei obrazului, 2 bolnavi cu cancer al uvulei palatine cu extindere pe palatul moale adiacent, 5 bolnavi cu cancer al rebordului maxilei superioare cu trecere pe palatul dur, 1 bolnav cu cancer al mucoasei în limita palatului dur, 1 bolnav cu afectarea mucoasei zonei pilierului palatinal anterior, 2 bolnavi cu afectarea mucoasei regiunii retromolare și 3 bolnavi cu afectare complexă a mucoasei rădăcinii limbii cu trecere pe pilierul palatinal și parțial - tonsila palatină.

Vom menționa unul din cazurile de afectare a mucoasei regiunii retromolare, fiind extrem de avansat, cu infiltrarea țesuturilor moi ale obrazului, penetrare în sinusul maxilar și regiunea pterigo-palatină, trism complet al mușchilor masticatori (diagnosticul preoperator fiind confirmat doar citologic din cauza imposibilității examinării clinice a bolnavului). Intervenția a fost de volum, cu traheostomie provizorie și ligaturarea trunchiului *arterei carotide externe* pe dreapta, operație tip Crail pe dreapta cu eviderare ganglionară cervicală superioară, hemirezecția mandibulei cu exarticulare, rezecția marginală a limbii, parotidectomie și electrozecția maxilei superioare pe stânga. Aplicată orostomă plană. Postoperator efectuată cura de radioterapie DS=40 Gy. Boala însă a progresat, atât local, cât și la distanță (prin metastaze hepatice), și la 15 luni de la intervenție bolnavul a decedat.

La fel necesită menționate intervențiile chirurgi-

cale în cele trei cazuri de afectare complexă a bazei limbii, pilierului palatinal și parțial - tonzilei palatine. Un moment important îl constituie accesul către tumoare, pentru asigurarea căruia, în premieră a fost efectuată intervenția de mandibulotomie mediană, cu devierea laterală a ramurilor mandibulei, rezecția planșeului bucal, electrorezecția procesului tumoral și refacerea ulterioară a continuității arcului mandibular prin osteosinteză cu placă metalică. Intervențiile la fel au fost de volum, cu respectarea rigorilor expuse în descrierea operațiilor anterioare. Recuperarea defectului posttumoral rămâne a fi o problemă, în unul din cazuri fiind efectuată prin mobilizarea țesuturilor locale, în alt caz - prin aplicarea lamboului facial pediculat (având ca vas de nutriție *artera facială*), iar în al treilea caz - prin utilizarea lamboului musculo-cutanat *pectoralis major* (având ca vas de nutriție *artera toracică internă*). Evoluția postoperatorie a tuturor cazurilor a fost benefică, cu restabilirea nutriției per os la cca 3 săptămâni postoperator. Unul din bolnavi însă a progresat, cu apariția metastazelor la distanță (fiind din start pacient secundar - după tratament radioterapic preoperator în doză deplină de 60 Gy.), local - fără semne de boală. Decesul înregistrat la 10 luni postoperator.

În plan de tratament combinat, 64 din bolnavii operați au urmat cura postoperatorie de telegamaterapie. Tratamentul radioterapic a fost efectuat în secțiile de radioterapie a Institutului Oncologic. S-a aplicat gamaterapie la distanță la aparatele „Terabalt”, având ca sursă de iradiere Co^{60} (izotop de Cobalt), cu doze fracționate a câte 2 Gy în doză totală de 40 Gy la cură.

La fel, pe parcursul studiului, au fost apreciate criteriile de administrare a tratamentului chimioterapic sistemic în cazurile de tumori ulcero-infiltrative, atât a mucoasei limbii, cât și a planșeului bucal, rebordului mandibului, velului palatin, în special cu propagare în orofaringe, în care intervenția chirurgicală nu asigură radicalitatea la prima etapă. Ca o oportunitate a aplicării chimioradioterapiei sistemice a servit și refuzul bolnavului de la intervenția chirurgicală la prima etapă. Contraindicațiile către tratamentul chimioterapic sistemic și radioterapic au fost apreciate după criteriile unanim acceptate în terapia oncologică (scara ECOG, scara Carnovschii), în funcție de statutul somatic, vârsta bolnavului etc. Schemele de tratament aplicate au ca bază Preparatele de Platină, administrate în doză de 100 mg/m² i/v în combinații diferite cu Metotrexat, Bleomycină, 5-Fluoruracil, Gemcitabină etc.

Rezultate și discuții. Din start este necesar de menționat, că din cei 68 bolnavi supuși tratamentului chirurgical 57 au fost pacienți primari (fără careva

tratament administrat anterior), iar 11 - pacienți secundari (care au urmat inițial tratament radioterapic în una sau două etape). Pe parcursul perioadei de urmărire au fost înregistrate 7 decese (3 decese fiind din grupul pacienților primari și alte 4 - din grupul pacienților secundari). Drept cauză de deces s-a înregistrat progresarea locală și la distanță a maladii în 3 cazuri, progresarea doar la distanță a maladii prin metastaze hepatice și pulmonare - în 2 cazuri (fără semne locale de boală), și un caz de otrăvire (fiind lipsă manifestările locale sau la distanță a bolii). La fel este necesar de menționat că din cei 61 de bolnavi aflați la evidență - 57 sunt fără careva semne de boală. La 3 bolnavi este înregistrată recidivă locală a procesului (2 din ei fiind reoperați, unul a refuzat reintervenția) și, 1 bolnav cu manifestări la distanță a bolii (urmează tratament sistemic medicamentos).

La momentul prezentării materialului dat termenul de urmărire de 3 ani au suplinat 15 bolnavi, în numărul lor fiind înregistrate 2 decese. Astfel se poate constata că la moment, supraviețuirea la 3 ani constituie 86,7%.

Ca discuții se poate relata evoluția optimizării tratamentului complex al bolnavilor cu tumori ale mucoasei cavității bucale în anii realizării studiului. Pentru asigurarea continuității fluxului de pacienți, ei sunt examinați primar în policlinica oncologică cu efectuarea procedurilor diagnostice necesare, ulterior fiind discutați la consiliul comun al oncologilor-chirurghi ai laboratorului științific „Tumori cap și gât și microchirurgie” cu specialistul radioterapeut și la necesitate - chimioterapeut. Etapele de tratament sunt asigurate de colaboratorii Institutului Oncologic ce permite respectarea consecutivității și continuității sale. Reabilitarea bolnavilor de asemenea se efectuează în secțiile clinice a Institutului cu antrenarea, la necesitate, a laboratorului de protezare oromaxilofacială.

Totalizarea prealabilă a rezultatelor obținute, a permis sinteza unui algoritm de tactică optimă de tratament, care însă este stric individualizată, fiind în funcție de stadiul maladii, forma de creștere, forma morfologică, prezența metastazelor, vârsta pacientului, longevitatea perioadei de evoluție a bolii, tratamentul administrat anterior etc.

Ca eficacitate sunt mai bune rezultatele tratamentului complex la pacienții primari, cu efectuarea intervenției chirurgicale la prima etapă, completată de cura postoperatorie de radioterapie.

Concluzii

Tratamentul bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale necesită o tactică „activă”, adaptată fiecărui caz clinic în concordanță cu stadiul maladii, localizare, varianta de creștere, vârsta pacientului etc.

Tactica tratamentului necesită a fi apreciată după stabilirea gradului de răspândire, verificarea morfologică a maladiei, prin consiliu comun al oncologilor cap și gât cu specialiștii radioterapeuți și chimioterapeuți.

La planificarea tratamentului chirurgical necesită a fi luată în calcul prealabil posibilitatea recuperării bolnavului atât funcțional, cât și estetic, cu asigurarea unui nivel decent al calității vieții.

Bibliografie

1. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24–35.
2. Bsoui S.A., Huber M.A., Terezhalmay G.T. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: A comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract.* 2005;4:1–16.
3. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294–4301. Epub 2011 Oct 3.
4. Cogliano V., Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol.* 2004;5:708.
5. Henley S.J., Thun M.J., Connell C., Calle E.E. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Causes Control.* 2005;16:347–358.
6. Koch W.M., Stafford E., Bajaj G. Cancer of the Oral Cavity. Part A: General Principles and Management. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach.* Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 250–265.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. V.2.2014. Accessed at www.nccn.org on June 5, 2014.
8. Paleri V., Rees G., Arullendran P. et al. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: A diagnostic meta-analysis. *Head Neck.* 2005;27:739–747.
9. Tibirna Gh. Atlas – Chirurgia oncologica a tumorilor regiunii capului si gatului in imagini. Editura “Europress”, 328p., Chisinau 2011.
10. Vartanian J.G., Magrin J., Kowalski L.P. Total glossectomy in the organ preservation era. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18:95–100.
11. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116–1127.
12. Wrangle J.M., Khuri F.R. Chemoprevention of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Opinion in Oncology.* 2007;19:180–187.

PARTICULARITĂȚI ALE ANGIOGENEZEI ÎN DIVERSE TIPURI HISTOLOGICE DE CARCINOM

Natalia Doicov, dr., Anatolie Cernîi, dr. hab., profesor universitar, Iraidă Iacovlev, dr. hab., profesor universitar, Nina Bogdanscaia, dr.hab., conferențiar cercetător, Inga Chemencedji, Irina Caraman,

Laboratorul științific Morfologia tumorilor, IMSP Institutul Oncologic, Moldova

n.doikova@mail.ru, t.069837037

Rezumat

În această lucrare sunt prezentate rezultatele studiului histologic, imunohistochimic și de microscopie electronică a caracteristicilor angiogenezei în carcinoamele diverselor organe cu diferite tipuri de epitelii (de col uterin, cavitate bucală, orofaringe, esofag, laringe, penis, piele, vezică urinară, stomac, colon, endometriu, glandă tiroidă, glandă mamară). Densitatea microvaselor a fost studiată cu ajutorul markerilor CD31, CD34, D2-40, anticorpi la actina musculară netedă. Rezultatele obținute demonstrează că angiogeneza are o legătură cu potențialul invaziv de carcinom, cel mai pronunțat în zona frontului de invazie la periferia tumorii. Au fost identificate anumite diferențe privind densitatea structurilor microvasculare în funcție de stadiul procesului neoplazic, gradul de diferențiere și formele histologice de carcinoame.

Cuvinte-cheie: angieneză, carcinom, imunohistochimie, densitatea microvaselor

Summary. Peculiarities of angiogenesis in various histological types of carcinomas

The following study represents results of histological, immunohistochemical, electromicroscopical research of angiogenesis specialties in carcinomas of various organs with different type of epithelium (cervix, oral mucosa, pharynx, esophagus, larynx, penis, skin, bladder, stomach, colon, endometrium, thyroid gland, mammary gland). In the course of research were studied density of microvessels using CD31, CD34, D2-40 markers, netted muscles actin-antibodies. The results evidence a relation of angiogenesis and invasive potential of carcinomas, which is emphasized at invasion zones

of tumor periphery. Were identified certain differences in density of microvessel structures depending on the stage of neoplastic process, grade of differentiation and histological type of carcinoma.

Key words: angiogenesis, carcinoma, immunohistochemistry, density of microvessels

Резюме. Особенности ангиогенеза в различных гистологических типах карцином

В данной работе представлены результаты гистологического, иммуногистохимического, электронномикроскопического изучения особенностей ангиогенеза в карциномах разных органов с различным типом эпителия (шейки матки, слизистой полости рта, ротоглотки, пищевода, гортани, пениса, кожи, мочевого пузыря, желудка, толстого кишечника, эндометрия, щитовидной железы, молочной железы). Изучалась плотность микрососудов с применением маркеров CD31, CD34, D2-40, антител к гладкомышечному актину. Полученные данные свидетельствуют о связи ангиогенеза с инвазивным потенциалом карцином, наиболее выраженным в области фронта инвазии по периферии опухоли. Выявлены определенные различия в плотности микрососудистых структур в зависимости от стадии неопластического процесса, степени дифференцировки и гистологической формы карцином.

Ключевые слова: ангиогенез, карцинома, иммуногистохимия, плотность микрососудов.

Introducere

O mare parte a cercetărilor din oncologia fundamentală se axează asupra particularităților celulelor tumorale. O atenție mult mai mică este acordată stromei tumorale, deși este știut că angiogeneza (neovascularizarea) stromală are un rol crucial în progresia tumorală [6,12]. În prezent se știe că angiogeneza, care este definită ca proces de formare al unor vase sanguine noi, este un proces fundamental pentru creșterea tumorală [9,10,11,12]. Densitatea vasculară, arhitectura și expresia factorilor angiogenici se corelează cu evoluția tumorii în majoritatea studiilor [1,3,4,8].

Scopul proiectului

Studiul angiogenezei în carcinoamele de diferită structură histologică și diferită localizare, estimarea relațiilor dintre angiogeneză și gradul de progresie tumorală.

Material și metode

Au fost studiate morfologic prin metode histologice, imunohistochimice și electrono-microscopice peste 980 de carcinoame de diverse organe cu diferite tipuri de epitelii. Studiul a fost realizat pe materialul tisular biopsic, piesele de conizație și materialul postoperator. Cazurile de control au fost reprezentate de epiteliul normal, învecinat neoplaziilor. În 320 de cazuri de carcinom și procese displazice au fost identificate caracteristici ale angiogenezei. Prin metode imunohistochimice au fost cercetate displazii și carcinom in situ (CIN I-III) de col uterin (35 cazuri), carcinoamele pavimentoase de col uterin (59 cazuri), mucoasă orală (19 cazuri), faringe (18 cazuri), laringe (12 cazuri), esofag (6 cazuri), penis (6 cazuri), carcinoame mamare (30 cazuri), carcinoame tiroidiene (30 cazuri), carcinoame uroteliale (20 cazuri), adenocarcinoamele colorectale (33 cazuri), adenocarcinoamele gastrice (40 cazuri), adenocarcinoamele endometriale (31 cazuri).

Microdensitatea vasculară a fost evaluată prin

imunomarcarea secțiunilor cu markeri pentru celule endoteliale (CD31, CD34, D2-40, anti-actina mușchilor netezi „Dako”). Densitatea microvasculară a fost apreciată după metoda Weidner (metoda „hot spot”) [6], prin care vasele tumorale evidențiate imunohistochimic au fost numărate în câmpurile (cel puțin trei) cu densitatea vasculară cea mai mare, câmpurile fiind alese la amplificarea mică a microscopului (x100). Cuantificarea vaselor s-a efectuat la amplificarea mare (x400) a microscopului, fiind urmată de calcularea mediei aritmetice. Astăzi această metodă este aplicată extensiv pentru aprecierea densității microvasculare în tumori. Neoplaziile colului uterin (94 cazuri) au fost investigate imunohistochimic privind expresia factorului de creștere a endoteliului vascular VEGFA și expresia receptorilor factorului de creștere a endoteliului vascular VEGFR2.

Prin metoda electronomicroscopică au fost cercetate 6 carcinoame microinvazive, 20 carcinoame pavimentoase de col uterin, 8 carcinoame pavimentoase ale mucoasei orale și 11 carcinoame faringiene. Pentru microscopia electronică piesele tisulare au fost fixate în aldehydă glutarică tamponată 5%, pH-7,4, M-0,1, postfixate în tetraoxidă de osmiu 1% în tampon fosfat pH-7,2, M-0,1. După deshidratare, materialul a fost inclus în epon-aralgid. Secțiunile ultrafine au fost contrastate cu citrat de plumb și acetat de uraniu, și au fost examinate la microscopul electronic JEM-100SX.

Rezultate

La etapele incipiente au fost investigate carcinoamele pavimentoase ale epiteliului de suprafață a mucoaselor diferitor organe. În colul uterin au fost studiate distribuția și densitatea microvaselor CD 31-pozitive și CD 34-pozitive (CD 31+, CD34+).

Rezultatele obținute au arătat că, în mucoasa exocervixului acoperită cu epitelii pavimentos stratificat predomină vase de tip matur, mult mai puțin vase sanguine de tip intermediar. Rețeaua capilară este dez-

voltată cel mai bine în imediata apropiere de epiteliul pavimentos stratificat de suprafață. La displazie ușoară a epiteliului pavimentos stratificat (CIN1), distribuția și numărul microvaselor sanguine CD 31+ nu se deosebea semnificativ de numărul microvaselor în cervixul normal (densitatea microvasculară $15,4 \pm 1,2$). Însă, odată cu creșterea severității proceselor displazice, densitatea microvasculară în zona subepitelială se mărește. La displazie moderată (CIN2), densitatea vaselor sanguine era ceva mai mare ($19,8 \pm 1,5$). O creștere semnificativă a numărului de vase sanguine a fost constatată în cazurile displaziei severe și a carcinomului „in situ” (CIN3). În aceste cazuri a fost constatată prezența multiplelor vase sanguine (cu o densitate de $31,1 \pm 3,5$), localizate la interfața stromei cu epiteliul neoplazic (Tab.1).

O creștere și mai mare a densității de microvase a fost constatată în cazurile de microcarcinom ($36,8 \pm 3,4$). Cea mai mare densitate a microvaselor a fost identificată în carcinomul invaziv pavimentos ($49,2 \pm 4,7$), care este deosebit de pronunțată în regiunea frontului de invazie tumorală în comparație cu centrul tumorii. O legitate similară a fost determinată și în procesul studiului microvaselor CD 34+, densitatea cărora în regiunea frontului de invazie a carcinomului pavimentos nekeratinizat ajunge până la $54,3 \pm 5,1$.

Sunt cunoscuți diferiți factori care stimulează angiogeneza, incluzând factorul de creștere vascular endotelial (VEGF) [1,7]. Excesul de expresie VEGF induce și susține angiogeneza tumorală [9]. Acest factor este produs de celulele proliferative ale tumorilor maligne. Astfel de tumori sunt denumite ca fenotip angiogen. Spre deosebire de tumorile epiteliale de alte localizării, în care, conform literaturii de specialitate, doar 10% din celulele tumorale produc VEGF [7], în studiile noastre, în cele mai multe celule de neoplazii cervicale au fost menționate reacții pozitive cu anticorpi la VEGF de diferită intensitate. Tot odată, VEGF nu a fost depistat în zonele normale ale colului uterin. La displazie ușoară (CIN1) citokina se depista în cantități nesemnificative. Creșterea expresiei VEGF a fost observată la CIN 2-3, adică cu mult mai înainte de apariția, de fapt, a cancerului. În carcinomul invaziv pavimentos de col uterin VEGF a fost determinat prin imunohistochimie la 60% dintre celulele epiteliale și stromale. Celulele tumorale au fost

pozitive pentru acest marker în 85,7% de cazuri. A fost constatată o creștere a expresiei VEGF în celulele tumorale a frontului de invazie, ceea ce indică la faptul că angiogeneza este cel mai activă la periferia tumorii.

În procesul dezvoltării neoplaziei are loc nu numai creșterea numărului de microvase, dar și modificarea structurii acestora. În rezultatul investigațiilor electronoptice efectuate, noi am constatat că perețele capilarelor situate sub epiteliul neschimbat, precum și sub focarele de displazie ușoară și moderată a fost formată din endoteliu și pericite. În carcinomul «in situ» apăreau capilare de tip imatur cu absența parțială sau totală a pericitelor, cu endoteliu fenestrat, cu rupturi în membrana subendotelială și, chiar, lipsa ei completă. În stroma subepitelială a colului uterin au fost observate vase limfatice D2-40 pozitive doar izolate, mărunte. Numărul acestora creștea ușor odată cu creșterea gradului de severitate a proceselor neoplazice. În procesele neoplazice a colului uterin au fost observate porțiuni de țesut conjunctiv de diferită densitate și focare de infiltrate de celule rotunde, compuse din macrofage, limfocite, celule plasmice, mastocite. Intensitatea acestor procese are legătură cu densitatea microvaselor.

Odată cu carcinomul pavimentos de col uterin au fost studiate cazurile de cancer pavimentos de alte localizării: cavitatea bucală, orofaringe, esofag, laringe, penis și cancer de piele.

În toate carcinomele pavimentoase ale mucoaselor a fost stabilită creșterea densității de microvase sanguine CD31- pozitiv comparativ cu numărul lor în sectoarele cu mucoasa normală, acoperită cu epiteliului nemalignizant. Cel mai mare număr de microvase a fost observat în regiunea frontală a invaziei. În majoritatea carcinoamelor s-a depistat o cantitate semnificativă de microvase imature actin- negative. Numărul vaselor limfatice D2-40+ crește ușor, comparativ cu mucoasa nemodificată.

Între carcinoamele pavimentoase, în special a pielii a fost evidențiat un grup de tumori care se deosebesc prin aranjament dens a straturilor canceroase mari, care sunt separate cu straturi subțiri unice de țesut conjunctiv, cu nenumeroase microvase. Densitate microvaselor CD31- și -CD34 pozitive în astfel carcinoame intratumorale este foarte scăzu-

Tabelul 1

Densitatea microvasculară a vaselor sanguine CD31+ din stroma conjunctivă în cadrul progresiei neoplaziei de col uterin

	Cazuri control (normă)	CIN1	CIN2	CIN3	Carcinom microinvaziv	Carcinom invaziv
Vase CD31+	14,1±2,1	15,4±1,2	19,8±1,5	31,1±3,5	36,8±3,4	49,2±4,7

tă și nu diferă în centrul tumorii ($CD31 + 9,1 \pm 2,8$ și $CD34 + 10,1 \pm 3,2$). Densitatea de microvase- $CD34$ pozitive este mult mai mare la periferie ($25,3 \pm 5,1$). Un alt grup de carcinom pavimentos se caracteriza prin formarea unor straturi canceroase mai mici, distanțate una de la alta și separate prin stromă exprimată cu infiltrare plasmocitară și limfoidă. În acest grup se distinge o distribuție mai uniformă a microvaselor în diferite zone ale tumorii (intratumoral și în regiunea frontului de invazie). Densitatea de microvase $CD34$ -pozitive intratumoral este de $23,8 \pm 3,6$, în frontul invaziei este de $27,7 \pm 3,9$. Astfel, densitatea microvaselor depinde de tipul de creștere a carcinoamelor.

Carcinoamele uroteliale a vezicii urinare, provenite din epiteliul de suprafață, denumit anterior ca tranzitoriu, au fost studiate în funcție de gradul de diferențiere și formele histologice: papilar și infiltrativ. S-a constatat o creștere a densității microvaselor $CD31+$ și $CD34+$ în carcinoame, comparativ cu densitatea de microvase în mucoasa nemalignizantă. Intratumoral, numărul lor este mai mare decât la periferie în toate tipurile de tumori. În carcinoamele papilare densitatea de microvase $CD34+$ intratumoral este de $26,5 \pm 6,4$, în zona de invazie – $21,1 \pm 6,4$; în carcinoamele infiltrative densitatea intratumoral este $31,5 \pm 8,2$, în zona de invazie – $23,5 \pm 6,7$. Numărul de microvase $CD34 +$ crește în funcție de reducerea gradului de diferențiere a tumorii atât în interiorul tumorii, cât și în frontul de invazie. Astfel, în carcinoamele bine diferențiate G1 densitatea microvaselor $CD34 +$ intratumoral este $23,6 \pm 7,4$, în frontul invaziei – de $23,3 \pm 8,9$; în carcinoamele slab diferențiate G3 densitatea microvaselor $CD34 +$ intratumoral este de $35,18 \pm 4,58$, în frontul de invazie de $30,35 \pm 4,78$. Cel mai mare număr de microvase imature actin-negative a fost depistat la periferia tumorii. Nu a fost evidențiată o diferență semnificativă între densitatea de microvase limfactice în carcinoamele papilare și carcinoamele infiltrative.

Investigarea adenocarcinoamelor tractului gastro-intestinal a demonstrat că densitatea microvaselor $CD31+$ este mai înaltă în toate tumorile comparativ cu mucoasa nemalignizantă. În stroma adenocarcinoamelor colorectale cu metastaze în ganglionii limfatici regionali numărul microvaselor $CD31 +$ ($27,0 \pm 5,2$) este mai mare decât în tumori nemetastazante ($18,9 \pm 3,9$). Mai mult decât atât, acest număr intratumoral este mai mare decât la periferie. La cercetarea densității microvaselor D2-40- pozitive și a procentajului vaselor imature actin-negative, diferențe semnificative dintre cele două grupe de carcinoame nu au fost constatate. Conform datelor noastre, frecvența capilarelor imature actin-negative crește semnificativ în

zona frontului de invazie. Carcinoamele colorectale metastazante se caracterizează prin frecvență scăzută a formelor bine diferențiate (6,7%) și prevalența tumorilor care concresec toate straturile peretelui intestinal (93,3%). Potrivit rapoartelor, progresia și metastazarea cancerului este în mare măsură determinată atât de proprietățile agresive ale celulelor, cât și de particularitățile angiogenezei stromei (Raica M., 2010).

În adenocarcinoamele gastrice o astfel de diferență de densitate a microvaselor $CD-31 +$ în tumorile metastazante și nemetastazante nu au fost observate. Cu toate acestea, a existat o cantitate mai mare de vase actin-negative în tumorile gastrice metastazante cu o predominanță în frontul invaziei. Cel mai mare număr de microvase actin-negative imature au fost detectate în adenocarcinomul metastazant slab diferențiat cu infiltrația difuză. Frecvența de microvase imature actin-negative în tumorile metastazante a fost de 10,2% intratumoral și 12,2% în frontul de invazie; în tumorile nemetastazante, respectiv - 3,9% intratumoral și 4,7% în frontul de invazie.

În studiul de adenocarcinom al corpului uterin cea mai mică densitate a microvaselor $CD31+$ ($15,3 \pm 1,1$) a fost de a depista în adenocarcinoamele care creșteau în limitele endometriului. Iar cea mai mare densitate de microvase a fost observată în regiunea frontului invaziei de adenocarcinom care concrește mai mult de jumătate din miometru ($30,7 \pm 5,5$). Aceiași legitate a fost observată în numărul de vase limfactice D2-40 pozitive. Frecvența microvaselor imature constituia 2,3% în adenocarcinoame care cresc în limitele endometrului și mult mai mult în adenocarcinoame cu invazie până la jumătate de miometriu 12,9%. Endometrul diferă de alte tipuri de mucoase prin prezența unui număr mare de miofibroblaste ($12,1 \pm 3,0$), numărul căror crește în zona frontului de invazie a adenocarcinomului cu invazie cu mai mult de jumătate din miometru ($22,7 \pm 9,4$).

În carcinoamele ductale mamare invazive (în clasificarea modernă: carcinoame invazive de tip nespecific) a fost realizată cercetarea densității microvasculare în grupuri fără chimioradioterapie preoperatorie (fără PCT+RT) și cu chimioradioterapie preoperatorie (după PCT+RT). În fost evidențiate cazuri separate cu metastaze în ganglionii limfatici regionali (Mt) și fără metastaze (fără Mt). Diferențiere a carcinoamelor studiate, în fond corespundea G2, mai rar G3, se observau diferențe în densitatea microvaselor în diferite zone ale tumorii în funcție de expresia stromei. S-a constatat că în grupul 1, fără PCT+RT preoperator, în cazul cu MT densitatea $CD31+$ și $CD34+$ intratumoral aproape nu este diferit. Cu toate acestea, frontul invaziei, comparativ cu zona intratumorală, se

caracteriza prin creșterea densității microvasculare, în special CD34 +, pe alocuri cu formarea a mai multor fascicule, preponderent în cazurile cu metastaze (CD31+ fără Mt $22,6 \pm 5,6$, cu MT $26,8 \pm 5,0$; CD34 + fără Mt $28,3 \pm 11,3$, cu MT $48,2 \pm 11,6$). În carcinoamele cu MT numărul vaselor limfatice D2-40 + a fost semnificativ mai mare, numărul căroră, practic, nu diferă în zonele intratumorale și periferice (MT D2-40 + $12,5 \pm 7,3$, fără Mt $7,4 \pm 3,7$). În grupul cu chimioradioterapie preoperatorie densitatea microvaselor a fost semnificativ mai mică; prin cea mai mică densitate microvasculară se deosebea zona de invazie atât în cazurile cu MT, cât și fără MT (CD31 + fără Mt $5,5 \pm 2,6$, cu MT $7,9 \pm 4,09$).

În glanda tiroidă densitatea microvasculară a fost studiată în carcinoamele papilare și foliculare. S-a constatat că în carcinomul papilar densitatea microvasculară depinde de gradul de diferențiere a tumorii. În microcarcinoamele papilare slab diferențiate densitatea microvasculară CD31 + și CD34 + a fost mai mare în comparație cu formele înalt diferențiate, în special în frontul invaziei. În zona frontului de invazie a carcinomului papilar slab diferențiat au fost observate multe vase imature actin-negative cu formarea unor focare mici și mari sub formă de fascicule compacte din vase mici adiacente, estimarea numărului căroră deseori nu era posibilă. Uneori, astfel de focare au fost depistate și în zona intratumorală. Densitatea microvaselor CD34 + în forme bine diferențiate intratumoral este de $26,3 \pm 10,7$, în frontul invaziei – $54,3 \pm 6,7$; în forme slab diferențiate CD 34 + intratumoral – $37,4 \pm 15,6$, în frontul invaziei – $63,8 \pm 13,0$. În carcinomul tiroidian folicular densitatea microvasculară este semnificativ mai mare în comparație cu carcinomul papilar și distribuția vasculară este mai uniformă pe întreaga suprafață a tumorii. Cel mai mare număr de microvase sunt CD 34 pozitive $119,4 \pm 12,6$ intratumoral și $140,9 \pm 4,9$ în frontul invaziei. (Cernîi A., 2013). În zona frontului de invazie a fost depistat un număr mare de microvase imature. În carcinomul papilar al glandei tiroide au fost identificate acumulări focale a microvaselor limfatice D2-40 +, în special intratumoral în centrele de infiltrație limfoidă și de fibroză.

Concluzii

Cercetarea angiogenezei în carcinoamele diferitor organe a permis identificarea caracteristicilor principale comune ale acestui proces. Neovascularizarea tumorii, care oferă posibilitatea de creștere și progresie a acesteia, este un proces complicat și multistadial, în care participă celulele tumorale, elementele stromale (fibroblaste, miofibroblaste), infiltrate celulare, fibre de collagen și un șir întreg de factori de stimulare a angiogenezei.

- În toate cazurile studiate, densitatea microva-

selor în tumoare a fost mai mare decât în porțiunile nemodificate ale mucoasei sau ale parenchimului însuși a organului.

- De exemplu, în colul uterin a fost depistată sporierea densității microvaselor odată cu creșterea severității proceselor neoplazice. În majoritatea carcinoamelor examinate (cu excepția vezicii și a colonului) densitatea microvaselor a fost semnificativ mai mare în regiunea frontală a invaziei comparativ cu zona intratumorală. De menționat, că în regiunea frontului de invazie în toate carcinoamele, inclusiv și a vezicii și a colonului se detecta un număr mare de microvase imature actin-negative.

- În vasele imature parțial sau total lipsește stratul pericitar, se observă defecte și subțiere a membranei bazale în stratul endotelial, ceea ce contribuie la penetrarea celulelor tumorale în lumenul vasului și la extinderea lor ulterioară.

- Factorul, care stimulează creșterea vaselor (VEGF), a fost depistat în cantități mari în celulele tumorale și celulele stromei în procesele neoplazice ale colului uterin, preponderent în carcinoame invazive. În adenocarcinoamele endometrului a fost depistat un număr mare de miofibroblaste, care, conform datelor din literatură, pot produce factorul de creștere care stimulează proliferarea celulelor tumorale și angiogeneza [5].

- În carcinoamele metastatice ale tractului gastrointestinal și al glandei mamare s-a observat o densitate mare a microvaselor imature actin-negative, în special, în frontul de invazie. În cancerul mamar metastazat crește densitatea microvaselor limfatice D2-40- pozitive. Capacitatea pentru dezvoltare și metastazare depinde de mai mulți factori: agresivitatea și gradul de diferențiere a tumorii, extinderea și profunzimea de germinare, densitatea microvaselor imature în frontul de invazie și structura însuși a organului.

- Rezultatele obținute demonstrează legătura angiogenezei cu potențialul invaziv al carcinoamelor, cel mai pronunțat în zona frontului de invazie la periferia tumorii.

- S-a constatat că polichimioterapia și radioterapia preoperatorie a cancerului ductal invaziv al glandei mamare inhibă puternic formarea de vase sangvine în zona de invazie, împiedicând astfel la creșterea tumorii.

- Cu toate acestea, angiogeneza depinde și de particularitățile structurale ale organelor. Astfel, cancerul folicular al tiroidei, care se deosebește prin densitate înaltă ale microvaselor, se dezvoltă în organ cu un grad ridicat de vascularizare.

- Diferite tipuri identificate de creștere a cancerului pavimentos a pielii sunt însoțite de densitate diferită a vaselor intratumoral și în frontul invaziei.

În prezent, gradul de vascularizare a carcinoamelor nu a primit încă statut de standard de diagnostic și tratament. Cu toate acestea, studiile clinico-morfologice efectuate ale tumorilor diferitor organe, indică necesitatea de apreciere a acestui indicator în ceea ce privește precizarea prognozei și optimizarea tratamentului.

Bibliografie

1. Barbu I., Crăițoiu S., Simionescu C.E., Drăginei A.M., Mărgăritescu C. CD105 microvessels density, VEGF, EGFR-1 and c-erbB-2 and their prognostic correlation in different subtypes of cervical adenocarcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2013; 54(3), p.519-30.
2. Cernii A., Iacovlev I., Bogdanscaia N., Doicov N., Chemencedji I., Stancul I. Particularitățile angiogenezei în carcinoamele tiroidiene. *Buletinul AȘM, Chișinău* 2013; №4(40) p.160-162.
3. Mitchell J.C. Angiogenesis in benign and malignant thyroid disease, *Thyroid.* 2005; 15(6), p.494-510.
4. Mondal SK¹, Dasgupta S¹, Mandal PK¹, Chatterjee S¹, Chakraborty D². Is there any role of mast cell density and microvessel density in cervical squamous cell carcinoma? A histologic study with special reference to CD-34 immunomarker staining. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014 Apr; 35(2), p.165-9.
5. Orimo A., Tomioka Y., Shimizu Z., Sato M., Oigawa S., Kamata K., Nogi Y., Inoue S., Takahashi M., Hata T., Muramatsu M. Cancer-associated Myofibroblasts Pos-

sess Various Factors to Promote Endometrial Tumor Progression *Clin Cancer Res* October 2001 7; 3097-3105.

6. Raica M., Cîmpean A.M., Gaje P.M., Ribatti D. Angiogeneza și limfangiogeneza tumorală. *Colecția Academica, Timișoara.* 2010; p.393.
7. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis.* 2006; 9(4) p.225-30.
8. Stabenow E. Angiogenesis as an indicator of metastatic potential in papillary thyroid carcinoma, *Clinics (Sao Paulo).* 2005; 60(3), p.233-40.
9. Tzoutzos K., Batistatou A., Kitsos G., Liasko R., Stefanou D. Study of microvascular density and expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in cancerous and precancerous lesions of the eyelids. *Anti-cancer Res.* 2014 Sep; 34(9), p.4977-83.
10. Yazdani S., Kasajima A., Tamaki K., Nakamura Y., Fujishima F., Ohtsuka H., Motoi F., Unno M., Watanabe M., Sato Y., Sasano H. Angiogenesis and vascular maturation in neuroendocrine tumors. *Hum Pathol.* 2014; 45(4), p.866-74.
11. Должиков А.А., Чурносков М.И., Быков П.М., Луговая О.А., Мухина Т.С., Савостина Л.А., Файнова И.А. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2010, №4, p.148-155.
12. Козаченко А.В. Роль ангиогенеза в развитии шейки матки. *АГ-инфо.* 2012, №3, p.3-6.

REPERE IMUNOHORMONALE, MORFOLOGICE ȘI IMUNOCHISTOCHIMICE ÎN OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI CANCERULUI GLANDEI MAMARE LA PACIENTELE CU DIABET ZAHARAT

L. Sofroni, dr. hab. în med., conferențiar cercetător, șef de laborator Mamologie Oncologică, V. Jovmir, dr. hab. în med., profesor cercetător, D.Tcaciuc, colaborator științific stagiar, V. Stratan, dr. în med., șef laborator imunogenetic, P. Pihut, dr. în med., conferențiar cercetător, V. Machidon, dr. în med., conferențiar cercetător, E. Cudina, dr. în med., conferențiar cercetător, A. Cotruță, dr. în med., cercetător științific, N. Botnariuc, dr. în med., cercetător științific, I. Chemencedji, medic ordinator, V. Gervas, doctorand

Rezumat

Cancerul glandei mamare (CGM) este cel mai frecvent tip de cancer la femei, incidența sa fiind în continuă creștere. În ultimii ani se remarcă o creștere continuă a incidenței și a morbidității prin diabet zaharat (DZ), fiind considerată drept o „epidemie diabetică”. Patologiile prezintă factori comuni de risc atât în categoria factorilor modificabili, cât și în categoria celor nemodificabili, precum și multiple interdependențe etiopatogenetice și particularități ale evoluției clinice. Analiza particularităților acestei interdependențe ne permite de a stabili o tactică individualizată la această categorie de pacienți.

Summary. Immuno-hormonal, morphological and immunohistochemical parameters while optimizing the treatment of breast cancer in patients with diabetes mellitus

Breast cancer is the most common type of cancer in women, incidence is growing. In recent years there has been

a continued increase in the incidence of diabetes mellitus which is considered as a "diabetic epidemic". Pathologies presents both risk factors common modifiable factors category and the category of non-modifiable and multiple interdependencies ethiopathogenetic and features of the clinical course. The peculiarity of this interdependency analysis allows us to establish an individualized tactic in this population.

Резюме. Основные иммуно-гормональные, морфологические и иммуногистохимические параметры при оптимизации лечения рака молочной железы у пациенток с сахарным диабетом

Рак молочной железы является наиболее распространенным типом рака у женщин, заболеваемость которого имеет постоянную тенденцию к росту. В последние годы наблюдается выраженный рост заболеваемости и при сахарном диабете, который рассматривается как „диабетическая эпидемия”. Обе патологии имеют общие факторы риска в категории модифицируемых и немодифицируемых, некоторые этиопатогенетические взаимозависимости и особенности клинического течения. Анализ этих взаимозависимых факторов позволяет установить индивидуальную тактику лечения у данной категории больных.

Introducere

Cancerul glandei mamare este cel mai frecvent tip de cancer la femei, incidența sa fiind în continuă creștere. Anual sunt înregistrate peste 250.000 de cazuri noi în Europa și peste 175.000 - în SUA. Actualmente în RM stau la evidență 9199 paciente cu CGM, ce constituie 46,2 ‰. În ultimii ani se remarcă o creștere continuă a incidenței și a morbidității DZ, fiind considerată drept o „epidemie diabetică”. În RM în anul 2013 au fost înregistrați 45.900 pacienți cu DZ, dintre care 37.095 (85,9%) – de tip 2.

CGM și DZ tip 2 prezintă factori comuni de risc atât în categoria factorilor modificabili (obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, reducerea toleranței la glucoză, factori comportamentali), cât și în categoria celor nemodificabili (vârstă, sex, ereditate agravată etc.). Este recunoscut rolul insulinorezistenței, hiperestrogeniei și hiperandrogenizării în predispunerea către CGM. Actualmente există multiple studii care demonstrează asocierea DZ tip 2 cu un risc elevat de CGM. Sunt postulate 4 mecanisme care asociază CGM și DZ tip 2.

- Activarea căii insulinei.
- Reglarea hormonilor sexuali endogeni.
- Acțiunea anti-apoptozică a insulinei.
- Activarea factorilor de creștere „insulin-like” (IGF).

Datorită faptului că insulina este un hormon de creștere, se consideră că hiperinsulinemia cronică are un efect cancerigen, receptorii insuliniici fiind hiperexprimați de către celulele neoplazice. Necesitatea studiului a fost indusă de lipsa datelor certe ce țin de dereglările statusului hormonal, a imunității celulare și umorale la pacientele cu CGM și DZ.

Se cunoaște, că DZ condiționează restricții vădite la toate etapele tratamentului datorită complicațiilor specifice: cardio-, nefro-,neuropatii. Aspectele tratamentului chirurgical prezintă particularități: evoluția procesului chirurgical se agravează constant, patologia de bază poate iniția trecerea DZ latent în cel

manifest sau îl decompensează pe cel existent. Date contradictorii sunt și în privința expresiei ReEs, RePg și Her 2/neu în tumorile maligne ale pacientelor cu CGM și DZ tip 2, care se presupune că ar corela cu stadiul clinic al maladiei, varianta morfopatologică a tumorilor, cu nivelul Es și al Pg în serul sangvin. Vitalizarea precară a plăgii în 30-40% se complică cu limforee abundentă, ce mărește durata spitalizării cu dezavantaj economic considerabil. Aceste argumente ne-au indus ideia de a iniția un studiu cu abordări specifice, multilaterale în vederea individualizării tratamentului pacientelor cu CGM și DZ tip 2.

Scopul studiului a constat în efectuarea unei analize multilaterale în vederea optimizării tacticii de tratament a pacientelor cu CGM și DZ tip 2.

Material și metode

În studiu au fost incluse 426 paciente cu CGM, care au primit tratament în IMSP IO în a.2011-2014. Lotul de bază a inclus 161 de paciente cu CGM și DZ tip 2, iar lotul de control a constituit 265 paciente cu CGM fără DZ.

La toate pacientele s-au determinat următorii indici:

- statusul hormonal (Prolactina; LH; FSH; Progesteron; Estradiol; Cortizol; T3, T4, TSH; DHEAS, Somatotropina);
- indicii imunologici ai claselor limfocitare conform determinantelor clonale CD 3 (precursoare), CD 4 (helperi), CD 5 (helper citotoxic), CD 8 (supresori), CD 16 (killeri naturali), CD 19 (B limfocite) în serul sangvin la lotul de paciente sus-menționat;
- expresia ReEs, Re Pg și HER/ 2 neu în tumorile maligne la pacientele investigate.

Din cele 426 paciente cu CGM la 201 (89 cu DZ și 112 - fără DZ tip 2) s-au apreciat receptorii tumoral: ReEs, RePg și Her2/neu. S-a folosit metoda imunohistochimică standardă cu utilizarea anticorpilor: ReEs – clonul 1D5 RePg -, RePg-clonul 636 și Her 2/neu – clonul CB11 de la firma DAKO LSAB 2 System HRP.

Rezultate

Numeroși autori susțin că la baza apariției tumorilor maligne în general și, în special, ale celor hormonal dependente stă starea imună a organismului. Sistemul de supraveghere imunologică a organismului este sensibilizat de neoantigenele care apar pe suprafața celulelor transformate malign și printr-o serie de mecanisme imunologice celulare și umorale provoacă distrugerea lor.

Conform acestei teorii o imunitate deficientă ar cauza apariția neoplaziilor și chiar generalizarea lor, iar o imunitate activă, eficientă ar reține dezvoltarea lor, determinată de acțiunea diverșilor factori cancerigeni, ar produce regresivitatea lor sau evoluția lentă a maladiei.

Este cunoscut, că imunitatea celulară (T-limfocitele) are câteva funcții importante:

- răspunde de dezvoltarea reacțiilor imunologice celulare de hipersensibilitate cu acțiune întârziată;
- efectuează reacția imunității transplantationale;
- răspunde de rezistența contra unor infecții bacteriale;
- efectuează protecția contra cancerului;
- reglează principalele funcții ale organismului cu ajutorul T-supresorilor.

Răspunzătoare de imunitatea organismului este și imunitatea umorală – imunoglobulinele și B-limfocitele. Antigenele umorale corespund structurilor particulare de tumori, ele se pot localiza intracelular, extracelular sau pe membrana celulei tumorale, cea din urmă fiind mai importantă din punct de vedere imunologic, deoarece organismul poate recunoaște asemenea antigene drept «non- self», dezvoltând reacția imună.

Limfocitele B sunt celule limfode cu origine în măduva osoasă, principala lor funcție este de recunoaștere a antigenelor și, ca urmare, de diferențiere în celulele secretoare de imunoglobuline – anticorpi.

Cercetările asupra capacității reactive a organismului la pacientele noastre a inclus studiul imunității celulare și a celei umorale.

Statusul imun a pacientelor lotului de studiu este caracterizat prin scăderea progresivă a numărului total de limfocite precursori CD3, reducerea funcției

helper CD4, a imunității anticelulare CD19 și CD16 la pacientele cu CGM și DZ tip 2, iar, pe de altă parte, cu accelerarea supresiei generale exprimate prin valori semnificativ crescute a CD8 și CD5 - în CGM și DZ tip 2.

Este cunoscut că în centrul reglării funcțiilor gonadice se află hipotalamusul, care transformă impulsurile în semnale neurohormonale (*releasing hormones*). Acestea din urmă, acționând asupra hipofizei, provoacă sinteza și secreția hormonilor gonadotropi, care stimulează gonadele endocrine periferice. Ultimele produc, la rândul lor, hormoni cu acțiuni metabolice specifice generale asupra organelor „țintă”.

Deregările funcționale ale sistemului hipotalamo-hipofizar conduc, de regulă, la dereglări ale nivelului nu numai al unui singur hormon, dar foarte frecvent și al nivelului celorlalți hormoni produși de lobul anterior al hipofizei.

În urma analizei cumulative corelaționale (CC) a cancerului mamar și a concentrațiilor de hormoni, am constatat că valorile tuturor hormonilor sexuali statistic semnificativ s-au asociat cu valorile lor cumulative în ser și limfă.

Valoarea indicelui CC a cancerului mamar pentru pacientele ale căror niveluri de estradiol au fost crescute în ser comparativ cu nivelurile de estradiol în limfă au fost în tranșa de 2.00 (95% CI = 1.47 - 2.71, $p > 0,05$), adică fără valori de diferențiere statistic semnificativă. La fel, am efectuat analize similare pentru alți hormoni. Pentru fiecare dintre hormoni s-a estimat, că toate valorile CC s-au asociat cu o dublare a concentrației lor peste 1,0 ($p > 0,05$). Nu a fost nici o eterogenitate statistic semnificativă între valorile hormonilor sexuali în ser și limfă la pacientele cu cancer mamar.

Am examinat indicele CC între cancer mamar asociat cu o dublare a concentrației de estradiol în funcție de testosteron. Nu au existat diferențe statistic semnificative în aceste CC în conformitate cu metoda de test folosită. Indicele de CC asociat cu o dublare a nivelurilor de estradiol au fost 1,35 (95% CI = 1.15 - 1.58, utilizând un test care a încorporat o etapă de purificare (4,5,9,12,14) și 1,23 (95% ÎI = 1.04 - 1.44), pentru cele care au folosit un test direct (2,6,8,11). Indicele CC asociat cu o dublare a nivelului de tes-

Tabelul 1

Caracteristica statusului imun al pacientelor cu CGM

	CD 19 B limfocit		CD3 precursori		CD 4 helper		CD 8 supresor		CD 5 helper citotoxic		CD 16 killer natural	
CGM-cu DZ tip 2	4,55±0,02	<0,05	48,84±0,03	<0,05	27,63±0,01	<0,01	25,44±0,04	<0,01	38,42±0,02	<0,05	12,68±0,01	<0,01
CGM fără DZ tip 2	5,67±0,01		54,16±0,02		38,16±0,02		18,68±0,02		34,88±0,06		19,04±0,02	

tosteron au fost 1.37 (95% CI = 1.15 - 1.65), folosind un test care a încorporat o etapă de purificare (5,9,12) și 1.44 (95% CI = 1.21-1.72), cu test direct (2,4,7,8).

Tabelul 2

Caracteristica statusului hormonal al pacientelor cu CGM

Hormonii	Pacien-tele cu CGM și DZ	Pacien-tele cu CGM fără DZ	Valoarea lui p
Prolactina	17	14,9	p<0,05
LH	17,4	28,52	p<0,001
FSH	39,2	74,5	p<0,01
Progesteron	3,69	1,27	p<0,05
Cortizol	18,72	18,6	p<0,01
Estradiol	27,9	18,5	p<0,001
Testosteron	0,8	1,55	p<0,001
T3	15,6	6,75	p<0,05
T4	13,4	19,1	p<0,01
TSH	2,7	2,65	p>0,05
DHEA	1,5	1,8	p>0,05
Somatotropina	2,7	1,8	p<0,05

Corelațiile severe între nivelurile de estradiol și cele ale altor hormoni sexuali determină o influență reciprocă marcată în evoluția cancerului mamar. Pentru a examina asociațiile simultane între estradiol și fiecare dintre androgeni și riscul de cancer mamar, am calculat indicele CC asociat cu o dublare a estradiol și androgeni, cu și fără ajustări pentru fiecare androgen la rândul său. În toate cazurile, amploarea indicelui CC asociat cu o dublare a nivelurilor de estradiol au fost redusă după ajustare, dar au rămas statistic semnificative. În mod similar, indicele CC asociat cu o dublare a nivelurilor de androgeni, fie au rămas statistic semnificative ($p < 0,05$) sau apropiate de semnificație statistică, după ajustarea pentru estradiol, deși amploarea acestor asociații au fost, de asemenea, ușor redusă.

Repartizând pacientele conform formelor morfo-

logice ale tumorilor maligne am obținut următoarele date: în ambele loturi prevaia tipul histologic de carcinom ductal invaziv (66% lotul I vs 81% lotul II), carcinom lobular invaziv (13% vs 6%), ductal și lobular (11% vs 6%), carcinom medular (4% vs 3%), mucinos (4%vs 2%).

S-a efectuat o analiză a ReEs, RePg și a statusului Her 2/neu la pacientele cu CGM DZ tip 2. Pacientele au fost repartizate conform profilului imunohistochimic în următoarele grupuri:

1. ReEs+/RePg+/Her2 neu- negativ (tip luminal A).
2. ReEs+/RePg+/Her2 neu+pozitiv (tip luminal B).
3. Subtipul HER2 neu + pozitiv (HER2 neu + pozitiv).
4. Subtipul ReEs- /RePg-/Her2- (triplu negativ).

Subtipul molecular al ReEs+/RePg+/Her2 /neu negativ a fost stabilit la 42 ± 11 , 3% paciente cu CGM și DZ vs $59\pm 6,5\%$ – la cele cu CGM fără DZ ($p < 0,05$). Subtipul molecular ReEs+/RePg+/Her2 /neu pozitiv a fost depistat la 11 ± 7 , 1% paciente cu CGM și DZ, vs $15\pm 4,7\%$ - la lotul de control.

Subtipul HER/2 pozitiv a fost depistat la $26\pm 10\%$ paciente cu DZ vs $16\pm 4,8\%$ - la cele fără DZ tip 2 ($p < 0,05$).

Subtipul ReEs- /RePg-/Her2- (triplu negativ) a fost stabilit în $21\pm 9,3\%$ cazuri în lotul I, vs 11 ± 4 , 1% - în lotul II ($p < 0,01$).

Discuții

Actualmente lumea științifică consideră indiscutabilă interdependența maladiilor oncologice și a diabetului zaharat, ambele având verigi etiopatogenetice comune. Incidența CGM și a DZ tip 2 are o creștere constantă în ultimele decenii. Analiza particularităților acestei interdependențe ne permite de a stabili o tactică individualizată la această categorie de paciente.

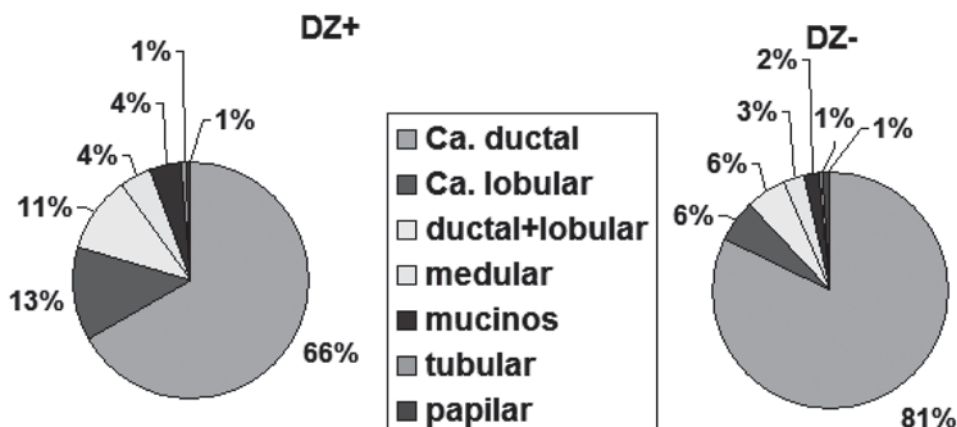


Fig. 1. Distribuția pacientelor cu CGM conform formelor morfologice ale tumorilor

Tabelul 3

Repartizarea pacientelor conform profilului imunohistochimic

Profilul imunohistochimic	CGM cu DZ+	CGM fără DZ	Valoarea lui p
RE+/RP+/Her2-	42±11.3%	59±6.5%	<0.05
RE+/RP+/Her2+	11±7.1%	15±4.7%	<0.05
HER2 pozitiv (expresia negativă al RE și RP)	26±10%	16±4.8%	<0.05
RE- /RP-/Her2- (triplu negativ)	21±9.3%	11±4.1%	<0.01

Statusul imun este caracterizat prin scăderea progresivă a numărului total de limfocite precursorare CD3 (48,84±0,03 vs 54,16±0,02, p<0,05), reducerea funcției helper CD4, 27,63±0,01 vs 38,16±0,02, p<0,01), a imunității anticelulare CD19 (4,55±0,02 vs 5,67±0,01, p<0,05) și CD16 (12,68±0,01 vs 19,04±0,02, p<0,01) la pacientele cu CGM și DZ tip 2, iar pe de altă parte, cu accelerarea supresiei generale exprimate prin valori semnificativ crescute ale CD8 (25,44±0,04 vs 18,68±0,02) (p<0,01) și CD5 (18,68±0,02 vs 34,88±0,06) (p< 0,05) la asocierea cu DZ. Corelarea tridimensională după Spearman a demonstrat prezența unei interrelații strânse între dinamica valorilor medii CD5, CD8 și CD16 la pacientele cu CGM și DZ tip 2 și poate fi considerat drept o particularitate specifică.

Printre particularitățile morfopatologice ale tumorilor maligne la pacientele cu CGM și DZ s-a remarcat o frecvență sporită a formelor rare. Așadar, carcinomul ductal invaziv a fost depistat în 66% cazuri în lotul I vs 81%-v lotul II p<0,05), carcinomul lobular invaziv în 13 % vs 6 %, p<0,05), ductal și lobular - în 11% vs 6%, p<0,05), carcinomum medular în 4% vs 3%, p>0,05), mucinos- în 4% vs 2% cazuri, p>0,05).

Importanța clinică a markerilor biologici moleculari - expresia (ReEs), progesteron (Re Pg) și supraexpresia Her 2/neu - în stabilirea prognosticului și conduitei terapeutice în CGM este incontestabilă. Pacientele cu CGM și DZ prezintă fenotipuri potențial nefavorabile și rezistente la scheme uzuale de tratament și hormonoterapie (subtipul triplu negativ 21±9,3% vs 11±4,1%, subtipul HER2 pozitiv - la 26±10 % paciente cu DZ vs 16±4,8%). Subtipul RE+/RP+/Her2- cu evoluție mai favorabilă prezintă doar 42±11, 3% paciente cu DZ, față de 59±6,5% - fără DZ tip 2. Prin urmare, pacientele cu CGM și DZ tip 2 prezintă factori de prognostic și predeictivi nefavorabili și vor necesita tratament mai agresiv și individualizat.

Concluzii

1. Pacientele cu CGM și DZ se caracterizează prin dereglări imune (scăderea progresivă a numărului total de limfocite precursorare CD#, reducerea funcției helper CD4, a imunității celulare CD 19, și CD 16) și hormonale vădite (majorarea de 1,5 ori a Estrogenului, Prolactinei, Somatotropinei, TSH) mai pronunțate decât pacientele cu CGM fără DZ.

2. Pentru hormonii sexuali există o corelare statistică semnificativă a concentrațiilor în ser și limfă, dar fără diferență statistică pentru valorile concentrațiilor medii. Nivelurile androgenilor au fost, de asemenea, asociate cu valorile estrogenului și prolactinei în ser și în limfă, deși am observat asociații mai semnificative pentru testosteron, decât pentru DHEA.

3. Particularitățile morfologice ale tumorilor maligne în CGM se caracterizează prin frecvență mai mare a formelor rar întâlnite (carcinom lobular, mucinos), apriopri mai agresive din punct de vedere al evoluției locoregionale și sistemice, ce ar impune o tactică mai agresivă de tratament.

4. Corecția dereglărilor homeostaziei metabolice, hormonale și imunologice (locale și generale) și, nu în ultimul rând a glicemiei, la aceste paciente ar putea contribui semnificativ la ameliorarea vitalizării plăgilor.

5. Pacientele cu CGM și DZ prezintă fenotipuri potențial nefavorabile și rezistente la scheme uzuale de tratament, inclusiv hormonoterapie (subtipul triplu negativ 21±9,3% vs 11±4, 1%, subtipul HER2/ neu pozitiv - la 26±10 % paciente cu DZ vs 16±4,8%). Subtipul RE+/RP+/Her2/ neu - cu evoluție mai favorabilă prezintă doar 42±11, 3% paciente cu DZ, față de 59±6, 5% - fără DZ tip 2.

Bibliografie

1. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2009-2010. Atlanta, GA: American Cancer Society Inc, 2010.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Surveillance System, Clifton Rd. Atlanta, USA: prevalence of diabetes. Version current 6 October 2011.
3. Wolf I., Sadetzki S., Catane R., Karasik A., Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2006;6:103-11.
4. O'Mara B.A., Byers T., Schoenfeld E. Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case-control study. *J Chronic Dis* 1985;38:435-41.
5. Rapp K., Schroeder J., Klenk J. et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006;49:945-52.
6. Gupta, B. B. P. Mechanism of insulin action . Gupta [et al.] // *Curr. Science.* - 2000. - V. 73. - P. 993-1003.
7. Bernstein L., Ross R.K. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-65.

8. Dang C.V., Semenza G.L. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem Sci* 1999;24:68–72.
9. Bordeleau L., Lipscombe L., Lubinski J. et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Diabetes and breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*. 2011; 29(1): 40-46.
10. Hjalgrim H., Frisch M., Ekblom A., Kyvik K.O., Melbye M., Green A. Cancer and diabetes—a follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients. *J Intern Med* 1997;241:471–5.
11. Franceschi S., la Vecchia C., Negri E., Parazzini F., Boyle P. Breast cancer risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Cancer* 1990;26:781–5.
12. Swerdlow A.J., Laing S.P., Qiao Z. et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer* 2005;92:2070–5.
13. Fleming S.T., Pursley H.G., Newman B. et al. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care*. 2005;43:132–140.
14. Srokowski T.P., Fang S., Hortobagyi G.N. et al. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2170–2176.
15. Van de Poll-Franse L.V., Houterman S., Janssen-Heijnen M.L. et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: A large population based analysis. *Int J Cancer*. 2007;120:1986–1992.
16. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*. 2001;285:885–892.
17. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B. et al. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:389–395.
18. Du W., Simon M.S. Racial disparities in treatment and survival of women with stage I-III breast cancer at a large academic medical center in metropolitan Detroit. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91:243–248.
19. Bowker S.L., Yasui Y., Veugelers P. et al. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: Assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia*. 2010;53:1631–1637.

TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI CERVICAL LOCAL- AVANSAT ASOCIAT TERAPIEI IMUNOMODULATOARE CU *BIOR*

**Dumitru Sofroni¹, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Lilian Guțu¹, doctor în
medicină, Nina Sameț¹, Sergiu Roșca¹, doctor în medicină, cercetător științific coordonator,
Veronica Ciobanu¹, doctor în medicină, Roman Balan¹, doctor în medicină, Irina Tripac¹,
doctor în medicină, Neonila Casian¹, doctor în medicină, Virgil Ureche¹,
Valentina Stratan¹, doctor în medicină, Valeriu Rudic², doctor habilitat, profesor universitar,
Aurelian Gulea³, doctor habilitat, profesor universitar, Corina Cardaniuc⁴, doctor în
medicină, Eugen Ancuța⁵, doctor în medicină, conferențiar, Anton Emil⁵, profesor universitar,
Institutul Oncologic din Republica Moldova¹,
Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe din Republica Moldova²,
Universitatea de Stat din Republica Moldova, Departamentul Chimie³,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Chișinău, Moldova⁴,
USMF „Gr. T. Popa”, Iași, România⁵**

Rezumat

Deși echipamentele și tehnicile radioterapeutice a evoluat continuu, 2/3 din cazuri de progresie sunt localizate în zone iradiate. Studiul nostru a arătat că adăugarea agentului imun BioR la un astfel de tratament complex și agresiv al cancerului cervical local-avansat cum este chemoradiația poate diminua până la 38-40% efectele adverse legate de radioterapie și chimioterapie datorită proprietăților imunomodulatoare ale *Spirulina platensis* care, de asemenea, posedă efecte antioxidante, eradicator de radicali liberi, citoprotector, antiinflamatori și hepatoprotector. Un aspect important constituie faptul că BioRul a preîntâmpinat apariția cazurilor de abandonare a tratamentului administrat din cauza efectelor adverse pronunțate. Recomandăm ca schemele de tratament ale cancerului de col uterin local-avansat să includă radioterapia și chimioterapia, îmbunătățind astfel rezultatele tratamentului, calității vieții și diminuând efectele adverse.

Cuvinte-cheie: cancer cervical, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie, bior

Summary. The complex treatment of locally-advanced cervical cancer in association with BioR immune treatment

Although the radiotherapeutic equipments and technics continuously evolved, 2/3 of progression cases are localized in irradiated areas. Our study revealed that adding the immune agent BioR to such a complex and aggressive treatment of locally-advanced cervical cancer as chemoradiation can diminish up to 38-40% the adverse effects linked to radiotherapy and chemotherapy due to immunomodulatory properties of *Spirulina platensis*, which also possess antioxidant, free radical scavenger cytoprotective, anti-inflammatory and hepatoprotector effects. An important issue constitutes the fact that BioR has declined that cases of treatment abortion because of side effects. We recommend that the treatment schemata of locally advanced cervical cancer includes radiation and chemotherapy, thus improving the treatment results, the quality of life and declining the side effects.

Key words: cervical cancer, radiotherapy, chemotherapy, immune treatment, bioR

Резюме. Комплексное лечение местно-распространенного рака шейки матки в ассоциации с иммунным лечением БиоРом

Хотя радиотерапевтические оборудование и техника непрерывно развивалась, 2/3 прогрессирования случаев расположены в облученных областях. Наше исследование показало, что добавление иммунного препарата BioR к такому сложному и агрессивному лечению местно-распространенного рака шейки матки как химиолучевой терапии, может уменьшить до 38-40% побочных эффектов, связанных с лучевой и химиотерапией в связи с иммуномодулирующими свойствами спирулина, которые также обладают антиоксидантными, очищающими от свободных радикалов, цитопротекторными, противовоспалительными и гепатопротекторными эффектами. Важным элементом является тот факт, что BioR предотвратил случаи отмены лечения из-за выраженных побочных эффектов. Мы рекомендуем чтобы лечение местно-распространенного рака шейки матки включало лучевую и химиотерапию, тем самым улучшая результаты лечения, качество жизни и сокращая побочные эффекты.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиотерапия, химиотерапия, иммунотерапия, биоР

Introducere În baza Proiectului Instituțional de Stat, noi am efectuat un studiu randomizat de tratament al cancerului cervical local-avansat cu tratament radioterapeutic concomitent cu patru cure cisplatină însoțită de imunoterapie cu BioR. Au fost înrolate paciente primare netratate anterior, diagnosticate cu cancer cervical scuamos, adenoscuamos sau adenocarcinom de stadiile IIB, III sau IVA, fără implicarea ganglionilor limfatici paraaortali. Pacientele trebuiau să posedă un indice leucocitar mai mare de 3 mii/cm³, trombocite mai mult de 100 mii/cm³.

Indicatorii cancerului cervical, deși au fost înregistrate actualmente îmbunătățiri semnificative în țările vestice în privința screening-ului și tratamentului displaziei cervicale, în Republica Moldova reprezintă în continuare o situație stringentă cu numeroase probleme de rezolvat. Important este faptul că cancerul cervical este o cauză majoră a decesului pacientelor afectate de procesele oncologice ale organelor genitale feminine, ocupând locul I și structura morbidității (47,3%) și mortalității, iar anual se înregistrează alte 500 000 cazuri noi de cancer cervical. Se constată că în Republica Moldova cancerul cervical doar în 43% cazuri se depistează în stadiul I și II, restul revenind pentru stadiile III și IV. Rezultatele precare în tratamentul cancerului cervical local-avansat dictează imperativ identificarea noilor abordări în terapia complexă a acestei patologii, explorând tactici noi de combinare a tratamentului chirurgical, radiant și medicamentos.

Chirurgia, radioterapia sau câteodată ambele au

fost tratamentele preferabile ale cancerului cervical local-avansat. Actualmente, tratamentul cancerului cervical poate include un tratament prin asocierea concomitentă a chimio- și radioterapiei. Oricum, administrarea tratamentului imunomodulator terapia cancerului cervical avansat ar putea avea un beneficiu consistent. Având efecte adverse minime deoarece este administrat de sine stătător.

Material și metode

Eligibilitate. Pacientele primar-depistate cu cancer cervical: pavimentos, adenoscuamos sau adenocarcinom stadializate conform FIGO: IIB (patologie local-răspândită cu implicarea parametrelor), stadiul III (extinderea tumorii către pereții pelvieni) sau IVA (implicarea mucoasei vezicii urinare sau a rectului) au fost înrolate în studiu între ianuarie 2011 și iulie 2014. Toate țesuturile tumorale au fost evaluate histologic în cadrul departamentului histopatologic al Institutului Oncologic din Moldova. Pacientele cu metastaze extrapelviene și paraaortale sau intraperitoneale erau neeligibile.

Fiecare pacientă a fost supusă unui examen fizic complet, unei examinări pelviene, radiografiei toracice, tomografiei computerizate al abdomenului pentru determinarea stadiului clinic al maladiei. De asemenea, pacientele trebuiau să prezinte un indice de performanță 0, 1, 2 sau 3 (GOG – ginecologie oncologie grup) echivalent indicelui Karnovski 90-100, 70-80, 50-60 sau 30-40, și absența oricărui alt cancer în anamnezic. Nivelul creatininei serice nu mai mare

de 8, nivelul bilirubinei serice nu mai mare de 1,5 ori decât limita de sus, nivelul aspartataminotransferazei nu mai mare de 3 ori decât limita de sus. Toate pacientele au semnat acordul informat conform legislației în vigoare.

Radioterapie. Radioterapia a fost administrată regiunii pelviene în 24 de fracții în volum de 40 Gy sau 30 fracții în volum total de 51 Gy, urmată de brahiterapia intracavitară (inserarea implantului radioactiv). Doza totală a alcătuit 40 Gy în cazul pacientelor cu stadiul IIB și 30 Gy în stadiul III și IVA al patologiei.

Doza totală aplicată pe punctul A (referința locală e de 2 cm lateral și 2 cm superior de ostiumul cervical) a fost de 80,8 Gy în cazurile IIB și 80,0 Gy în stadiile III și IV. Doza totală aplicată pe punctul B (referința locală – la peretele pelvin) a fost de 55,0 Gy în cazurile IIB și 60,0 Gy în stadiile III și IV. Iradierea pelvină a fost delivrată prin porturi anteroposterior, posteroanterior și două câmpuri laterale. Radioterapia suspendată dacă leucocitele cădeau mai jos de 2 mii, iar amânarea până la o săptămână era permisă în cazul toxicității gastrointestinale sau genitourinare.

Tabelul 1

Caracteristica pacientelor

Caracteristici	Grupul BioR+ (N=47)	Grupul BioR- (N=56)	Grupul Control – doar radioterapie (arhivă), (N=122)
Tip histologic			
Adenocarcinom	1 (2,12)	3 (5,36)	7 (5,74)
Carcinom adenoscuamos	3 (6,36)	5 (8,9)	10 (12,2)
Carcinom pavimentos	43 (91,48)	48 (85,74)	105 (86,06)
Gradul de diferențiere			
G1	4 (8,48)	4 (7,12)	10 (8,2)
G2	31 (66)	36 (64,4)	83 (68)
G3	12 (25,4)	16 (28,48)	29 (23,78)
Vârsta, ani			
<30	0	1 (1,78)	4 (3,28)
31-40	14 (29,7)	19 (33,8)	38 (36,16)
41-50	15 (31,8)	17 (30)	36 (29,5)
51-60	9 (19,8)	8 (14,2)	23 (18,86)
61-70	8 (16,9)	9 (16)	16 (13)
>70	1 (2,12)	2 (3,56)	5 (4)
Indicele Karnovsky			
90-100	27 (57,4)	28 (50)	61 (50)
70-80	15 (32)	23 (41)	47 (38,5)
50-60	5 (10,6)	4 (7,12)	11 (2,45)
30-40	0	1 (1,78)	3 (7,4)
Stadiu FIGO			
IIB	27 (57,4)	25 (44,64)	64 (52,4)
IIIA	2 (4,24)	3 (5,3)	7 (5,7)
IIIB	17 (36,2)	25 (44,64)	40 (32,8)
IVA	1 (2,12)	3 (5,3)	11 (9)
Dimensiunile tumorii			
<4,0	6 (12,76)	9 (16)	14 (11,5)
4,1-5,1	5 (10,6)	5 (9)	21 (17,2)
5,1-6,0	12 (25,52)	15 (26,8)	34 (27,8)
6,1-7,0	9 (19)	11 (19,6)	19 (15,6)
7,1-8,0	8 (17)	10 (17,8)	17 (14)
> 8,0	7 (14,9)	8 (14,3)	16 (13,1)
Infiltrarea parametrilor			
Nu	0	1 (1,78)	2 (1,63)
Unilateral	22 (46,8)	26 (47)	58 (47,5)
Bilateral	25 (53,2)	29 (51,2)	62 (50,87)
Statutul ganglionilor limfatici pelvieni			
Pozitivi	7 (14,9)	9 (16)	18 (14,75)
Negativi	18 (38,2)	22 (39,3)	49 (40,1)
Neapreciați	22 (46,8)	25 (44,6)	54 (44,3)

Chimioterapie. Pacientelor li s-a administrat cisplatină 40 mg/m² kgcorp timp de 4 săptămâni concomitent cu radioterapia externă. Aceste paciente au fost împărțite aleator în 2 grupuri: Grup BioR+ care au urmat preparatul autohton imunomodulator Bior și Grup BioR- fără BioR.

Investigațiile sistemului imun

În cadrul studiului au efectuate cercetări imunologice a 86 paciente cu cancer cervical stadiile conform criteriilor studiului, care au urmat radioterapie de sinestătător sau concomitent cu chimioterapia cu platină, dintre care 47 cazuri din grupul BioR+ și 36 cazuri din grupul BioR-. Au fost efectuate în total 249 de investigații utilizând metoda imunofenotipizării limfocitelor sângelui periferic cu anticorpii monoclonali pe parcursul aplicării tratamentului radioterapic. Panoul MON AT a inclus: CD 19 – B limfocite, CD3 – T limfocite, CD4 – T limfocite helper, CD8 – T limfocite citostatice/supresorii, CD5 – T limfocite mature, CD16 – kileri naturali, CD HELA DR – B limfocite și limfocite T activate. Au fost luați în considerație indicii imunoreglatori: CD4/CD8 (IRI) și CD4/CD3 (IRI 2), care caracterizează nivelul de tensionare a răspunsului imun. Investigația imunologică a fost efectuată fiecărei paciente de 3 ori: până la începutul tratamentului (1), în mijlocul curei de radioterapie și chimioterapie (2) și la terminarea tratamentului (3).

Tratament imunomodulator. Din momentul începerii tratamentului radiant pacinetelor li s-a administrat BioR 20 mg pe zi intravenos – 1 săptămână. Ulterior Bior 10mg – 1 tab.x 2 ori pe zi per os– 4 spt.

Analiza statistică. Punctele finale au fost supraviețuirea și supraviețuirea fără progresare. Progresare a fost definită creșterea cu mai mult de 50% a două cele mai mari diametre ale tumorii primare sau metastazei. Supraviețuirea fără progresare a fost calculată din data intrării în studiu până la data fie a primei evidențe radiografice sau fizicale a progresării, fie a morții, fie a ultimului follow-up. Supraviețuirea a fost calculată din data intrării în studiu până la data decesului sau a ultimei vizite de follow-up.

Rezultate. În perioada ianuarie 2011 – iulie 2014 au fost înrolate prospectiv 103 paciente cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat radioterapie concomitent cu cisplatin; 47 cazuri au făcut parte din grupul BioR+ care au urmat preparatul imunomodulator BioR și grupul BioR- (56 cazuri) – fără BioR. De asemenea, au fost incluse retrospectiv 122 cazuri din arhiva Institutului Oncologic ale pacientelor cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat radioterapie de sinestătător în anii 2001-2003. Nu au fost stabilite diferențe semnificative ale caracteristicilor clinice între cele 3 grupuri (tab. 1).

Rezultatele investigațiilor sistemului imun

Tabelul 2

Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR-	Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei		
	1	2	3
Antigenii CD			
CD 19	8,3	4,1	3,3
CD 3	50,7	40,1	32,7
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,1	1,2	1,23

Tabelul 3

Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR+	Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei		
	1	2	3
Antigenii CD			
CD 19	7,3	3,9	3,2
CD 3	49,8	41,2	33,8
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,2	1,21	1,23

Supraviețuirea. Riscul relativ de deces a fost 0,57 (confidență de interval 95%) în grupul BioR+; BioR – 0,58 și în grupul control – 0,6. Pacientele din grupurile BioR+ și BioR- care au urmat chimioterapie cu platină au avut o supraviețuire fără progresare semnificativ mai lungă decât cele tratate doar cu radioterapie (p>0,001). După ajustarea datelor privitor variabilelor de pronostic: stadiul clinic, dimensiunea tumorii, statutul ganglionilor limfatici pelvieni și vârsta, rata supraviețuirii fără progresare la 24 de luni au alcătuit 68% în BioR+, 65% în BioR- și 48% în grupul control. Mediana duratei de follow-up a fost de 35 luni. Ratele supraviețuirii au fost, de asemenea, mai bune în grupele cu cisplatin: 31 din 47 pacinte în BioR+ (P=0,004), 37 din 56 paciente în BioR- (P=0,004) comparativ cu 60 din 122 în grupul control. Pacientele din grupurile BioR+ și BioR- au avut mai puține progresări loco-regionale (19% și 20%, respectiv) decât cele din grupa de control (30%). De menționat, că grupurile BioR+ și BioR-, care includeau în schema de tratament și platin, au avut o frecvență mai joasă de metastaze pulmonare (3% și 4%, respectiv) comparativ cu grupul control (30%).

Tabelul 4

Efecte adverse

Efecte adverse	BioR+		BioR-		Control	
	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4
Leucopenie	23	11	26	14	18	12
Trombocitopenie	25	14	29	17	28	14
Alte efecte hematologice	21	3	26	3	16	7
Efecte gastrointestinale	19	4	21	8	30	12
Efecte genitourinare	16	5	16	6	32	12
Efecte cutanate	18	4	22	7	29	17
Efecte neurologice	17	0	16	3	34	11
Efecte pulmonare	23	0	26	2	34	9
Efecte cardiovasculare	40	0	46	2	30	12
Febră	21	1	24	4	38	0
Fatigabilitate	31	0	36	0	69	0
Durere	32	2	35	4	68	14
Scădere ponderală	34	1	38	2	66	7

Discuții. Tratamentul actual al cancerului cervical local-avansat este o metodă bună de stopare a patologiei, însă rata de eșec al controlului progresării cancerului cervical este destul de înaltă și alcătuiește 35-90%, fapt, ce se datorează în mare parte și statutului imunologic deprimat. Stare imunologică patologică generată atât de persistența în timp a proceselor oncologice declanșate la nivel de cervix, cât și de rezistența epuizată a organismului afectat.

Deși, metodele și echipamentul radioterapic au evaluat contunuu, în 2/3 cazuri progresarea are loc în siturile iradiate. Reieșind din faptul că ganglionii limfatici paraaortali sunt frecvent siturile răspândirii extrapelviene a maladiei și anume aceștia sunt cei mai importanți factori de pronostic într-un studiu GOG, doar pacientele fără implicarea ganglionilor paraaortali au fost incluse în studiu. Am stabilit rate de supraviețuire fără progresare și supraviețuire generală considerabil mărite în grupurile prospective BioR+ și BioR- comparativ cu grupul control în care radioterapia nu a fost însoțită de chimioterapia concomitentă. Iar comparând grupurile BioR+ și BioR-, supraviețuirea fără progresare a fost ușor mai mare în BioR+, anume cu 3% în BioR+, însă este nesemnificativ statistic. De remarcat, că efectele adverse complementare radioterapiei și chimioterapiei au fost cu 38-40% mai mici în grupul BioR+, fapt, datorat proprietăților *Spirulinei platensis* ce posedă proprietăți imunomodulatoare, antioxidante, de eliminator al radicalilor liberi, citoprotectoare, antiinflamatoare, hepatoprotectoare. Un important atu al BioR-ului a fost absența cazurilor de amânare cu 7-10 zile a tratamentului radiochimioterapic cauzată de toxicitatea tratamentului în grupul BioR+ compa-

rarativ cu 11 cazuri (20%). Cisplatina este precăutată ca un agent care augmentează efectele radioterapiei prin inhibarea reparării distrugerii subletale induse de radiație și prin sensibilizarea celulelor hipoxice către radioterapie. Grație proprietăților sale citotoxice, preparatul reduce efectiv tumorile mari ceea ce conduce la reoxigenarea tumorii și la intrarea celulelor în faza radiosensitivă a ciclului celular. Toxicitatea indusă de agentul chimioterapic generează alterări ale statului imunologic local cu repercusiuni asupra întregului organism. Cercetările imunologice au demonstrat: scăderea subpopulațiilor de bază a limfocitelor B și T, descreșterea numărului limfocitelor mature funcționale T CD5+ și IRI CD4/ CD8 care sunt notate chiar în mijlocul curei de tratament; scăderea numărului de celule ce poartă la suprafața membranei a moleculei de activare CD HLA DR+; în același timp, crește numărul kilerilor naturali CD 16+, care, probabil, este cauzat de asocierea pe parcursul tratamentului a proceselor inflamatorii în regiunea tumorii și, creșterea IRI 2 Cd 4 + CD 8/CD 8, ceea ce poate fi asociat stimulării antigenice sporite în urma destrucției tumorii și acutizării patologiei cronice preexistente odată cu administrarea în schema de tratament a chimiopreparatelor citostatice ce posedă un efect imunosupresiv.

Concluzii

1. Tratamentul cancerului cervical local avansat necesită administrarea mandatorie a chimioterapiei concomitent cu radioterapia.

2. Includerea preparatului imunomodulator de generație nouă BioR în schema de tratament complex al pacientelor cu cancer cervical local avansat conduce la prevenirea mai multor complicații, îmbunătățind

indicii calității vieții, micșorând cazurile de amânare a tratamentului și sporind rezultatele supraviețuirii fără progresare.

Referințe

1. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:85-91.
2. Sinclair W.K. The combined effect of hydroxyurea and x-rays on Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1968;28:198-206.
3. Fu K.K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 1985;55:Suppl:2123-30.
4. Rose P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994;21:47-53.
5. Hreshchyshyn M.M., Aron B.S., Boronow R.C., Franklin E.W. III, Shingleton H.M., Blessing J.A. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:317-22.
6. Stehman F.B., Bundy B.N., Keys H., Currie J.L., Mortel R., Creasman W.T. A randomized trial of hydroxyurea versus misonidazole adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix: a preliminary report of a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:87-94.
7. Stehman F.B., Bundy B.N., Thomas G. et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1523-8.
8. Choo Y.C., Choy T.K., Wong L.C., Ma H.K. Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986;23:94-100.
9. Monyak D.J., Twiggs L.B., Potish R.A. et al. Tolerance and preliminary results of simultaneous therapy with radiation and cisplatin for advanced cervical cancer. In: Conference on the interaction of radiation therapy and chemotherapy. NCI monographs. No. 6. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1988:369-73. (NIH publication no. 88-2939).
10. Piver M.S., Lele S.B., Malfetano J.H. cis-Diamminedichloroplatinum II based combination chemotherapy for the control of extensive paraaortic lymph node metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987;26:71-6.
11. Malfetano J., Keys H., Kredentser D., Cunningham M., Kotlove D., Weiss L. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer* 1993;71:3703-6.
12. Moran R.G., Danenberg P.V., Heidelberger C. Therapeutic response of leukemic mice treated with fluorinated pyrimidines and inhibitors of deoxyuridylate synthesis. *Biochem Pharmacol* 1982;31:2929-35.
13. Stehman F.B., Bundy B.N., Kucera P.R., Deppe G., Reddy S., O'Connor D.M. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997;66:262-7.
14. Haraf D.J., Vokes E.E., Weichselbaum R.R., Panje W.R. Concomitant chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and hydroxyurea in poorprognosis head and neck cancer. *Laryngoscope* 1992;102:630-6.
15. Weiser E.B., Bundy B.N., Hoskins W.J. et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1989;33:283-9.
16. Schoenfeld D.A. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* 1983;39:499-503.
17. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
18. Mantel N. Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.
19. Cox D.R. Regression model and life-tables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34: 187-220.
20. Stehman F.B., Bundy B.N., DiSaia P.J., Keys H.M., Larson J.E., Fowler W.C. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.
21. Jampolis S., Andras E.J., Fletcher G.H. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975;115:681-5.

TRĂSĂTURILE MORFOLOGICE ALE RELAȚIILOR EPITELIO-STROMALE ÎN CARCINOMUL PAVIMENTOS AL PIELII

Natalia Doicov, dr., Iraida Iacovlev, dr. hab., profesor universitar, Nina Bogdanscaia, dr. hab., conferențiar cercetător, Inga Chemencedji,

Laboratorul științific Morfologia tumorilor, IMSP Institutul Oncologic, Moldova

n.doikova@mail.ru, t.069837037

Rezumat

Morfologic au fost identificate două tipuri de creștere a carcinoamelor pavimentoase ale pielii, marcate de noi ca: 1 - compact și 2 - difuz-infiltrativ, care diferă prin mărimea și densitatea localizării straturilor canceroase, caracterul stromei tumorii și gradul de pronunțare a infiltrării celulelor rotunde. Imunohistochimic au fost investigate capilarele sangvine cu ajutorul markerilor endoteliului vascular CD31 și CD34. Grupurile evidențiate se deosebeau prin distribuția microvasculară în diferite zone ale tumorii.

Summary. Morphological features of epithelial-stromal relationships in squamous cell carcinoma of the skin

Morphologically were identified two types of growing in pavementous carcinomas of skin, which were labeled as: 1 – compact and 2 – difuz-infiltrative, that differ in size and density of placement of cancerous layers, cancer's stroma character and grade of infiltration expression of round cells. There were investigated immunohistochemically blood capillary using vascular endothelium's markers CD31 and CD34. The groups above differed one from another by microvascular distribution throughout the tumor.

Резюме. Морфологические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений в плоскоклеточном раке кожи

Морфологически выявлено два типа роста плоскоклеточных карцином кожи: 1-компактный и 2 –диффузно-инфильтративный, отличающиеся плотностью расположения и размерами раковых пластов, а также характером стромы и выраженностью круглоклеточной инфильтрации. Иммуногистохимически исследованы кровеносные капилляры с применением маркеров эндотелия сосудов CD31 и CD34. Выделенные группы отличались по распределению микрососудов в различных зонах опухоли.

Introducere

În ultimul timp se acordă multă atenție cercetării trăsăturilor stromei tumorilor, care influențează comportamentul celulelor tumorale, capacitatea de creștere invazivă și metastazarea. În studiul morfologic al carcinomului pavimentoas al pielii, de obicei, se acordă atenție numai la tipurile de carcinoame în funcție de prezența sau absența keratinizării și, de asemenea, de gradul de diferențiere [5,6,7,8,9]. În lucrările recente, de regulă, se compară rezultatele obținute în studiile de carcinoame bazocelulare și cele pavimentoase [1,2,3]. Din acest considerent, prezintă interes cercetarea relațiilor dintre componentele epiteliale și stromale și, particularitățile angiogenezei de carcinom pavimentoas al pielii.

Scopul proiectului

Studiul relațiilor epitelio-stromale în carcinoamele pavimentoase ale pielii, ale relațiilor dintre angiogeneză și gradul de progresie tumorală.

Material și metode. Prin metode morfologice au fost investigate 30 cazuri de carcinom pavimentoas al pielii. Aspectul microscopic de carcinoame a fost studiat pe secțiunile histologice, colorate cu hematoxilina și eozină. Studiul a fost realizat pe materialul tisular

biopsic, cât și materialul postoperator. Cazurile control (n=10) au fost reprezentate de pielea normală, învecinată neoplaziilor.

Procesarea primară a materialului a fost similară pentru toate metodele histochemice și imunohistochemice utilizate în studiu. Specimenele prelevate au fost fixate în formalină tamponată 10% timp de 24 de ore, ulterior fiind incluse în parafină după metoda standard. Din fiecare bloc s-au realizat secțiuni de 3 μm, care au fost montate pe lame histologice uzuale în cazul colorațiilor morfologice și histochemice. În colorațiile imunohistochemice secțiunile au fost montate pe lame silanate, cu o grosime de 75 μm. Microdensitatea vasculară a fost evaluată prin imunomarcarea secțiunilor cu markeri pentru celule endoteliale (CD31, CD34, D2-40, Dako). Densitatea microvasculară a fost apreciată după metoda Weidner (metoda „hot spot”) [1], prin care vasele tumorale evidențiate imunohistochimic au fost numărate în câmpurile (cel puțin trei) cu densitatea vasculară cea mai mare, câmpurile fiind alese la amplificarea mică a microscopului (x100). Cuantificarea vaselor s-a efectuat la amplificarea mare (x400) a microscopului, fiind urmată de calcularea mediei aritmetice. Această metodă este

aplicată extensiv astăzi pentru aprecierea densității microvasculare în tumori.

Rezultate

În carcinomul pavimentos al pielii, pe lângă formele care se cheratinizează și cele care nu se cheratinizează care se deosebesc prin gradul de diferențiere, putem evidenția două tipuri de creștere a tumorii, marcate de noi ca cel compact și cel infiltrativ.

Primul tip de creștere a carcinoamelor pavimentoase ale pielii se caracterizează prin amplasare densă a straturilor canceroase mari, separate prin straturi conjunctive subțiri unice, în care există nenumeroase capilare, deseori de tip sinusoidal. Astfel de tumori păstrează tipul de creștere sub forma unei formațiuni masive și germinare profundă în țesutul adipos subcutanat.

Tabelul 1

Densitatea vasculară CD31-pozitive în stroma carcinoamelor pavimentoase ale pielii

Tipurile de creșteri	Nr. cazuri	Densitatea microvasculară			
		CD31+		CD34+	
		intratumoral	la frontul de invazie	intratumoral	la frontul de invazie
1. Grupa I	12	9,1±2,8	21,4±4,1	10,1± 3,2	25,7 ±5,1
2. Grupa II	18	16,1±3,9	18,0 ±4,3	23,8± 3,6	27,7± 3,9

La periferia nodului tumoral se disting infiltrări de limfocite și plasmocite focale, uneori sub forma unui val compact.

Densitatea CD31 și CD34-pozitive microvaselor în astfel de carcinoame este foarte scăzută și nu diferă intratumoral.

Numărul de CD34- pozitive a microvaselor este semnificativ mai mare la periferie (CD31- pozitive intratumoral 9.1 ± 2.8 , la periferie 21.4 ± 4.1 ; (CD34- pozitive intratumoral $10,1 \pm 3,2$, în regiunea frontului de invazie $25,7 \pm 5,1$).

Al doilea tip de creștere (infiltrativ) a carcinoamelor pavimentoase ale pielii se caracterizează prin formarea unor straturi canceroase mai mici fără a se forma masive mari specifice primului tip.

Aceste structuri canceroase mici sunt amplasate mai izolat, la distanțe una de la alta, între ele există un țesut conjunctiv lax, pe alocuri dens. În țesutul stromal lax se distinge o infiltrare limfocitară plasmocitică de tip inflamatoriu, cu un număr mare de microvase a căror densitate intratumoral este semnificativ mai mare în comparație cu primul tip de creștere (CD31- pozitive intratumoral $16,4 \pm 4,1$, în regiunea frontului de invazie $18,0 \pm 5,4$; CD34- pozitive intratumoral $23,8 \pm 3,6$ regiunea frontului de invazie de $27,8 \pm 3,9$). Se

distinge o distribuție mai uniformă a microvaselor în diferite zone ale tumorii (intratumoral și în regiunea frontului de invazie), deși numărul total de CD34- pozitive a microvaselor este mai înalt. În zonele țesutului conjunctiv dens infiltrarea celulelor rotunde și densitatea microvaselor este semnificativ mai puțin pronunțată.

În fiecare tip de creștere a carcinoamelor au fost forme care se cheratinizează și cele care nu se cheratinizează. Conform datelor noastre, nu au fost depistate diferențe de densitate a microvaselor în funcție de cheratinizare a carcinoamelor.

Concluzii

În studiile carcinoamelor pavimentoase ale pielii au fost identificate două tipuri diferite de creștere: primul - compact și al doilea - difuz -infiltrativ.

Aceste tipuri diferă prin mărimea și densitatea straturilor canceroase, gradul de pronunțare și caracterul stromei tumorii, prin severitatea infiltrării inflamatorii și densitatea microvaselor.

În primul tip densitatea a microvaselor CD31- pozitive și CD34- pozitive intratumoral este foarte scăzută, numărul de celule CD34- pozitive al microvaselor crește brusc în regiunea frontului de invazie al carcinoamelor.

În cel de-al doilea tip distribuția CD31- și CD34- pozitive a microvaselor este mai uniformă în toate zonele carcinoamelor: intratumoral și în zona de invazie, deși numărul total de CD34- pozitive a microvaselor este mai înalt.

Infiltrare mai pronunțată cu celule rotunde și densitatea microvaselor se identifică în domeniul stromei laxe a carcinoamelor.

Relația dintre tipul difuz-infiltrativ de creștere și gradul înalt de vascularizare în diferite zone ale carcinomului pavimentos pot avea importanță pentru evoluția mai agresivă a carcinomului.

Studierea proceselor de angiogeneză în carcinoamele pielii va permite de a înțelege mai bine procesele de cancerogeneză și, posibil, de a evalua eficiența tratamentului, precum și a determina prognosticul bolii.

Bibliografie

- Ievgenia Pastushenko,¹ Sandra Vicente-Arregui,² Gert G. Van den Eynden,³ Mariano Ara,¹ Peter B. Vermeulen,³ Franciso José Carapeto,⁴ and Steven J. Van Laere Squamous Cell Carcinomas of the Skin Explore Angiogenesis-Independent Mechanisms of Tumour Vascularization J Skin Cancer. 2014; 651501. Published online May 6, 2014.
- Loggini B¹, Boldrini L., Gisfredi S., Ursino S., Camacci T., De Jeso K., Cervadoro G., Pingitore R., Barachini P., Leocata P., Fontanini G. CD34 microvessel density and VEGF expression in basal and squamous cell carcinoma. Pathol Res Pract. 2003;199(11)p.705-12.
- Pasche P¹, Broome M., Daniel R.T. Skin cancers

infiltrating the skull base. Rev Med Suisse. 2013 Oct 2;9(400) p.1758-62.

4. Roozeboom M.H¹, Lohman B.G., Westers-Attema A., Nelemans P.J., Botterweck A.A., van Marion A.M., Kelleners-Smeets N.W. Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a defined population. Acta Derm Venereol. 2013 Jul 6;93(4) p.417-21.

5. Dalton S.R¹, LeBoit P.E. Squamous cell carcinoma with clear cells: how often is there evidence of tricholemmal differentiation? Am J Dermatopathol. 2008 Aug;30(4) p.333-9.

6. Green A.C¹, McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). Clin Evid (Online). 2014 Aug 18;2014. pii: 1709.

7. Chen M.K¹, Cai M.Y., Luo R.Z., Tian X., Liao Q.M., Zhang X.Y., Han J.D. Overexpression of p300 correlates with poor prognosis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. 2014 Jun 28. doi: 10.1111/bjd.13226. [Epub ahead of print].

8. Morgan M.B¹, Purohit C., Anglin T.R. Immunohistochemical distinction of cutaneous spindle cell carcinoma. Am J Dermatopathol. 2008 Jun;30(3) p.228-32.

9. Sıvrıköz O.N¹, Uyar B., Dağ F., Taşlı F., Sanal S.M. CXCR-4 and COX-2 Expression in Basal Cell Carcinomas and Well-Differentiated Squamous Cell Carcinomas of the Skin; Their Relationship with Tumor Invasiveness and Histological Subtype. Turk Patoloji Derg. 2014 Oct 10. doi: 10.5146/tjpath.2014.01279. [Epub ahead of print].

STUDIAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-HEMATOLOGICE ȘI A REZULTATELOR TRATAMENTULUI LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOCITARĂ LA PERSOANELE DE DIFERITĂ VÂRSTĂ

Valentina Gladîș¹, dr. în med., conf. cercet.,

Ion Corcimar² – dr. hab. în med., prof. univ., membru cor. al AŞM,

Maria Robu², dr. în med., conf. univ.,

Irina Plaschevici¹, șef-sec. Hematologie Pediatrică,

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova¹,

Catedra Oncologie, Hematologie și Radiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”²

E-mail : vgladish@mail.ru, 022 85-26-14

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinico-hematologice și eficacitatea tratamentului la 96 pacienți cu leucemie acută promielocitară (LAP) în 5 grupuri de vârstă: 3-12 ani, 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și de peste 60 ani. La toți bolnavii s-a efectuat tratament cu acidul all-trans-retinoic (ATRA) în combinație cu cicluri de polichimioterapie „5+2”, „7+3”. A fost constatat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 19-40 ani. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în grupurile de vârstă 13-18 ani, 19-40 ani și peste 60 ani (80%, 85,7%, 85,7%, respectiv). La 34 (35,4%) pacienți s-a dezvoltat sindromul de diferențiere (SD). Forma gravă a SD a fost înregistrată la 10 (29,4%) bolnavi, forma de gravitate medie – în 24 (70,6%) cazuri. În majoritatea cazurilor (64,7%) s-a înregistrat SD tardiv. Numărul de leucocite mai mare de $5,0 \times 10^9/l$ constituie un factor prognostic nefavorabil pentru dezvoltarea SD. Recidivele LAP au avut loc mai frecvent la copiii cu vârsta 3-12 ani (60%) și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%). Vârsta pacienților cu LAP de 3-12 ani poate fi considerată ca un factor de prognostic nefavorabil.

Cuvinte-cheie: leucemie acută promielocitară, acid all-trans-retinoic, sindrom de diferențiere.

Summary. Research of features clinic-hematologic and results of treatment of acute promyelocytic leukemia of patients in different ages

Efficacy of the treatment was studied in 96 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) in five age groups: 3-12 years, 13-18 years, 19-40 years, 41-60 years and above 60 years. The treatment with all-trans retinoid acid (ATRA) in combination with cycles polichimioterapie „5+2”, „7+3” was performed in all patients. It was found that LAP has developed more frequently in people aged 19-40. Efficacy of the treatment was higher in age groups 13-18 years, 19-40 years and over 60 years (80%, 85,7%, 85,7% respectively). Differentiation syndrome (DS) was identified in 34 (35,4%) patients. Severe DS was registered in 10 (29,4%) patients, moderate DS - 24 (70,6%) cases. In most causes (64,7%) there were registered late DS. WBC count greater than $5,0 \times 10^9/l$ was appeared as unfavorable factor of developing DS. Relapses occurred more frequently in children aged 3-12 years (60%) and patients aged over 60 years (66,7%). Age of patients with APL 3-12 years may be considered as an unfavorable prognostic factor.

Key words: acute promyelocytic leukemia, all-trans retinoid acid, differentiation syndrome

Резюме. Изучение клинико-гематологических особенностей и результаты лечения у больных с острым промиелоцитарным лейкозом в различных возрастных группах

Изучены клинико-гематологические особенности и результаты лечения у 96 больных с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПрЛ) в 5 возрастных группах: 3-12 лет, 13-18 лет, 19-40 лет, 41-60 лет и старше 60 лет. У всех больных проводилось лечение all-транс-ретиновой кислотой (АТРА) в комбинации с курсами полихимиотерапии по схемам «7+3», «5+2». Выявлено, что ОПрЛ чаще развивается у больных в возрастной группе 19-40 лет. Эффективность лечения была выше в возрастных группах 13-18, 19-40 лет и старше 60 лет (80%, 85,7%, 85,7% соответственно). У 34 (35,4%) пациентов развился синдром дифференцировки (СД). У 10 (29,4%) больных выявлена тяжелая форма СД, у 24 (70,6%) - СД средней тяжести. В большинстве случаев (64,7%) встречалась поздняя форма СД. Количество лейкоцитов выше $5,0 \times 10^9/l$ является неблагоприятным прогностическим фактором развития СД. Рецидивы ОПрЛ чаще встречались у детей в возрасте 3-12 лет (60%) и у больных старше 60 лет (66,7%). У больных с ОПрЛ возраст 3-12 лет является неблагоприятным прогностическим фактором.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, all-транс ретиновая кислота, синдром дифференцировки

Actualitatea temei. Leucemia acută promielocitară (LAP) datorită tratamentului contemporan cu acidul all-trans-retinoic (АТРА) în combinație cu polichimioterapie (PChT) se consideră una dintre cele mai curabile forme ale leucemiilor acute [1,5,6,7,10]. Remisiunile complete în LAP pot fi obținute în 85-90% cazuri [1,2,3,4,14]. Cauzele principale ale decesului pacienților cu LAP în perioada inducerii remisiunii sunt hemoragiile, complicațiile infecțioase și sindromul de diferențiere (SD) [4,6,7,8,12]. LAP mai frecvent se dezvoltă la adulți în comparație cu copiii [1,3].

Conform datelor literaturii frecvența LAP la copii constituie 10-12% [3]. Posibil din aceste considerente majoritatea publicațiilor sunt consacrate rezultatelor tratamentului la adulți. Însă din datele literaturii care sunt puține la număr se poate de evidențiat că în cazurile de LAP la copii în analiza sângelui periferic se observă leucocitoza, procentul remisiunilor complete este mai mic și frecvența recidivelor LAP este mai înaltă [3,12].

SD cunoscut anterior ca sindromul acidului all-trans-retinoic (АТРА) este una din cele mai periculoase complicații a tratamentului în LAP [5,6,8,9,11]. Conform datelor literaturii acest sindrom se caracterizează prin febră, pierdere ponderală, edeme periferice, dispnee, infiltrare interstițială a țesutului pulmonar, hipotonie, insuficiența renală acută [7,11,14]. La prezența a patru și mai mult din semnele enumerate se determină forma gravă, 2-3 simptome – forma de gravitate medie a SD. În funcție de perioada apariției a SD pe fondalul tratamentului se împarte în perioada precoce (până la 7 zile) și tardivă (mai mult de 7 zile) [1,4,6,8]. SD se poate dezvolta în 2-27% cazuri [5,8,9,11]. Aceste variații largi posibil sunt cauzate de diagnosticarea incorectă. Letalitatea în perioada inducerii remisiunii mai frecvent are loc în forma gravă decât în forma de gravitate medie a SD sau fără acest sindrom (26%, 6% și 7%, respectiv) [4].

Unii autori menționează că dezvoltarea formei grave a SD corelează cu riscul de apariție a recidivelor și scăderea supraviețuirii [4,7].

Este cunoscut că unicul factor prognostic nefavorabil de dezvoltare a SD este nivelul primar al leucocitelor mai mult de $10,0 \times 10^9/l$ pentru forma de gravitate medie și mai mult de $5,0 \times 10^9/l$ pentru forma gravă [1,2,4,7].

Metoda principală de tratament a SD este administrarea intravenoasă de dexametazon câte 10 mg x 2 ori în zi la apariția primelor simptome a SD. Tratamentul se efectuează până la dispariția tuturor semnelor SD. În formele grave temporar se anulează АТРА [1,2,6,8,10,11].

Studierea comparativă a rezultatelor tratamentului LAP în aspect de vârstă este actuală și prezintă interes.

Scopul lucrării. Studierea particularităților clinico-hematologice, eficacității tratamentului, frecvenței și caracteristicii clinice a SD în perioada de inducere a remisiunii la pacienții cu LAP în diverse grupuri de vârstă.

Material și metode. A fost studiată eficacitatea tratamentului la 96 pacienți cu LAP în vârstă de la 3 ani până la 72 ani (vârsta medie 37,9 ani).

În funcție de vârstă pacienții cu LAP au fost repartizați în 5 grupuri: 3-12 ani, 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și cu vârsta de peste 60 ani.

Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat prin cercetarea punctatului medular în care celulele blastice au constituit mai mult de 20% (de la 76% până la 92%).

În scopul inducerii remisiunii a fost folosit di-amalin firma Sindan, România) și vesanoid (firma „La Roche”), care prezintă acidul all-trans-retinoic (АТРА). Preparatul a fost indicat în doza 45 mg /m²/zi. Inducerea remisiunii a fost efectuată cu monoterapie cu АТРА la 35 bolnavi, tratamentul combinat

Tabelul 1

Distribuirea pacienţilor cu LAP în funcţie de vârstă și sex

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Sex	
			Femei abs. (%)	Bărbați abs. (%)
3 - 12	7	7,3	3 (42,9)	4 (57,1)
13 - 18	10	10,4	8 (80,0)	2 (20,0)
19 - 40	42	43,7	23 (54,8)	19 (45,2)
41 - 60	30	31,3	23 (76,7)	7 (23,3)
> 60	7	7,3	6 (85,7)	1 (14,3)
În total	96	100	63 (65,6)	33 (34,4)

Tabelul 2

Distribuirea pacienţilor cu LAP în funcţie de vârstă și numărul de leucocite

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Numărul de leucocite		
		<1,0x10 ⁹ /l abs.(%)	1,0-10,0x10 ⁹ /l abs. (%)	>10,0x10 ⁹ /l abs.(%)
3-12	7	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
13-18	10	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)
19-40	42	7 (16,7)	22 (52,4)	13 (30,9)
41-60	30	4 (13,3)	21 (70,0)	5 (16,7)
> 60	7	--	5 (71,4)	2 (28,6)
În total	96	13 (13,5)	58 (60,4)	25 (26,1)

(ATRA și PChT după schema „7+3” sau „5+2”) la 61 bolnavi. La pacienții cu remisiuni complete în scopul consolidării remisiunii, au fost administrate 2-3 cicluri de PChT după aceleași scheme în ambele grupuri de bolnavi. Pentru tratamentul de menținere au fost folosite cicluri de PChT conform principiilor de tratament al leucemiilor acute mieloide concomitent cu ATRA în 55 cazuri și doar PChT la 19 bolnavi în decurs de 2-3 ani. Într-un caz, luând în considerație patologia cardiacă severă, tratamentul de menținere s-a efectuat doar cu ATRA.

Rezultate și discuții. Repartizarea bolnavilor în funcție de vârstă și sex a evidențiat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent în grupul de vârstă 19-40 ani (43,7%), după care au urmat persoanele cu vârsta 41-60 ani (31,3%). LAP rar s-a dezvoltat la copii și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (tab.1).

În grupurile de vârstă 13-18 ani, 41-60 ani și de peste 60 ani LAP a predominat la femei (80,0%, 76,7% și 85,7%, respectiv). La persoanele cu vârsta de 19-40 ani LAP s-a dezvoltat aproximativ cu aceeași frecvență la femei și bărbați (54,8% și 45,2% corespunzător) ca și la copiii cu vârsta de 3-12 ani (42,9% și 57,1%).

La studierea manifestărilor clinice s-a constatat, că la toți pacienții au fost prezente sindromul anemic și hemoragic. Manifestările clinice au fost identice în toate grupurile de pacienții și nu s-au deosebit în funcție de vârstă.

În analizele sângelui periferic numărul de leucocite a variat de la 0,6 până la 50,0x10⁹/l. Distribuția

pacienților cu LAP în funcție de vârstă și numărul de leucocite (care prezintă un factor prognostic) a arătat că indiferent de vârstă, la majoritatea pacienților au predominat leucocitele de la 1,0x10⁹/l până la 10,0x10⁹/l. Mai rar în toate grupurile de vârstă în sângele periferic leucocitele au fost mai mult de 10,0x10⁹/l. Rar la momentul diagnosticării LAP au fost constatate leucocitele mai puțin de 1,0x10⁹/l aproximativ cu aceeași frecvență în toate grupurile de pacienți (tab. 2).

În rezultatul tratamentului efectuat remisiuni complete au fost obținute la 75 (78,0%) bolnavi. Eficacitatea tratamentului a fost înaltă în toate grupurile de pacienți. Însă se poate de menționat că remisiunile complete au fost obținute mai frecvent la pacienții cu vârsta 13-18 ani, 19-40 ani și de peste 60 ani (80%, 83,3% și 85,7%, respectiv). Procentul remisiunilor complete a fost mai mic la copiii cu vârsta de 3-12 ani (71,4%) și pacienții cu vârsta de 41-60 ani (70,0%) (tab. 3).

Tabelul 3

Eficacitatea tratamentului pacienţilor cu LAP în funcţie de vârstă

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Remisiuni complete	
		abs.	%
3-12	7	5	71,4
13-18	10	8	80,0
19-40	42	35	83,3
41-60	30	21	70,0
>60	7	6	85,7
În total	96	75	78,0

În timpul inducerii remisiunii au decedat 21 (22%) pacienții: 10 - în rezultatul dezvoltării sindromului de diferențiere, 6 - în urma sindromului hemoragic, 3 - rezistenți la chimioterapie, 2 - de complicații infectioase.

În perioada de inducere a remisiunii pe fondalul tratamentului efectuat SD s-a dezvoltat la 34 din 96 bolnavi (35,4%). S-a observat că SD a fost înregistrat mai frecvent la pacienții cu vârsta 19-40 ani și de peste 60 ani (44,7% și 57,1%, respectiv) cu o descreștere ușoară la persoanele cu vârsta 41-60 ani (33,3%). Mai rar a apărut SD la bolnavii cu vârsta 13-18 ani și copii (20,3% și 14,2%, corespunzător). Așadar riscul de dezvoltare a SD este mai mare la adulți decât la copii (tab.4).

Tabelul 4

Frecvența dezvoltării SD la pacienții cu LAP în funcție de vârstă

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Pacienții cu LAP la care s-a dezvoltat SD	
		abs.	%
3-12	7	1	14,2
13-18	10	2	20,0
19-40	42	17	44,7
41-60	30	10	33,3
≥ 60	7	4	57,1
În total	96	34	35,4

Repartizarea pacienților cu SD în funcție de gradul de gravitate a arătat că mai frecvent s-a dezvoltat SD de gravitate medie (70,6%), care a predominat în toate grupurile de vârstă. Însa se poate de menționat că mai frecvent SD de gravitate medie a avut loc la pacienții cu vârstă de 19-40 ani și de peste 60 ani (76,5% și 75,0%, respectiv).

Forma gravă a SD a fost constatată preponderent la persoanele cu vârsta 13-18 ani și 41-60 ani (50,0% și 40,0%, corespunzător) (tab. 5).

Tabelul 5

Distribuirea pacienților cu SD în perioada tratamentului de inducere a remisiunii în funcție de gradul de gravitate și vârstă

Vârsta (ani)	Numărul de bolnavi	Sindromul de diferențiere			
		Forma medie		Forma gravă	
		abs.	%	abs.	%
3-12	1	1	100	--	--
13-18	2	1	50,0	1	50,0
19-40	17	13	76,5	4	23,5
41-60	10	6	60,0	4	40,0
>60	4	3	75,0	1	25,0
În total	34	24	70,6	10	29,4

Studierea perioadei de apariție a SD indică că la majoritatea pacienților SD (64,7%) s-a dezvoltat în perioada tardivă, după 7 zile de la începutul tratamentului (tab. 6).

Tabelul 6

Distribuirea pacienților în funcție de gradul de gravitate și perioada de dezvoltare a SD

Forma SD conform gradului de gravitate	Numărul de bolnavi cu SD	Perioada de apariție a SD			
		precoce		tardivă	
		abs.	%	abs.	%
Gravă	10	2	20,0	8	80,0
Medie	24	10	41,7	14	58,3
În total	34	12	35,3	22	64,7

SD de gravitate medie la 34,8% bolnavi a apărut în prima săptămână începând cu a treia zi, la 30,5% - în a doua săptămână, la 21,7% - la a treia săptămână și la 13,0% - la a patra săptămână. Forma gravă a SD la majoritatea pacienților (88,9%) a fost înregistrată în a treia și a patra săptămână (55,6% și 33,3%, respectiv). În prima săptămână SD grav s-a dezvoltat doar la 11,1% bolnavi, iar în a doua săptămână nu a avut loc nici într-un caz (figura 1).

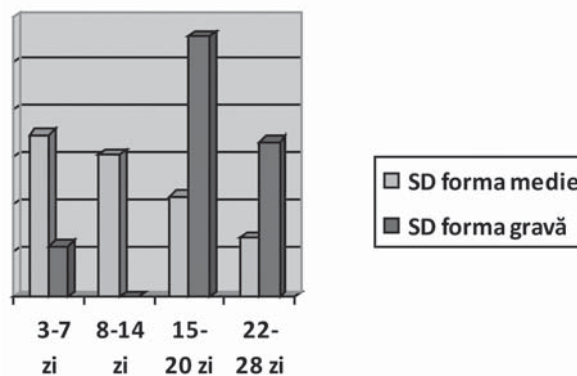


Figura 1. Distribuirea pacienților cu SD în funcție de perioada de apariție a lui.

Deci, forma medie a SD s-a dezvoltat preponderent în primele două săptămâni cu o scădere ulterioară, iar apariția SD grav a avut loc mai tardiv - în a treia și a patra săptămână.

La studiarea corelării dezvoltării SD cu numărul de leucocite s-a observat că la pacienții cu leucocitele mai mult de $5,0 \times 10^9/l$ SD s-a înregistrat în 58,3% cazuri dintre care forma gravă și medie cu aceeași frecvență (50,0%). La bolnavii cu leucocitele mai mult de $10,0 \times 10^9/l$ SD a apărut în 37,5% cazuri, majoritatea din ele (66,7%) au fost forma gravă și doar 33,3% - forma medie.

Se poate de menționat că SD s-a dezvoltat mai

frecvent la pacienții cu leucocitele mai mult de $5,0 \times 10^9/l$, însă forma gravă a SD a fost înregistrată mai des în cazurile cu leucocitele mai mult de $10,0 \times 10^9/l$.

Din anul 2005 în scop profilactic din prima zi de tratament cu ATRA al pacienților cu LAP a fost utilizat administrarea de dexametazon în doza de 8 mg de 2 ori în zi intravenos, care a micșorat dezvoltarea SD de la 38,1% până la 30,3%.

Este important de accentuat că a diminuat frecvența formei grave a SD care a avut loc doar în 20,0% cazuri (tab.7).

Tabelul 7

Distribuirea pacienților cu SD în funcție de administrarea tratamentului profilactic cu dexametazon

Perioada investigării, anii	Numărul de bolnavi	Sindromul de diferențiere		
		Frecvența abs. (%)	Forma gravă abs. (%)	Forma medie abs. (%)
1995-2004	63	24 (38,1)	8 (33,3)	16 (66,7)
2005 -2014	33	10 (30,3)	2 (20,0)	8 (80,0)
În total	96	34 (35,4)	10 (29,4)	24 (70,6)

Aceste date ne confirmă necesitatea efectuării tratamentului profilactic cu dexametazon deoarece forma gravă a SD constituie cauza principală a decesului pacienților cu LAP.

Din 75 bolnavi de LAP cu remisiuni complete recidive s-au dezvoltat în 31(41,3%) cazuri. Recidivele mai frecvent au avut loc la pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%) și la copiii cu vârsta de 3-12 ani (60%). Puțin mai rar au fost înregistrate recidive ale LAP la pacienții cu vârsta 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani, care au avut loc aproximativ cu aceeași frecvență (tab. 8).

Tabelul 8

Frecvența recidivelor la pacienții cu LAP în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi cu remisiuni complete	Recidive	
		abs.	%
3-12	5	3	60,0
13-18	8	3	37,5
19-40	35	14	40,0
41-60	21	7	33,3
>60	6	4	66,7
În total	75	31	41,3

Așadar, cea mai mică rată a remisiunilor complete a fost constatată la copii cu vârsta 3-12 ani și tot la ei

a fost mai mare procentul de dezvoltare a recidivelor LAP. Aceasta ne permite să evidențiem acest grup de pacienți cu un prognostic mai puțin favorabil atât în plan de obținere a remisiunilor complete, cât și de menținere a lor.

Supraviețuirea fără recidive a pacienților cu LAP peste 3 și 5 ani a constituit 64,2% și 60,8% (respectiv). Supraviețuirea generală în aceași termini a fost egală cu 67,0% și 65,5% (corespunzător).

Concluzii.

1. LAP s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 19-40 ani.

2. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în grupurile de vârstă 13-18 ani, 19-40 ani și de peste 60 ani (80%, 83,3%, 85,7%, respectiv).

3. În perioada de inducere a remisiunii pe fondul tratamentului efectuat SD s-a dezvoltat la 34 (35,4%) bolnavi cu LAP, dintre care mai frecvent - SD de gravitate medie (70,6%).

4. SD de gravitate medie mai frecvent a avut loc la pacienții cu vârsta de 19-40 ani și de peste 60 ani (76,5% și 75,0%, respectiv).

5. Forma gravă a SD a fost constatată preponderent la persoanele cu vârsta 13-18 ani și 41-60 ani (50,0% și 40,0%, coresponzător).

6. La pacienții cu LAP SD forma medie s-a dezvoltat preponderent în primele 2 săptămâni ale tratamentului de inducere a remisiunii; forma gravă - în a treia și a patra săptămână.

7. Numărul inițial al leucocitelor mai mare de $5,0 \times 10^9/l$ poate fi considerat ca un factor de risc de dezvoltare a SD.

8. Tratamentul profilactic cu dexametazon în perioada de inducere a remisiunii la pacienții cu LAP a contribuit la micșorarea dezvoltării SD.

9. Recidivele LAP au avut loc mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%) și la copii cu vârsta 3-12 ani (60,0%).

10. Vârsta pacienților cu LAP de 3-12 ani poate fi considerată ca un factor de prognostic nefavorabil.

Bibliografie

1. Ades L., Guerci A., Raffoux E. et al. *Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European ALP Group experience*, Blood, 2010;115 (9), p.1690-6.

2. Avvisati G., Lo-Coco F., Paoloni P. et al. *AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance*, Blood, 2011;117 (6), p. 4716-25.

3. Bally C., Fudlallah J., Leverger G., et al. *Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis trials of the European APL Group*, Jour. Clin. Oncology, 2012; 30(14), p. 1641-6.

4. Breccia M., Mazzarella L., Bagbardi V., et al. *Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols*, Blood, 2012; 119, p.49-54.
5. De Botton S., Dombert H., Sanz M., et al. *Incidence, clinical features, and outcome of all-trans-retinoic acid syndromes in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia*, Blood, 1998; 92, p.1712-18.
6. De Botton S., Chevret S., Coiteux V., et al. *Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) with low white blood cell counts: results from APL 93 trial*, Leukemia, 2003; 17, p.339-42.
7. De la Serna J., Montesinos P., Vellenga E. et al. *Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin*, Blood, 2008; 111, p.3395-3402.
8. Frankel S.R., Eardley A., Lauwers G., Weiss M., Warrell R. *The „retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia*, Ann Intern Med., 1992; 117, p. 292-6.
9. Montesinos P., Bergua J., Vellenga E. et al. *Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors*, Blood, 2009; 113, p.775- 82.
10. Montesinos P., Gomyalis J. et al. *Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy*, Jour.Clin.Oncology, 2010; 28(14), p.3872-79.
11. Park J.H., Qiao B., Panageas K. et al. *Early death rate in acute promyelocytic leukemia high despite all-trans retinoic acid*, Blood, 2011; 118, p.1248-54.
12. Sanz M.A., Lo Coco F., Martin G. et al. *Definision of relapse risk and role of non- anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups*, Blood, 2009; 96, p.1247-53.
13. Sanz M.A., Lo Coco F. et al. *Modern approaches to therapy acute promyelocytic leukemia*, Jour.Clin.Oncology, 2011; 29(5), p.495-503.
14. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. *Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome*, Blood, 2009; 95, p.90-5.

TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR AVANSAT

Monul Victoria, Departamentul chimioterapie,
IMSP Institutul Oncologic R. Moldova

Rezumat

În cadrul cercetării curente a fost efectuat un studiu comparativ al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer bronho-pulmonar avansat în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 138 pacienți chimioterapic naivi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, care au fost randomizați pentru administrarea următoarelor scheme de tratament: Cisplatin cu Gemcitabin și Cisplatin cu Etopozid în condiții de staționar (primul lot) și în condiții de ambulatoriu (al doilea lot). În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea, toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților. Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire nu prezintă diferențe statistic semnificative. Profilul de toxicitate în ambele brațe a fost asemănător. Au fost observate diferențe cu privire la calitatea vieții pacienților și costurile tratamentului, care s-au dovedit a fi mai optimale la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu. Din perspectiva calității vieții și cheltuielilor aferente tratamentului în cazul pacienților cu CBPNMC avansat, se recomandă administrarea medicației chimioterapice în condiții de ambulatoriu.

Cuvinte-cheie: chimioterapie, cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, tratament ambulatoriu, calitatea vieții

Summary. Out-patient chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer

Purpose this study aims to compare the cost efficacy and patient-reported outcomes between outpatient and inpatient hospital-based chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The primary end point of the comparison was response rate, toxicity, economic cost for therapy and quality of life (QOL) of patients. A total of 135 chemotherapy naive patients with advanced NSCLC were randomized to receive either gemcitabine or etoposide

with cisplatin in the hospital (first arm) and outpatient (second arm). Comparative analysis of the effects of treatment administered in outpatient and inpatient revealed that the response rate, time to progression and survival time did not differ statistically significant. Toxicity profile was similar in both arms. Differences were observed as to the quality of life of patients and the cost of treatment, which were found to be optimal in patients treated in the outpatient setting. Higher satisfaction and lower economic cost for outpatient chemotherapy suggests that ambulatory chemotherapy could be a popular and cost-effective treatment option for pulmonary advanced cancer patients.

Key words: chemotherapy, advanced non-small-cell lung cancer, out-patient treatment, quality of life

Резюме. Амбулаторное химиотерапевтическое лечение больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого

В данной работе была проведена сравнительная оценка эффективности, токсичности и стоимости лечения, а также качества жизни пациентов с распространенным раком легкого получавших химиотерапию в стационаре и в амбулаторных условиях. В исследование было включено 138 больных с распространенным раком легкого, получивших курсы химиотерапии по схемам EP и GP в условиях стационара (1 группа) и в амбулаторных условиях (2 группа). Эффективность и токсичность в обеих сравниваемых группах была практически единичной, тогда как амбулаторная химиотерапия позволила пациентам продолжить привычный, достаточно активный образ жизни, а в ряде случаев сохранять трудоспособность, уменьшить материальные затраты на ее осуществление, приблизить непосредственно к пациентам, улучшить комфортность лечения больных и качество их жизни. Амбулаторная химиотерапия отвечает насущным запросам общества по обеспечению приемлемого качества жизни больных и достижения фармако-экономической эффективности лечения. Поэтому, расширение амбулаторного этапа химиотерапии – одна из основных тенденций современной онкологии.

Ключевые слова: химиотерапия, распространенный немелкоклеточный рак легкого, амбулаторное лечение, качество жизни

Introducere

Cancerul bronho-pulmonar (CBP) reprezintă cea mai importantă neoplazie umană în termenii incidenței și mortalității [1]. Incidența CBP în Republica Moldova este de 24,1/ 100.000 locuitori/an, iar mortalitatea de 21,7/100.000 locuitori/an (858 cazuri noi și 774 decese în anul 2013) [2].

Pentru Republica Moldova actualitatea acestei maladii este determinată de faptul că din anul 1982 cancerul pulmonar s-a deplasat pe primul loc în structura mortalității oncologice și-l deține până în prezent [3].

Tragic este că cca 70% de pacienți diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (CPNMC) sunt depistați în stadiile avansate ale bolii (IIIb și IV) și din acest motiv, în cazul acestor pacienți, chimioterapia este linia de tratament de bază [4,5].

Cercetări multiplele care au avut ca obiect de studiu efectele tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu CPNMC au relevat un trend pozitiv al medianei de supraviețuire [6]. Dacă acum două decenii, rezultatele tratametului specific erau modeste [7], asigurând o supraviețuire mediană sub 5 luni, în perioada recentă, datorită apariției unor linii noi de tratament, perioada de supraviețuire mediană a crescut până la 14 luni [8].

Sărurile de platină, rămân în continuare „vârful de lance” al chimioterapiei CPNMC. Chimioterapia bazată pe Cisplatina prelungeste supraviețuirea,

ameliorează calitatea vieții și controlul simptomelor clinice comparativ cu tratamentul simptomatic (best supportive care) la pacienții cu boala avansată și determină o reducere a riscului de deces cu 26% în stadiile IIIb și IV [9-11]. Bazându-ne pe cercetările efectuate anterior și descrise în literatura de specialitate, am selectat pentru analiza noastră două scheme de tratament. Prima schemă include aplicarea combinată a Cisplatinei cu Etoposid. Această schema de tratament a fost una dintre cele mai utilizate la nivel internațional [12,13], din care cauză am ales această combinație și pentru studiul nostru. Pentru cea de a doua schemă am considerat oportun să includem un medicament de generație nouă. Unul dintre ele este Gemcitabin, care și-a demonstrat eficacitatea în mod constant în studii multicentrice [14-18].

Pronosticul în cazul pacienților cu diagnosticul de cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat este unul rezervat, deoarece peste 50% bolnavi decedează în primul an al bolii [19]. Astfel, sarcina de bază a medicilor oncologi devine asigurarea unui nivel cât mai ridicat al calității vieții pacienților, implicit prin menținerea activităților cotidiene, relațiilor sociale și de familie ale pacienților. Această asistență poate fi acordată, în special, în cazul pacienților pulmonologici, în condiții de ambulatoriu. Aplicarea tratamentelor cu prioritate în condiții de ambulatoriu, permite ținerea sub observație a acestor categorii de pacienți, chiar și în faze terminale, din cauza aspectelor clinice specifice de progresare a bolii, exclusiv cazurile când

apar complicații cum ar fi pneumonia, canceromatoza și metastazele cerebrale [20,21].

Tratamentul chimioterapic de ambulatoriu este recomandat următoarelor categorii de pacienți: cu statut de performanță ECOG 0-1, care locuiesc la maximum 1,5 ore distanță de instituția sanitară, persoanelor angajate care vor să-și mențină locul de muncă în perioada de tratament, pentru evitarea și prevenirea apariției sindromului depresiv și a demenței senile la pacienți [20].

În unele clinici se practică „internarea cu scop educativ” a pacienților înainte de începerea cursului de chimioterapie și în aceste cazuri, un rol important în pregătirea și informarea pacientului îl joacă corpul paramedical și asistentele specializate în chimioterapie [22].

În scopul organizării calitative a tratamentului de ambulatoriu este necesară întrunirea mai multor condiții: automotivarea pacientului, gradul înalt de cooperare cu membrii familiei, condițiile adecvate de trai, personal medical calificat, organizarea eficientă a activității, care ar permite alocarea unor timpi de consultare suficienți pacienților (în special celor primari) pentru informarea despre diagnostic, tactica tratamentului și efectele secundare posibile și măsuri de prevenirea lor, efectuarea gamei complete de investigații care permite alegerea strategiei adecvate de tratament și a timpilor de începere a tratamentului chimioterapic [20,24].

În cadrul cercetării curente a fost efectuat un studiu comparativ al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer bronho-pulmonar avansat în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 132 pacienți chimioterapic naivi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, care au fost randomizați pentru administrarea următoarelor scheme de tratament: Cisplatin + Etopozid sau Cisplatin + Gemcitabina, în condiții de staționar (primul lot) și în condiții de ambulatoriu (al doilea lot). În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea, toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților.

Selectarea pacienților

Pacienții eligibili pentru acest studiu au fost diagnosticați cu CBPNMC, histologic sau citologic confirmat, stadiul IIIB sau IV; vârsta peste 18 ani; indice de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2; o durată probabilă de viață mai mult de 12 săptămâni; funcțiile renale, hepatice și a măduvei osoase adecvate. Pacienții care nu au fost supuși anterior tratamentului chimioterapic (chimioterapic naivi), iar de la aplicarea radioterapiei a trecut o perioadă mai mare de 3 săptămâni. Pacienții care au avut cel puțin o leziune măsurabilă, cu margini

discrete evidente pe scanări tomografice, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografie, radiologie, sau examene fizice.

Nu au fost incluși în studiul curent pacienții cu: hipercalcemie, boli concomitente severe, sarcina, metastaze simptomatice ale SNC și pacienții care prezintă devianță psiho-socială pentru acest tratament.

Programul de tratament

Pacienții au fost structurați în funcție de sex, statut de performanță, stadiul și centrul de tratament (staționar de zi sau secție de chimioterapie în staționarul IO) și au fost randomizați pentru una din schemele propuse.

Cisplatin 75 mg/m² a fost administrat printr-o perfuzie de 60 de minute în soluție fiziologică în prima zi în ambele loturi de pacienți, înainte de gemcitabina sau etopozid. Gemcitabin 1000 mg/m² a fost administrat intravenos în decurs de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Etopozid 120 mg/m² a fost administrat intravenos timp de 60 minute în zilele 1, 3 și 5 din fiecare ciclu de 21 de zile. Ciclurile s-au repetat la ziua a 22-a.

Tratamentul de susținere a inclus la necesitate transfuzii de sânge și administrarea de antibiotice, antiemetice și analgezice, după caz. În cazul neutropeniilor prelungite au fost administrați factori de creștere hematopoetică.

S-a permis efectuarea radioterapiei la puncte de durere cu scop paliativ, în cazul în care leziunea iradiată nu a fost unică leziune țintă măsurabilă. Altă terapie antineoplazică în timpul studiului nu a fost permisă. Tratamentul a fost aplicat până la progresia bolii, maximum șase cicluri. Tratamentul a fost întrerupt în cazul în care pacientul a solicitat, sau dacă toxicitatea de la regimul de tratament a fost considerată a fi inacceptabilă, sau în cazul în care medicul curant considera că o schimbare de terapie ar fi în interesul pacientului.

Ajustarea dozelor pentru fiecare medicament, a fost efectuată pe baza datelor de laborator - hemogramă și analiza sângelui biochimică, care se efectuau înainte de fiecare curs de tratament. Pacienții care au necesitat o amânare a tratamentului pentru o perioadă mai mare de cinci săptămâni au fost retrași din studiu.

Evaluarea

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de staționar și ambulator. Dispariția tuturor semnelor de boală a fost definită ca un răspuns complet. Remisiunea parțială a fost definită ca o reducere cu mai mult de 50% a dimensiunilor

tuturor leziunilor tumorale măsurabile față de valorile inițiale, fără apariția unor noi metastaze și fără progresie tumorală în nici un sediu. Boală staționară a fost definită ca o reducere mai mică de 50% sau creștere cu cel mult 25% a dimensiunilor leziunilor-țintă într-unul sau mai multe sedii. Progresia bolii a fost definită ca o creștere de cel puțin 25% a mărimii unei sau mai multor leziuni măsurabile sau apariția unor leziuni noi. Răspunsurile complete și parțiale ar trebui să fie confirmate de către o a doua evaluare efectuată la o distanță de cel puțin 4 săptămâni.

Estimarea toxicității regimurilor de tratament studiate a fost efectuată conform clasificării OMS, Criteriilor de toxicitate ale National Institutes of Health (NIH) și National Cancer Institute SUA (NCI SUA) gradele 0-IV [23]. Principalele reacții adverse înregistrate în timpul aplicării regimurilor de tratament studiate au fost estimate pe baza examenului clinic și probelor paraclinice (de laborator). Monitorizarea principalilor indici se efectua la fiecare serie de tratament. Evaluările au fost realizate prin anamnezis morbi, examinare fizică, analiza statutului de performanță. Principalele probe de laborator evaluate au fost: analiza generală a sângelui, analiza biochimică, analiza generală a urinei și electrocardiograma (ECG), examinarea radiologică și ultrasonografică în funcție de necesitate. Totodată, a fost aplicat un chestionar de evaluare a calității vieții (CV) completat de pacient.

Simptomele de toxicitate au fost înregistrate înainte de fiecare tratament programat, indiferent de întârzierile de tratament.

Chestionarul CV completat de către pacienți a fost Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calității vieții pacienților oncologici care explorează starea funcțională, fizică și simptome, statutul psihologic și situația socială [24].

Rotterdam Symptom Checklist (autor principal Johanna de Haess, 1990) cuprinde 39 de itemi și 3 subscale principale:

1. Scala suferinței fizice produse de cancer - 22 de itemi (ex.: M-am simțit obosit(ă). Am avut dureri musculare. M-am simțit lipsit de energie/lipsit de putere);

2. Scala suferinței psihice generată de cancer - 8 itemi (ex.: Am fost foarte nervos, iritabil. Am fost deprimat, (supărat și melancolic, trist). Am fost cuprins de stări de încordare nervoasă);

3. Scala activităților zilnice/cotidiene - 8 itemi (ex.: Să urcați scările de la locuință; Să faceți plimbări mai lungi, departe de locuință; Să faceți cumpărăturile pentru familie).

Aprecierea generală a stării de sănătate se face pe o scală de la 1 (foarte proastă) la 7 (excelentă).

Fiecare item poate avea un scor în intervalul de valori 1-4 puncte, cu excepția scalei activităților cotidiene, unde valorile sunt în intervalul 1-7. Se poate calcula și un scor global al întregului chestionar, ce poate lua valori între 39-155 de puncte. Cu cât scorurile sunt mai mari la primele două scale, starea de sănătate a pacientului este mai gravă sau nefavorabilă. La scala activităților zilnice și la scala aprecierii generale a stării de sănătate, scorurile mari indică o funcționalitate mai bună a pacientului.

Chestionarul anonim a fost aplicat prin auto-administrare, cu asistență tehnică minimă din partea personalului medical în unele cazuri și a durat, în medie, 8 minute.

Prelucrarea statistică

În cadrul studiului au fost utilizate comparații după criteriul t-Student pentru valorile medii, χ^2 - pentru frecvențe. Timpul până la progresia bolii a fost definit ca intervalul de timp de la data inițierii tratamentului până la momentul constatării progresiei bolii. Supraviețuirea a fost definită ca intervalul de timp dintre data inițierii tratamentului până la data decesului. Pentru a afișa datele de supraviețuire au fost utilizate curbele Kaplan-Meier. Pentru a compara curbele de supraviețuire a fost folosit testul log-rank. Analiza calității vieții a fost efectuată prin compararea scorurilor medii ale valorilor și prin metoda regresiei logistice.

Caracteristici generale

În perioada 2007-2014, în acest studiu au fost înrolați 132 de pacienți și au fost administrate 481 cicluri de tratament. Vârsta medie a pacienților a fost de $58,9 \pm 0,49$ ani (cu valoarea minimă de 44 ani și maximă de 72 ani). Partea predominantă a pacienților a fost de sex masculin - 116 persoane ($87,9 \pm 2,84\%$).

Majoritatea pacienților au avut stadiul IV al bolii - 103 ($78,0 \pm 3,60\%$) cazuri și, o stare bună sau excelentă de performanță (ECOG 0-1) 99 ($75,0 \pm 3,94\%$).

Pacienții au fost divizați în două loturi în funcție de locul administrării tratamentului: în condiții de staționar (lotul 1) sau ambulatoriu (lotul 2). Loturile au fost echilibrate în funcție de caracteristicile de bază (Tabelul 1).

Șapte pacienți au efectuat radioterapie, înainte de intrarea pe studiu: 3 ($4,5 \pm 2,56\%$) în lotul cu gemcitabin și 4 ($6,1 \pm 2,94\%$) în lotul cu etoposid. Câte doi ($3,0 \pm 2,11\%$) pacienți din fiecare lot de tratament au suportat intervenție chirurgicală, înainte de intrarea în studiu.

În funcție de tipul histologic 71 pacienți ($53,8 \pm 4,34\%$) au avut carcinom pavimentos, a câte 17 persoane ($12,9 \pm 2,92\%$) au avut adenocarcinom sau cancer nediferențiat, respectiv, 8 ($6,1 \pm 2,08\%$) - carcinom cu celule mari (Fig. 1).

Tabelul 1

Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Lotul 1 (staționar), n=63		Lotul 2 (ambulatoriu), n=69		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Sexul pacienților					
Bărbați	56	88,9±3,96	60	87,0±4,05	p>0,05
Femei	7	11,1±3,96	9	13,0±4,05	p>0,05
Histologie					
Ca pavimentos	34	54,0±6,28	37	53,6±6,00	p>0,05
Adenocarcinom	6	9,5±3,70	11	15,9±4,41	p>0,05
Ca nediferențiat	9	14,3±4,41	8	11,6±3,85	p>0,05
Ca cu celule mari	4	6,3±3,07	4	5,8±2,81	p>0,05
Metastaze de cancer	4	6,3±3,07	3	4,3±2,46	p>0,05
Solid	3	4,8±2,68	3	4,3±2,46	p>0,05
Alte tipuri	3	4,8±2,68	3	4,3±2,46	p>0,05
Stadiul bolii					
IIIB	13	20,6±5,10	11	15,9±4,41	p>0,05
IV	48	76,2±5,37	55	79,7±4,84	p>0,05
Avansare	2	3,2±2,21	3	4,3±2,46	p>0,05
Status de performanță					
0	2	3,2±2,21	3	4,3±2,46	p>0,05
1	48	76,2±5,37	46	66,7±5,68	p>0,05
2	13	20,6±5,10	20	29,0±5,46	p>0,05

Rezultatele obținute

Remisia completă nu a fost înregistrată în nici unul din cazurile examinate. În lotul cu gemcitabina remisiune parțială a fost obținută la 24 (36,4±5,92%) pacienți, iar stabilizarea procesului la 30 (45,5±6,13%) pacienți. În lotul cu etoposida remisiune parțială a fost

obținută la 18 (27,3±5,48%) și stabilizarea procesului la 32 (48,5±6,15%) pacienți. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (Fig. 2).

În lotul pacienților tratați în condiții de ambulator remisiune parțială a fost obținută la 24 (34,8±5,73%) pacienți, stabilizarea procesului la 31 (44,9±5,99%)

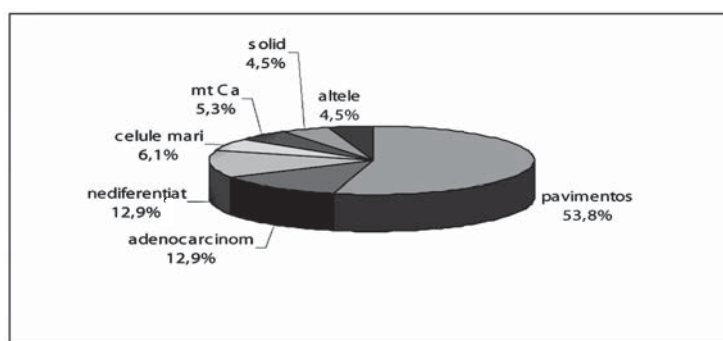


Fig. 1. Structura pacienților în funcție de tipul histologic al cancerului (%).

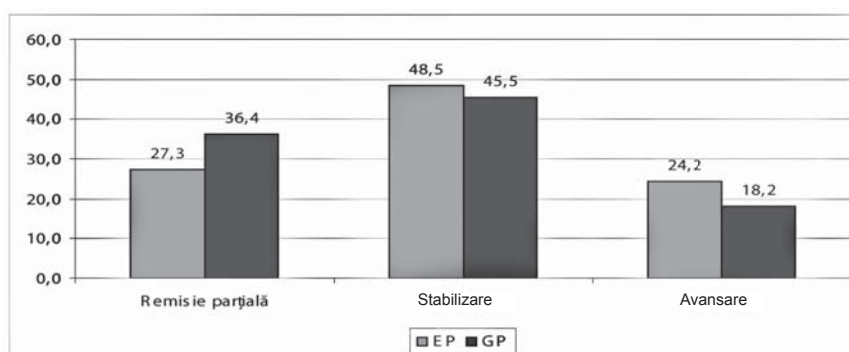


Fig. 2. Ratele variantelor de răspuns la tratament pacienților incluși în studiu în funcție de schema de tratament administrată (%)

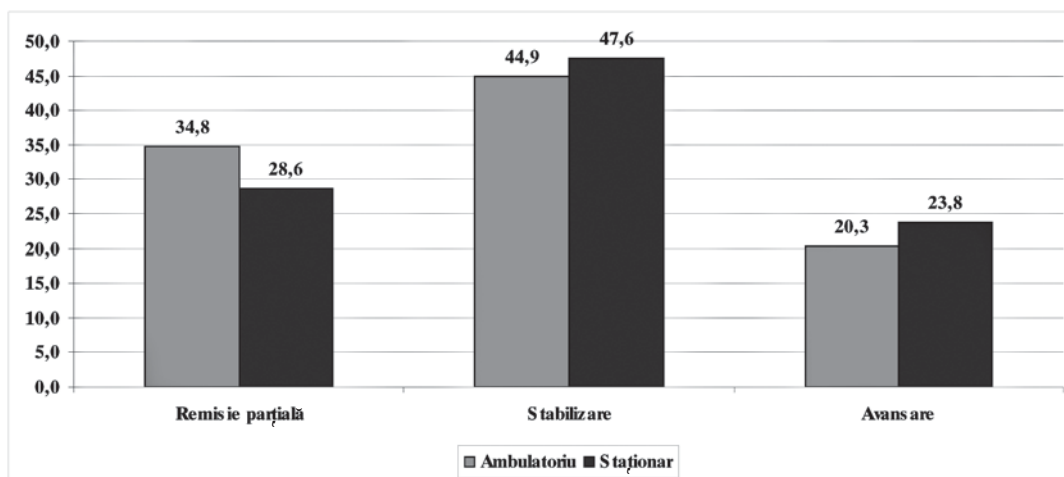


Fig. 3. Ratele variantelor de răspuns la tratament pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului (%)

pacienți iar avansarea la 14 ($20,3 \pm 4,84\%$) pacienți. În lotul pacienților tratați în condiții de staționar remisiune parțială a fost obținută la 18 ($28,6 \pm 5,69\%$), stabilizarea procesului la 30 ($47,6 \pm 6,29\%$) pacienți, iar avansarea la 15 ($23,8 \pm 5,37\%$) pacienți. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (Fig. 3).

Durata remisiunii la pacienții tratați cu cisplatin și gemcitabina a fost de $7,9 \pm 1,23$ luni, comparativ cu $5,9 \pm 0,24$ luni pentru pacienții din lotul cu etoposid ($p > 0,05$). Durata răspunsului de cel puțin 6 luni la pacienții din lotul cu gemcitabina a fost estimată în 17 ($25,8 \pm 5,38\%$) cazuri și 10 ($15,2 \pm 4,41\%$) cazuri din lotul cu etoposid. Durata remisiunii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de 7,1 luni, comparativ cu 6,6 luni pentru pacienții tratați în condiții de staționar.

Timpul mediu până la progresia bolii la pacienții tratați cu cisplatin și gemcitabina a fost de $7,0 \pm 0,61$ luni, comparativ cu $5,8 \pm 0,31$ luni pentru pacienții din

lotul cu etoposid ($p > 0,05$). Timpul mediu până la progresia bolii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de 6,3 luni, comparativ cu 6,4 luni pentru pacienții din lotul din staționar.

Pacienți tratați cu gemcitabina și cisplatin au avut durată medie a vieții $11 \pm 0,88$ luni, comparativ cu $9,6 \pm 0,32$ luni la pacienții din lotul cu etoposid ($p > 0,05$). Pacienți tratați în condiții de ambulator au avut durată medie a vieții 10,7 luni, comparativ cu 10 luni la pacienții tratați în condiții de staționar.

Supraviețuire de un an a fost înregistrată în cazurile a 26 de pacienți (39%) pentru lotul cu gemcitabina și 18 (27%) pentru pacienți din lotul cu etoposid. Diferența dintre cele două loturi comparate nu este semnificativă statistic (testul log-rank, $P = .19$).

În Tabelul 2 sunt prezentate valorile medii pentru criteriile enumerate mai sus în funcție de locul aplicării tratamentului: în condiții de staționar sau ambulatoriu.

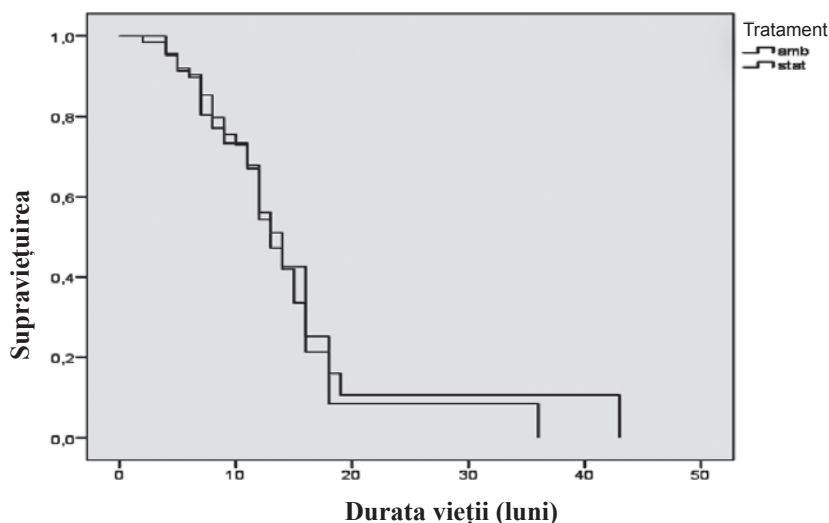


Fig. 4. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier a pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului

Tabelul 2

Durata eficacității chimioterapiei în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Lotul 1 (staționar), n=63	Lotul 2 (ambulatoriu), n=63	Total, n=132	p
Durata remisiunii	7,1±1,05	6,6±0,65	6,8±0,57	p>0,05
Timpul până la progresare	6,3±0,52	6,4±0,45	6,3±0,34	p>0,05
Durata vieții	10,7±0,77	10,0±0,56	10,3±0,47	p>0,05

Analizând curbele de supraviețuire după metoda Kaplan-Meier a pacienților tratați în condiții de ambulatoriu și staționar nu au fost depistate diferențe statistice semnificative (Fig. 4).

Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire nu prezintă diferențe statistice semnificative.

A fost efectuată analiza exploratorie Cox de risc proporțional utilizând eventualii factori de prognostic - vârstă, sex, stadiul bolii, statut de performanță. Ipoteză de risc proporțional nu a fost reprezentativă pentru oricare din acești factori și nici unul nu sa dovedit a fi un important factor de prognostic (p>0,05) pentru perioada de supraviețuire sau timpul până la progresia bolii.

Intensitatea tratamentului

Pacienții incluși în studiu au primit în total 481 cure de tratament.

Numărul mediu de cicluri administrate unui pacient a fost 3,5±0,14 (cu valorile cuprinse între 2 și 5 cure) în lotul cu gemcitabina și 3,8±0,15 (cu valorile cuprinse între 2 și 6 cure) în lotul cu etoposid, diferența statistic semnificativă între loturi nu există (p>0,05).

La fel nu există diferență statistic semnificativă între valorile medii de cure petrecute în condiții de staționar - 3,6±0,16 cure și ambulatoriu - 3,7±0,14 (p>0,05).

Tabelul 3

Valorile medii de cure petrecute în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	EP	GP	p
Ambulatoriu	4,0±0,20	3,5±0,19	p>0,05
Staționar	3,7±0,23	3,4±0,21	p>0,05

Toxicitatea

În tabelul 3 sunt prezentate principalele efecte toxice (hematologice și non-hematologice) înregistrate la pacienți pe parcursul tratamentului chimioterapic.

Mielosupresia a fost toxicitatea principală. Neutropenie de gradele II și III a fost depistată în ambele loturi de tratament. Neutropenie de gradul III și neutropenie febrilă au fost mai pronunțate în lotul cu

Etoposid+Cisplatin. Anemia și trombocitopenia de grade II și III a fost observată mai des la pacienți tratați după programul Gemcitabin+Cisplatin.

Principalele fenomene toxice non-hematologice au fost greața, vărsăturile și alopecia. Alopecia a fost semnificativ mai puțin pronunțată în lotul cu gemcitabina, dar stările febrile și artralgiile a fost semnificativ mai pronunțate. Cinci pacienți din lotul cu gemcitabina au avut dereglări ale funcției renale de gr. II, în timp ce doar un singur pacient în brațul cu etoposid a avut devieri ale funcției renale.

Profilurile de toxicitate în loturile din staționar și ambulatoriu au fost asemănătoare, fără diferențe statistice semnificative și sunt prezentate în tabelul 5. Excepția este dată de variabila „insomnie”, statistic semnificativ mai mare (p<0,01) în cazul lotului din staționar.

Calitatea vieții

În mod obișnuit, tratamentul oncologic este asociat cu stresul, fenomen care se manifestă mai ales la pacienții cu cancer avansat. În Republica Moldova aspectele legate de relația tratament oncologic - stres au fost studiate mai puțin. În mod tradițional, rezultatele tratamentului sunt evaluate pe baza unor criterii biomedicale, printre care cele mai importante sunt răspunsul la tratament și supraviețuire. Însa aceste criterii devin și mai importante când sunt analizate și prin prisma calității vieții pacientului, în deosebi în cazul când obiectivele tratamentului sunt paliative. Ba mai mult, pentru unele neoplazii, ameliorarea calității vieții este cel mai relevant indicator al supraviețuirii [25-27].

În studiul actual au fost incluși 132 pacienți care au completat cel puțin un chestionar cu privire la calitatea vieții (CV) pacienților oncologici.

Prin metoda regresiei logistice au fost identificați trei predictorii semnificativi statistic (BSF, BE, BP) pentru scorul CV în timpul chimioterapiei de ambulatoriu (tabelul 6). Scoruri mai mari ale statutului bunăstării sociale și familiare, emoționale și psihice a fost asociate cu o ameliorare mai mare a calității vieții în timpul chimioterapiei de ambulatoriu.

Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie, disconfortul și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vieții în cazul tratamentului de ambulatoriu. În același timp, în cazul tratamentului în condiții de staționar, datorită asistenței medicale permanente, s-a observat un grad sporit de confort psihologic în cazurile de toxicitate imediată ridicată.

Costurile tratamentului

Aplicarea chimioterapiei în condiții de ambulatoriu are un efect economic evident prin creșterea numărului de paturi, reducerea cheltuielilor de spitalizare

Tabelul 4

Toxicitatea tratamentului chimioterapic

	Gr. I		Gr. II		Gr. III		TOTAL	
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%
Greţuri	278	57,8±2,25	174	36,2±2,19	15	3,1±0,79	467	97,1±0,77
Slăbiciune	435	90,4±1,34	-	-	-	-	435	90,4±1,34
Leucopenie	28	5,8±1,07	64	13,3±1,55	57	11,9±1,47	149	31,0±2,11
Anemie	30	6,2±1,1	70	14,6±1,61	13	2,7±0,74	113	23,5±1,93
Vomă	64	13,3±1,55	10	2,1±0,65	-	-	74	15,4±1,65
Alopecie	61	12,7±1,52	5	1,0±0,46	-	-	66	13,7±1,57
Dureri locale	53	11±1,43	-	-	-	-	53	11,0±1,43
Cefalee	49	10,2±1,38	-	-	-	-	49	10,2±1,38
Inapetenţă	41	8,5±1,27	1	0,2±0,21	-	-	42	8,7±1,29
Trombocitopenie	22	4,6±0,95	-	-	14	2,9±0,77	36	7,5±1,2
Dereglări ale funcţiei renale	23	4,8±0,97	6	1,2±0,51	-	-	29	6,0±1,09
Neutropenie	7	1,5±0,55	5	1,0±0,46	16	3,3±0,82	28	5,8±1,07
Depresie	15	3,1±0,79	-	-	-	-	15	3,1±0,79
Hipertensiune arterială	6	1,2±0,51	8	1,7±0,58	-	-	14	2,9±0,77
Insomnie	14	2,9±0,77	-	-	-	-	14	2,9±0,77
Febrilitate	12	2,5±0,71	-	-	-	-	12	2,5±0,71
Vertije	9	1,9±0,62	-	-	-	-	9	1,9±0,62
Flebita	8	1,7±0,58	-	-	-	-	8	1,7±0,58
Dispnee	7	1,5±0,55	-	-	-	-	7	1,5±0,55
Scădere ponderală	6	1,2±0,51	1	0,2±0,21	-	-	7	1,5±0,55
Dereglări ale funcţiei ficatului	6	1,2±0,51	1	0,2±0,21	-	-	7	1,5±0,55
Parestezii	4	0,8±0,41	2	0,4±0,29	-	-	6	1,2±0,51
Cardialgii	5	1,0±0,46	-	-	-	-	5	1,0±0,46
Artralгии	4	0,8±0,41	-	-	-	-	4	0,8±0,41
Ototoxicitate	4	0,8±0,41	-	-	-	-	4	0,8±0,41
Hipotensiune arterială	-	-	3	0,6±0,36	-	-	3	0,6±0,36
Infecţii	3	0,6±0,36	-	-	-	-	3	0,6±0,36
Hiperglicemie	2	0,4±0,29	-	-	-	-	2	0,4±0,29

şi economisirea resurselor materiale. Calculul costurilor chimioterapiei este o operaţiune complexă, deoarece trebuie să includă o analiză detaliată a cheltuielilor directe şi indirecte, a indicatorilor de calitate a vieţii pacientului, a costurilor sociale.

Spre exemplu, costul per/ pat-zi fără medicamente în staţionar, reprezintă 199 lei, iar în condiţiile staţionarului de zi, acest cost reprezintă doar 18 lei.

Costul mediu a unui caz tratat în lotul de staţionar a constituit 4945 lei şi 1925,9 lei în lotul ambulatoriu, diferenţa de cost a constituit 60%.

Concluzii

Pentru prima dată în Moldova, folosind analiza combinată clinico-economică a fost comparată eficienţa cost/beneficiul a tratamentului pacienţilor cu cancer pulmonar non-microcelular avansat în condiţii de staţionar şi ambulatoriu.

Între loturile comparate nu s-au înregistrat diferenţe statistic semnificative din punct de vedere demografic, histologic şi de pronostic.

Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiţii de ambulatoriu şi staţionar a relevat, că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii şi timpul de supravieţuire nu prezintă diferenţe statistic semnificative. Intensitatea şi eficienţa tratamentului au fost identice în ambele loturi.

Profilul de toxicitate în ambele braţe a fost asemănător.

Au fost observate diferenţe cu privire la calitatea vieţii pacienţilor şi costurile tratamentului, care s-au dovedit a fi mai optimale la pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu.

Avantajele chimioterapiei efectuate în condiţii de ambulatoriu sunt următoare: administrarea tratamentului chimioterapic în condiţii de confort şi siguranţă, cu respectarea dorinţei pacientului de a evita spitalizarea şi asigurarea menţinerii confortului psihologic, fizic şi a modului obişnuit de viaţă.

Din perspectiva calităţii vieţii, eficacităţii şi inten-

Tabelul 5

Toxicitatea tratamentului chimioterapic în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Ambulatoriu		Staționar		Comparația	
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	t	P
Grețuri	250	97,3±1,02	217	96,9±1,16	0,260	p>0,05
Slăbiciune	240	93,4±1,55	195	87,1±2,24	2,322	p>0,05
Leucopenie	88	34,2±2,96	61	27,2±2,97	1,670	p>0,05
Anemie	65	25,3±2,71	48	21,4±2,74	1,002	p>0,05
Vomă	32	12,5±2,06	42	18,8±2,61	1,895	p>0,05
Alopecie	37	14,4±2,19	29	12,9±2,24	0,463	p>0,05
Dureri locale	27	10,5±1,91	26	11,6±2,14	0,384	p>0,05
Cefalee	22	8,6±1,75	27	12,1±2,18	1,253	p>0,05
Inapetență	25	9,7±1,85	17	7,6±1,77	0,836	p>0,05
Trombocitopenie	21	8,2±1,71	15	6,7±1,67	0,617	p>0,05
Dereglări ale funcției renale	14	5,1±1,37	15	6,7±1,67	0,570	p>0,05
Neutropenie	13	1,5±0,55	15	6,7±1,67	0,759	p>0,05
Depresie	7	2,7±1,02	8	3,6±1,24	0,529	p>0,05
Hipertensiune arterială	7	2,7±1,02	8	3,6±1,24	0,529	p>0,05
Insomnie	2	0,8±0,55	12	5,4±1,05	2,860	p<0,01
Febrilitate	8	3,1±1,08	4	1,8±0,88	0,949	p>0,05
Vertije	4	1,6±0,77	5	2,2±0,99	0,539	p>0,05
Flebita	4	1,6±0,77	4	1,8±0,88	0,195	p>0,05
Dispnee	4	1,6±0,77	3	1,3±0,77	0,191	p>0,05
Scădere ponderală	2	0,8±0,55	5	2,2±0,99	1,288	p>0,05
Dereglări ale funcției ficatului	4	1,6±0,77	3	1,3±0,77	0,199	p>0,05
Parestezii	4	1,6±0,77	2	0,9±0,63	0,666	p>0,05
Cardialgii	3	1,2±0,67	2	0,9±0,63	0,299	p>0,05
Artralгии	3	1,2±0,67	1	0,4±0,45	0,896	p>0,05
Ototoxicitate	2	0,8±0,55	2	0,9±0,63	0,137	p>0,05
Hipotensiune arterială	1	0,4±0,39	2	0,9±0,63	0,682	p>0,05
Infecții	2	0,8±0,55	1	0,4±0,45	0,470	p>0,05

Tabelul 6

Coeficienții de regresie logistică a factorilor predictorii ce influențează calitatea vieții pacienților oncologici în funcție de locul tratamentului

Variabile	Lotul 1 (staționar)	Lotul 2 (ambulatoriu)	P
	β_1	β_2	
BSF	0,62	1,12	<0,001
BE	0,40	1,26	<0,01
BP	0,41	1,34	<0,01

BSF - bunăstarea socială/familiară, BE - bunăstarea emoțională, BP - bunăstarea psihică.

sității tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu CBPNMC avansat, putem recomanda administrarea medicației în condiții de ambulatoriu.

Bibliografie

1. Miron L. Terapia Oncologică: opțiuni bazate pe doze. Iași: Institutul European, 2008. 132 p.
2. Cernat V., Bîlba V. Aspectele medico-sociale ale

morbidității oncologice în Republica Moldova. In: Buletinul informational al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova, Științe Medicale, 2013, nr.1/2, p. 46-50.

3. Protocolul clinic național „Tumorile maligne ale plămânului” Aprobabil prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 566 din 13.08.2010 old. ms.md/.../6513-Tumorile%2520maligne%...

4. Grilli R., Oxman A.D., Jullian J.A. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: How much benefit is enough? *Journal of Clinical Oncology* 11:1866-1872, 1993.
5. Souquet P.S., Chauvin F., Boisse J.P. et al: Polychemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis. *Lancet* 342:19-21, 1993.
6. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1 Early-stage disease. *Oncology*. 2003;17:357-364.
7. Hansen H.H. Is there a role for chemotherapy of non-small-cell lung cancer? *Ann Oncol* 6:79-82,1995 (suppl 1).
8. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *Journal of Clinical Oncology* 2011;61:69-90.
9. Agra Y., Pelayo M., Sacristan M., Sacristan A., Serra C., Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7: CD001990.
10. De Petris L., Crinò L., Scagliotti G.V. et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*.2006;17:1136-1141.
11. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului: principii și practică. Iași: Kolos group, 2005. 189p.
12. Splinter T.A. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 26:1093-1099, 1990.
13. Murray N. „A review of first-line treatment for nonsmall-cell lung cancer”. *Journal of Thoracic Oncology* 1 (3): 270-278, 2006.
14. Crino L., Scagliotti G., Marangolo M. et al: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 15:297-303, 1997.
15. Steward W.P., Dunlop D.J., Dabouis G. et al. Phase I/II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-smallcell lung cancer: Preliminary results. *Semin Oncol* 23:43-47, 1996 (suppl 10).
16. Einhorn L.H. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in non-small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group Study. *Semin Oncol* 24:24-26, 1997 (suppl 8).
17. Anton A., Artal A., Carrato A. et al. Gemcitabine plus cisplatin in advanced NSCLC: Final phase II results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:461, 1997 (abstr 1656).
18. Felipe Cardenal, M. Paz Lo.perez-Cabrerizo, Antonio Anto, et al: Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No 1 (January), 1999: pp 12-18.
19. Cancerul bronhopulmonar . www.sanataeplus.ro/.../cancerul-bronhopulmonar
20. Shuichi Yoneda. Out-Patient Chemotherapy for Lung Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007;34:533-537.
21. Ishiura Y., Yamamoto H., Terasaki Y. et al. Analysis of factors associated with quality of life for patients with non-small lung cancer receiving outpatient vinorelbine therapy as alternative inpatient therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007;34:1401-1404.
22. Iustin Lupu. Calitatea vieții în sănătate definiții și instrumente de evaluare. In *Calitatea vieții XVII*, nr. 1-2, 2006, p. 73-91.
23. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului: principii și practică. Iași: Kolos group, 2005. 1145-1160 p.
24. Igarashi, T. The development of an outpatient treatment system for cancer chemotherapy. *Jpn J Cancer Chemother* 2000; 27: 1647-1655.
25. American Society of Clinical Oncology Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol*. 1996;14:671-679.
26. Montazeri A., Gillis C.R., McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. *Chest*. 1998;113:467-481.
27. Mor V., Stalker M.Z., Gralla R., Scher H.I., Cimma C., Park D. et al. Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients: a random assignment trial. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:771-785.

COMPUTERIZED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY CONTRAST EXTRAVASATION (“SPOT SIGN”) IN PRIMARY ACUTE INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

M. Gavriliuc*, M. Arion, T. Plescan,

**Department of Neuroradiology, Republican Institute of Neurology and Neurosurgery
2, Korolenko Street, Chisinau, Republic of Moldova**

plescan.t@gmail.com. 079706280

Summary

Intracerebral hemorrhage (ICH) is a devastating condition associated with significant mortality due to ongoing hemorrhage and hematoma expansion. Hematoma expansion is highly predictive of neurological deterioration, poor functional outcome, and mortality. The identification and prevention of hematoma expansion are targets in ICH management as such. The CT angiography (CTA) “spot sign” has emerged in recent years as a potent predictor of hematoma expansion, and a potential tool in guiding therapies in both research and clinical care. This clinical case presentation demonstrates that we can with high accuracy visualize the contrast extravasation (so-called “spot sign”), ongoing hemorrhage and predict hematoma expansion in hyper-acute phase of intracerebral bleeding – even in 1 hour after the onset of the symptoms, using computerized angiographic tomography investigation.

Key words: computed tomography angiography, spot sign, contrast extravasation, intracerebral hemorrhage (ICH), hematoma growth

Rezumat. Extravazarea substanței de contrast („spot sign”) la Angiografie prin Computer Tomografie în hemoragie intracerebrală acută primară

Hemoragie intracerebrală (HIC) este o condiție devastatoare și este asociată cu mortalitate semnificativă, mai ales în cazul hemoragiei active și expansiei ulterioare a hematomului. Ca atare, identificarea și prevenirea extinderii hematomului sunt ținte în managementul HIC. CT angiografic (CTA) „spot sign” (semn de punct) a apărut în ultimii ani ca un predictor puternic de expansiune a hematomului, precum și un instrument potențial în ghidarea tratamentului, în cercetare și strategie clinică. Cazul clinic prezentat demonstrează, că CTA este un instrument, care ne dă posibilitatea de a vizualiza cu înaltă acuratețe extravazarea contrastului (așa-numit „spot sign”) și de a prognoza expansiunea hematomului în faza hiperacută a hemoragiei intracerebrale – chiar și peste o oră după apariția simptomelor.

Резюме. Экстравазация контрастного вещества („spot sign”) на Компьютерно-Томографической Ангиографии при остром первичном внутримозговом кровоизлиянии

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) является угрожающей жизни патологией и связано со значительной смертностью, особенно в случае продолжающегося кровотечения и увеличения гематомы. Таким образом, выявление и предотвращение увеличения гематомы является одной из важнейших целей в стратегии ведения пациентов с ВМК. В последние годы появилось понятие «spot sign» на КТ-ангиографии (КТА), которое является мощным инструментом прогнозирования увеличения гематомы, и обладает потенциалом для менеджмента лечения в исследовательской и клинической практике. Представленный клинический случай демонстрирует, что мы с помощью КТА можем с высокой точностью визуализировать экстравазацию контраста (так называемый “spot sign”), активное кровотечение и прогнозировать увеличение гематомы в острой фазе ВМК – даже спустя 1 час от начала симптомов.

Introduction

Cerebral Hemorrhage is the most deadly and disabling form of stroke. The 1-month mortality is 30%–50%, with half of these deaths occurring within the first 48 hours [1]. Intracerebral hemorrhage accounts for 8-13% of all strokes and results from a wide spectrum of disorders. The etiology of hemorrhage is classified as either primary or secondary. Primary ICH usually occurs in older patients and is often associated with hypertension or Cerebral Amyloid angiopathy. Secondary ICH may be caused by the underlying vascular lesion (arterio-venous malformation, cavernous malformation, ruptured aneurysm and other), venous sinus thrombosis, anticoagulation and neoplasm. Timely and accurate identification of patients with secondary ICH is important because therapeutic options and rates of rehemorrhage are substantially different from primary ICH [2].

MDCTA is rapidly becoming the favored diagnostic examination in the initial evaluation of patients presented with ICH in medical centers all around the world. Native MDCT and contrast MDCTA had shown (versus MRI and interventional digital subtraction angiography -DSA) the wide availability, low cost, easy effectuation and rapid scan times, compatibility with emergency and anesthetic equipment, high sensitivity and noninvasive character with low-grade risk of complications. In our hospital non-contrast emergency cerebral MDCT is routinely used to evaluate all patients with suspected stroke of any type, especially when there is a possible risk of ICH. Equipment which is used at the moment corresponds to the latest technology in radiology – multidetector CT 64 slices “VCT

select”, manufacturer – General Electric, equipped with power injector with 2 syringe – “Nemoto”. Some patients, especially when underlying vascular lesion or other probable cause of secondary ICH is suspected, undergo the MDCTA procedure.

One of the most important factor is early hematoma growth, which is associated with high rate of massive functional deterioration and increased mortality.

Early neurological deterioration frequently results from hematoma expansion, occurring in 30% of patients with ICH within 3 hours of symptom onset. Secondary lesions also have a higher rebleed rate, impacting patient outcomes. The risk of early rebleed in aneurysmal SAH is 12%, with significant morbidity and mortality rate. Rehemorrhage risk from AVM is 7% in the first year, thereafter reducing to 2%–4% annual risk [3]. Recently, the presence of contrast extravasation (“spot sign”) on CTA has been associated with increased risk of hematoma expansion and poor outcome in both retrospective and prospective studies. Identification of vascular lesions and patients at risk for early hematoma expansion may improve outcome by allowing directed clinical decision-making [4].

Definition - First described in 1999 [5], the CTA spot sign has evolved in its definition from the broader concept of contrast extravasation (contrast leakage from the vessels into hematoma), comprising high-density material or contrast leakage within hematoma, to encompass foci of enhancement within hematoma on CTA source images [4]. In 2009, a spot sign score was developed, incorporating the number, maximum attenuation (in Hounsfield units), and maximum dimension of spot signs [6].

Multiple retrospective single-center cohort studies have confirmed that contrast extravasation and the spot sign are potent, independent predictors of hematoma expansion. All studies show a robust association of the CTA spot sign with both functional outcome and mortality. Similarly, the spot sign score has shown to be associated with both in-hospital mortality and poor clinical outcome at 3 months. In the PREDICT study, the 3-month mortality hazard ratio was 2.4 (95% CI, 1.4–4.0) for spot sign–positive patients compared to spot sign–negative patients [7].

Risk Factors - several (clinical) risk factors for the spot sign have been identified. In addition to early presentation, anticoagulation, and apolipoprotein E ε2; large baseline hematoma volume, low Glasgow Coma Scale score on presentation, mean arterial blood pressure of >120 mm Hg, and the presence of intraventricular hemorrhage have been associated with risk of spot sign [5, 6, 8].

There is a potential role for the spot sign as a selection tool in research studies on possible new treatment strategies for patients with ICH. With the spot sign as strong predictor of hematoma expansion, it may be possible to identify ICH patients who are most likely to have poor outcomes and treat them aggressively. Ongoing clinical trials including Spot Sign for Predicting and Treating ICH Growth (STOP-IT) (ClinicalTrials.gov NCT00810888) and Spot Sign Selection of Intracerebral Hemorrhage to Guide Hemostatic Therapy (SPOTLIGHT) (ClinicalTrials.gov NCT01359202) are using the spot sign to select patients for treatment with recombinant VIIa factor. Aggressive blood pressure lowering, as currently tested in nonselected patients by Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT2) [9] and Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH-II) [10], may also be guided by spot sign status. The ancillary study of ATACH-II, the Spot Sign Score in Restricting ICH Growth (SCORE-IT, National Institutes of Health—National Institute of Neurological Disorders and Stroke [NIH–NINDS] R01NS073344) study, is currently testing the hypothesis that patients with the highest spot sign scores benefit most from aggressive antihypertensive treatment.

Thus, in conclusion to all data studied from literature, we can make a conclusion that the presence of contrast extravasation on MDCTA in patients with ICH is an independent and strong predictor of poor outcome. NCCT and MDCTA, especially in the acute stage may be used as a tool for early stratification of patients with primary ICH into those at high risk of poor clinical outcome and therefore optimize their therapies early. Intensified monitoring and treatment

should be provided to patients not only with larger hematoma or presence of IVH, but also to those with signs of contrast extravasation. In addition, MDCTA is a very qualitative tool for the assessment of ICH etiology, which directly effects the treatment strategy for those patients, especially when the underlying vascular etiology is present.

Results and discussion

We present a clinical case of a 57-year-old woman, who was urgently transported by ambulance and admitted to the Republican Institute of Neurology and Neurosurgery at 03.50. Verbal contact is difficult, the patient is unconscious, in an actual comatose state, the level of consciousness was assessed as coma I. Basic medical information was obtained from relatives (son) – he informed on sudden onset of consciousness disorders and motor failures at about 03.00. The patient has a history of hypertension (gr III) and hyperlipidemia, for most of her adult life. She takes aspirin every morning in addition to her other medications (antihypertensive). While being transported to the hospital, the physician on duty performed a neurologic screening scale - Hunt-Hess III-IV. They also obtained an initial set of vital signs, which revealed the patient to be hypertensive, and the cardiac monitor showed a normal sinus rhythm.

Objective exam revealed: somato-visceral conditions: general state is severe; 165 cm height, 75 kg weight, T 36.6°C; Skin and mucous status: pale pink; respiratory frequency 18 / min; respiration- spontaneous, rough; auscultation - bilateral coarse breath; cardiovascular: AT- 240 systolic and 130 diastolic mm Hg, Ps -78/min; cardiac noises are rhythmic; abdomen is palpatory soft; urogenital functions of pelvic organs: urinary incontinence.

Neurological assessment: coma I, intact cranial nerves, osteo-tendinous reflexes are missing on the left, deep left hemiparesis, positive pathological reflex Babinski bilateral, negative elongation maneuvers, pathological meningeal signs are negative; sphincter functions: incontinence. Sensitivity, motility, cerebellum functions – assessment is impossible, because of comatose state of consciousness.

Preventive clinical diagnosis was established as Cerebro-Vascular Disease, essential hypertension with medium risk of complications NYHA grade I-II, deep left hemiparesis, progressive intracranial hypertension syndrome, coma I, the emergency medical service personnel suspect a stroke. Emergency multi-detector computer tomography (MDCT) was performed 01.04.2014 at 04:08 (1 hour from the onset of symptoms) with following scan parameters: scan type – axial, tube rotation speed – 1 sec, axial thickness – 5 mm, whole detector coverage for small field

of view, mA range – minimum= 100 and maximum =550 (with automatic mA regulation), kV =120, reconstruction thickness = 0.625 mm.

Non-contrast multiplanar CT native slices and 3D volume-rendering reconstructions of craniocerebral region, revealed (fig 1): acute massive intracerebral hemorrhage with temporo- parietal hematoma on the right. Maximal hematoma dimensions are: antero-posterior 7.0 cm, transversal 3.7 cm, cranio-caudal 6.8 cm. There is evidence of local edema with approximate 1 cm hypodense zone surrounding the hematoma, 15 mm contralateral shift of the median brain structures, compression of the right lateral ventricle. Intraventricular eruption of hemorrhage with integral blood invasion of right lateral ventricle and blood-fluid horizontal level 1,2 cm in posterior horn of left lateral ventricle; evidence of blood presence in ventricle IV. There is no imaging signs of subarachnoid hemorrhage or traumatic cranio-cerebral injuries, or expansive process.

Considering data of NCCT, necessity to identify possible primary vascular pathology (arterio-venous

malformation), short period from the symptoms onset (possible ongoing hemorrhage) was made decision to perform CT angiography. Emergency multidetector computer tomography angiography (MDCTA) was performed at 04:12 (1 hour from the onset of symptoms) following scan parameters: scan type – helical with full detector active area, tube rotation speed – 0.5 sec, slice thickness – 0.625 mm, pitch = 0.531:1, speed = 10,62 mm per rotation, coverage speed = 21.24 mm/sec, whole detector coverage for small field of view, mA range –minimum= 200 and maximum = 700 (with automatic mA regulation), kV =120, reconstruction thickness = 0.625 mm. Routinely bolus intravenous injection via the power injector is used: with injection rate of 5 ml / sec is introduced the contrast agent Visipaque (international name – iodixanol, 320 mg Iodine/ml) in the volume of about 0.8-1 ml/kg (patient body weight for the adults) but not less than 60 ml, followed by administration of 40 ml saline solution.

MDCTA revealed (fig. 2): Pathology of cerebral blood vessels and related conditions such as: injury,

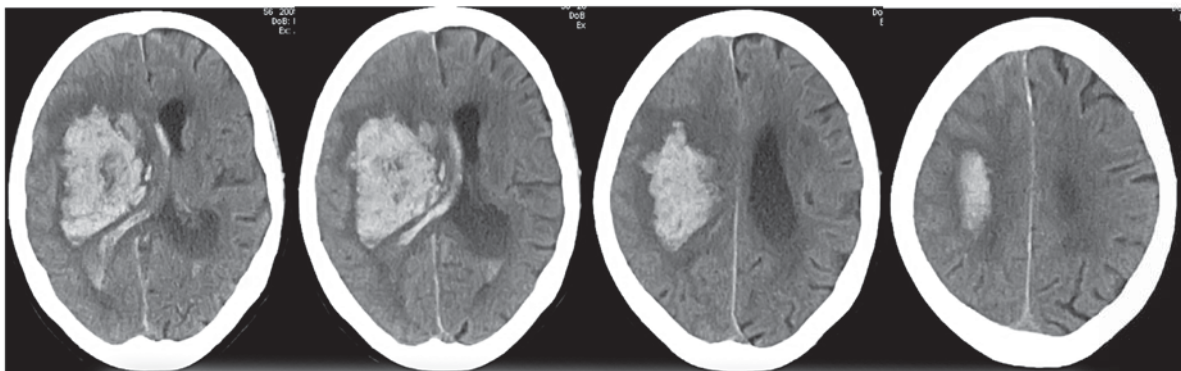


Fig. 1. NCCT. Acute massive intracerebral hemorrhage with intraventricular eruption

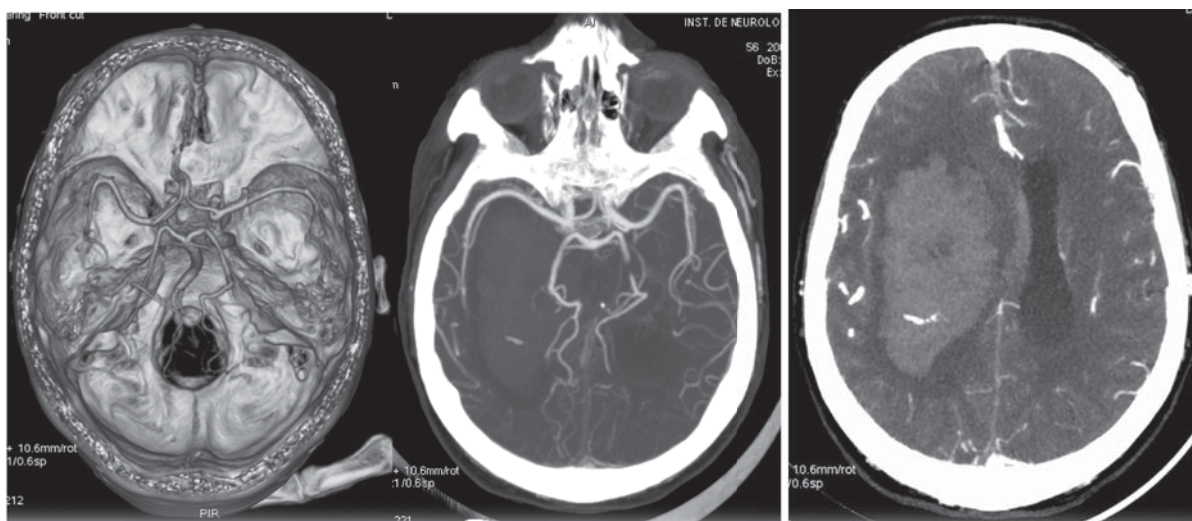


Fig. 2. MDCTA. A-3D volume rendering, Absence of underlying vascular pathology of HIC, variant of the circle of Willis – aplasia of both right and left posterior communicating artery. B, C – MIP circle of Willis with massive ICH and „spot sign” (arrow) - unifocal filiform contrast enhancement within an acute primary intracerebral hemorrhage and discontinuous from adjacent normal blood vessels.

aneurysms, obstruction, neovascularization, congenital anomalies, was not found, confirming the primary etiology of the hematoma. Middle cerebral artery is displaced laterally and anteriorly by hematoma. On CTA source images is visible unifocal filiform hyperdense (+300 Hounsfield Units) contrast enhancement (14 x 3 mm) within an acute primary intracerebral hemorrhage and discontinuous from adjacent normal blood vessels, which is not present on pre-contrast images – so-called spot sign.

Considering the NCCT, MDCTA and clinical data, presence of intraventricular, major vital risk for the large surgery, was performed emergency surgery: external ventricular drainage type Arendt. Post-surgery the patient presents severe general state, neurological positive dynamics, spontaneous breathing through endotracheal tube, but with somatic unstable blood pressure jumps up to 220-240 / 20 mmHg, which is not relieved by medication, afebrile; unconscious, coma-II, pupils are D = S and narrow, photoreaction is diminished, reacts to manipulations by grimaces, movements in right hand are present. Alimentation is performed by nasogastric tube. Objective examination: Skin is pale. Artificial respiration with oxygen support. Monitoring SPO2 96%. Unstable hemodynamics: rhythmic heart sounds, systolic murmur at the apex, the heart rate - 70 /min., AP 205/110 mm Hg. T 36,3C. Abdomen is soft, diuresis is adequate. From the ventricular drainage was excreted 100 ml of sanguineous CSF.

02.04.2014 at 12:30 control brain CT was performed (fig. 3), which revealed the negative imaging dynamics: enlargement of hematoma volume. Maximal hematoma dimensions are: antero-posterior 8.3 cm, transversal 5.3 cm, cranio-caudal 7.2 cm. There is evidence of diffuse lobar cerebral edema with approximate 4 cm hypodense zone surrounding the hematoma, 21 mm contralateral shift of the median brain structures, compression of the both lateral ventricle. Is detected the drainage tube, installed in posterior horn of left lateral ventricle; there is no signs of blood presence in ventricle IV.

04.4.14. 13:00 The general state of the patient is extremely severe, consciousness level is 5 points by the Glasgow coma scale, pupils are dilated with absence of photoreaction. Objective examination: Skin is cyanotic. Artificial respiration with oxygen support, patient is febrile 39.0 °C. Respiratory rate = 12 / min, SpO2 80%, AP 100/60 mm / Hg; heart rate= 120 / min. At 17:00 in spite of active maintenance therapy cardiac stop occurred and clinical death of the organism. Despite the resuscitation measures by external cardiac massage, adrenomimetic administration, anticholinesterases, calcium substances, corticosteroids, rheological solutions, there was no positive effect. At 19.30 biological death was confirmed.

Cause of death: acute cardiorespiratory failure on the background of cerebro-vascular disease, hemorrhagic stroke, hematoma with ventricular eruption. State after surgery - external ventricular drainage type Arendt. Malign cerebral edema with intracranial hypertension and brain stem compression; cardiorespiratory failure.

Conclusions

Intracerebral hemorrhage (ICH) is a devastating condition and is associated with significant mortality due to ongoing hemorrhage and hematoma expansion. Hematoma expansion is highly predictive of neurological deterioration, poor functional outcome, and mortality. The identification and prevention of hematoma expansion are targets in ICH management as such. The CT angiography (CTA) “spot sign” has emerged in recent years as a potent predictor of hematoma expansion, and a potential tool in guiding therapies in both research and clinical care. This clinical case presentation demonstrates that we can with high accuracy visualize the ongoing hemorrhage and predict hematoma expansion in hyper-acute phase of intracerebral bleeding – even in 1 hour after the symptom onset, using computer tomography angiography investigation. CTA reveals additional information in the assessment of harboring an underlying vascular etiology, which directly effects the strategy of treatment for such patients.

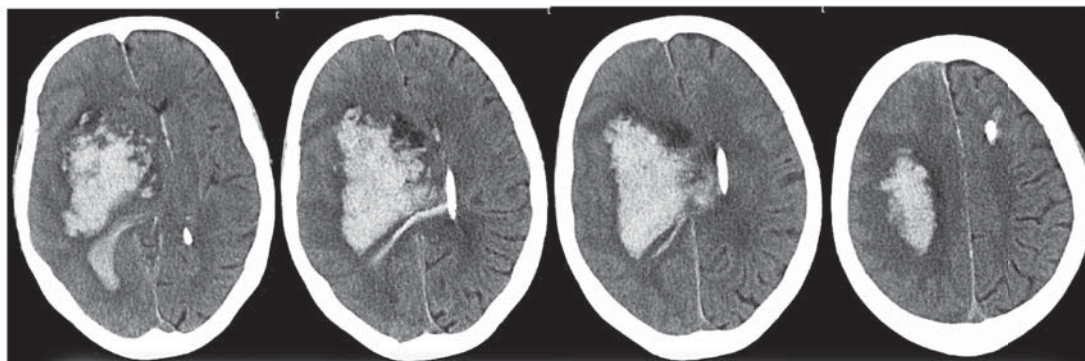


Fig. 3. Control brain NCCT- enlargement of hematoma volume, increased cerebral edema

There is a potential role for the spot sign as a selection tool in research studies on possible new treatment strategies for patients with ICH, to identify ICH patients who are most likely to have poor outcomes and treat them aggressively - hemostatic therapy with intravenous recombinant VIIa (rFVIIa) factor or aggressive blood pressure lowering (ongoing trials all over the world).

CTA (versus MRI and interventional digital subtraction angiography -DSA) represents the wide availability, low cost, easy implementation and rapid scan times, high sensitivity and low-risk of noninvasive tool. In conclusion of the above data, we propose:

- 1) to initiate a large-scale trial of "spot-sign" phenomenon,
- 2) to list the MDCTA in routine management algorithm of ICH patients.

References

1. H. Khosravani, S.A. Mayer, et al. Emergency Noninvasive Angiography for Acute Intracerebral Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*. 01.11. 2012; 10:3174.
2. Badjatia N., Rosand J. Intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2005;11:311-24.
3. Li N., Wang Y., Wang W. et al. Contrast extravasation on computed tomography angiography predicts clinical outcome in primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of 139 cases. *Stroke* 2011;42:3441-46.
4. Wada R., Aviv R.I., Fox A.J. et al. CT angiography „spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:1257-1262.
5. Becker K.J., Baxter A.B., Bybee H.M., Tirschwell D.L., Abouelsaad T., Cohen W.A. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999;30:2025-2032.
6. Delgado Almandoz J.E., Yoo A.J., Stone M.J., Schaefer P.W., Oleinik A., Brouwers H.B., Goldstein J.N., Rosand J., Lev M.H., Gonzalez R.G., Romero J.M. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke*. 2010;41:54-60.
7. Demchuk A.M., Dowlatshahi D., Rodriguez-Luna D., Molina C.A., Blas Y.S., Dzialowski I., Kobayashi A., Boulanger J.M., Lum C., Gubitz G., Padma V., Roy J., Kase C.S., Kosior J., Bhatia R., Tymchuk S., Subramaniam S., Gladstone D.J., Hill M.D., Aviv R.I. PREDICT/Sunnybrook ICH CTA study group. Prediction of hematoma growth and outcome in patients with intracerebral hemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012;11:307-314.
8. Goldstein J.N., Fazen L.E., Snider R., Schwab K., Greenberg S.M., Smith E.E., Lev M.H., Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:889-894.
9. Delcourt C., Huang Y., Wang J., Heeley E., Lindley R., Stapf C., Tzourio C., Arima H., Parsons M., Sun J., Neal B., Chalmers J., Anderson C. INTERACT2 Investigators. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int J Stroke*. 2010;5:110-116.
10. Qureshi A.I., Palesch Y.Y. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocrit Care*. 2011;15:559-576.

REABILITAREA CHIRURGICALĂ A PACIENȚILOR ONCOPROCTOLOGICI CU STOME INTESTINALE TEMPORARE

Ciprian Levca, doctorand, Porfirii Rusu, dr. hab. în med., Marcel Ciobanu, dr. în med., Sergiu Ștepa, dr. în med., Lidia Gîrleanu, dr. în med., Nicolai Pânzari, dr. în med., Grigorii Clecicov, Octavian Patrașcu, Veaceslav Laur, doctorand, secția Proctologie, IMSP Institutul Oncologic

e-mail: ciprianlevca@gmail.com; tel. 067347511

Rezumat

Scopul studiului: eficientizarea tratamentului chirurgical reconstructiv la pacienții oncoproctologici, stomizați temporar, apreciind ulterior rezultatele lui. S-a efectuat un studiu retrospectiv pe 282 pacienți cu cancer colorectal, la care s-a impus aplicarea unei variante de stomă intestinală temporară, cu necesitatea unui tratament chirurgical multietapizat și reconstructiv (anii 2011-2013). În diferite intervale de timp (2-12 luni, în mediu 3-4 luni) de la operația stomizantă, s-a reușit operația reconstructivă la 141(50%) pacienți. Nu s-a reușit în 4 (2,83%) cazuri din motivul procesului cicatricial-aderențial postoperator avansat, în 26 (18,4%) cazuri reconstrucția s-a refuzat din cauza patologiilor concomitente avansate ale pacienților. Restul – 110 (39%) pacienți nu s-au prezentat pentru reconstrucție. După operațiile reconstructive, la 31 (21,9%) pacienți au survenit diferite complicații postoperatorii, în 8 (5,7%) cazuri s-a impus reintervenția chirurgicală, letalitatea postoperatorie a constituit 3 (2,1%) cazuri. Operațiile reconstructive s-au realizat și în următoarele cazuri: la 25 pacienți - în termen de 2 luni de la operația stomizantă, la 5 pacienți - în unul din intervalele curelor de polichimi-

oterapie, la 12 pacienți relativ-compensați în stadiul IV de boală (cu focarul primar extirpat). Operațiile reconstructive reprezintă un compartiment dificil al chirurgiei. Este binevenită concentrarea acestor pacienți în instituții specializate de profil. Este posibilă micșorarea termenilor tradițional de realizare a operațiilor reconstructive, la fel și realizarea ei în intervalele curelor de polichimioterapie. În anumite condiții, pacienții oncoproctologici în stadiul IV pot beneficia de operație reconstructivă.

Cuvinte-cheie: operație stomizantă, stomă intestinală, operație reconstructivă

Summary. Surgical rehabilitation of patients with temporary intestinal stoma due to colorectal cancer

Purpose: Optimization of reconstructive surgery in colorectal patients with temporary stoma, with the following consideration of results. We conducted a retrospective study on 282 patients with colorectal cancer, where an application of one of the variants of temporary intestinal stoma was imposed, with a need for the following multistep surgical and reconstructive treatment (years 2011-2013). At various time intervals (2-12 months, 3-4 months on average) from the stoma day surgery, reconstructive surgery was successful in 141 (50%) patients. It failed in 4 (2.83%) cases due to advanced scar-adherence postoperative process; in 26 (18.4%) cases the reconstruction was refused because of advanced concomitant pathologies. The rest of patients didn't come for reconstruction. 31 (21.9%) of patients had various postoperative complications, in 8 (5.7%) cases was required a surgical reintervention. Postoperative lethality was 3 (2.1%) of cases. Reconstructive operations were performed in the following cases: in 25 patients - within 2 months after stoma day surgery, in 5 patients - between courses of chemotherapy, in 12 relative-compensated patients in stage IV of disease (with primary tumor removed). Reconstructive operations represent a difficult part of surgery. It is worth to concentrate these patients in institutions with a specialized profile. It is possible to minimize terms for traditional reconstructive operations, as well as between courses of chemotherapy. Under certain conditions, colorectal cancer patients with stages IV of disease may benefit from a reconstructive surgery.

Key words: stoma surgery, intestinal stoma, reconstructive surgery

Резюме. Хирургическая реабилитация онкопроктологических больных с временными кишечными стомами

Цель работы: Оценка результатов и оптимизация реконструктивных операций у онкопроктологических больных с временными кишечными стомами. С 2011 по 2013 проводилось ретроспективное исследование 282 пациентов с колоректальным раком, которым были наложены временные кишечные стомы в различных вариантах, с последующими многоэтапными операциями и перспективой хирургической реконструкции. В разные сроки (2-12 месяца, в среднем через 3-4 месяца) после «стомизации» реконструктивные операции были выполнены у 141(50%) больным. Реконструкция не удалась в 4(2,83%) случаях в связи с выраженном послеоперационном рубцово-воспалительном компонентом, 26 (18,4%) больным было отказано в реконструктивной операции из-за выраженности сопутствующих патологий. Остальные 110 (39%) пациентов не явились для реконструкции. У 31(21,9%) пациента были отмечены различные послеоперационные осложнения, у 8-и (5,7%) потребовалась повторная операция. Послеоперационная летальность – 3(2,1%) случая. Реконструктивные операции проводились и у 12-и относительно компенсированных больным в IV-й стадии (с удаленным первичным очагом), в 5-и случаях реконструкция удалась в интервалах между курсами полихимиотерапии, 25 больным - в 2-х месячном сроке после «стомизации». Реконструктивные операции это довольно сложное хирургическое лечение. Целесообразно концентрировать этих больных в специализированные учреждения. Возможна уменьшение сроков реализации реконструктивных операций, а так же выполнение их в интервалы между курсами полихимиотерапии. При определенных условиях, реконструкция может быть выполнена и больным в IV-й стадии.

Ключевые слова: стомизация, кишечная стома, реконструктивная операция

Introducere. Cancerul colorectal reprezintă o problemă de sănătate publică, cu un impact semnificativ negativ asupra morbidității și mortalității populației.

Analiza literaturii contemporane de specialitate a evidențiat o creștere exponențială a bolnavilor cu cancer colorectal în ultimii 20 de ani, ce servește ca argument de bază pentru justificarea în continuare a cercetărilor științifice în acest domeniu.

Actualmente cancerul colorectal reprezintă una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice în majoritatea țărilor de pe glob. Constituind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate prin afectarea a 1 din 20 locuitori ai țărilor economic dezvoltate, cancerul

colorectal este a doua cauză de deces prin cancer la ambele sexe în țările Europei, Americii, dar și din Asia, unde tradițional, această maladie era destul de rar întâlnită.

Tendențele epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova sunt similare cu cele din Europa și alte țări ale lumii [19]. În Republica Moldova morbiditatea prin cancer colorectal înregistrează o ascensiune lentă, dar continuă în ultimii ani. Din anul 2008 cancerul colorectal s-a plasat pe locul I în structura maladiilor oncologice din Republica Moldova.

Morbiditatea prin neoplazii colorectale se impune pe seama majorării numărului de cazuri noi, depistate

anual, atât de cancer colonic, cât și de cancer rectal, în general morbiditatea acestor două localizări având raportul de aproximativ 1:1 pe parcursul ultimilor ani. În 2013 s-au înregistrat 1013 cazuri noi de cancer colorectal, ce au constituit 28,5‰ și 12,3% în structura tuturor patologiilor oncologice.

Necătând la toate succesele diagnostico-curative ale medicinei moderne, majoritatea cazurilor noi de cancer colorectal se depistează în stadii tardive ale bolii, în 20-70% pacienții sunt internați în staționar pentru tratament specializat deja cu forme complicate (ocluzie intestinală, inflamație tumorală, perforația tumorului, sau diastatică a intestinului proximal, hemoragie, extindere în alt organ, sau țesuturi adiacente etc. [3, 5, 8, 11].

Datele literaturii ne sugerează că aproximativ 40% - 70% din acești pacienți rămân cu diferite tipuri de ileo-, ori colostome temporare [5, 11, 14].

În țările Europei pacienții stomizați temporar constituie 0,1- 0,2% din populația de bază [4].

În Republica Moldova forme complicate de cancer colorectal se depistează în circa 60-68% cazuri, care ulterior se finalizează cu stome intestinale temporare în aproximativ 43% cazuri [5].

Analiza structurii tuturor intervențiilor chirurgicale, efectuate în secția proctologie a IMSP Institutul Oncologic, pe parcursul anilor 2011 – 2013 inclusiv, a constatat că în 282 (10,5%) cazuri s-a impus stomizarea intestinală temporară.

Tot mai frecvent se aplică stomizarea temporară în cazurile operațiilor programate pentru cancerul rectal, pentru protejarea anastomozelor ultrajoase cu păstrarea aparatului sfincterian [13].

Prin stomizarea intestinală se înțelege exteriorizarea pe peretele abdominal a intestinului subțire, sau gros în calitate de „anus contra naturii” (atât ca operație sinestătătoare, sau ca rezultat al unei variante de rezecție intestinală). Stomizarea este impusă de particularitățile decurgerii patologiei oncoproctologice complicate, de circumstanțele intraoperatorii și adesea este unica șansă de siguranță în fața posibilelor complicații majore intra- și postoperatorii și chiar de supraviețuire de moment pentru acest contingent de pacienți.

Acest tip de intervenții chirurgicale, izbăvind pacientul oncoproctologic de boala de bază, sau de pericolul major al complicațiilor intra- și postoperatorii iminente, care ar pune viața pacientului în pericol, totuși aduc acești pacienți la invaliditate anume prin prezența acestei „stome intestinale salvatorii...”.

Cu toate că actualmente sunt elaborate și implementate un șir de adaptări speciale de îngrijire pentru purtătorii de stome intestinale, pacientul stomizat oricum suferă foarte mult. Stomele intestinale impun

îngrijiri speciale, folosirea suplimentară a medicamentelor, a materialului de pansament, a colectoarelor pentru materii fecale și ca urmare – cheltuieli financiare adăugătoare considerabile pentru pacient și stat. Acești pacienți nu pot controla actul defecației, au o capacitate redusă de muncă, sunt nevoiți adesea să renunțe la profesie, au o capacitate redusă de reintegrare socio-profesională, evită comunicarea, suferă fizic, moral și spiritual, au un disconfort psihoemoțional, familiar și sexual, adesea sunt izolați și chiar discriminați. Unii autori clasează pacienții stomizați ca un *grup de excludere socială* („cetățeni excluși din societate...”) [10].

Deseori stomele intestinale sunt însoțite și de diferite complicații locale (50,3%): dermatită parastomală, prolabări ale mucoasei intestinale, uneori cu strangulări și necroză, stricturi, retracții, disfuncții de stomă, hernii paracolostomale. Prezența stomei intestinale aduce acestui contingent de pacienți mari neplăceri și chiar suferințe, care, la rândul lor, diminuează mult calitatea vieții. Toate acestea contribuie la prejudicii economice grave și pentru stat [1, 4, 6, 10, 11, 14, 18].

Restabilirea capacității de muncă în cazul bolnavilor oncologici, care au suportat tratament specializat, constituie un deziderat de bază al procesului de reabilitare medico-socială și depinde indiscutabil de valorile și, mai ales, de plenitudinea programelor complexe de tratament recuperator, care favorizează reintegrarea socioprofesională a acestor persoane [1].

În cazul pacienților oncoproctologici, cu stome intestinale temporare, se depun eforturi considerabile de asistență (informațională – didactică, psihologică, medicală, social-economică etc.), care se realizează mai efectiv în așa-zisele „școli, sau cabinete ale pacientului stomizat”, amplasate în cadrul policlinicelor și clinicilor oncologice specializate, unde acest contingent de pacienți primește asistență profesională și calitativă, atât înaintea intervenției *cu potențial stomizant*, cât și după operația stomizantă. Tot aici se anchetează acești pacienți prin intermediul diferitor chestionare speciale și se apreciază *nivelul lor de viață* la diferite intervale de timp pre- și post-stomizare și pre- și post-reconstrucție [7, 10, 17]. Exemplu bun de preluat și pentru *Serviciul Oncologic* din Republica Moldova.

Intervențiile chirurgicale de reconstrucție a pasajului intestinal natural la pacienții cu cancer colorectal stomizați temporar rămâne a fi unica șansă reală și adecvată de reabilitare medicală, social-profesională și moral-spirituală [2, 4, 6].

Actualitatea problemei este legată de: *riscul și potențialul înalt al complicațiilor* intra- și postopera-

torii, legate de intervențiile chirurgicale reconstructive, destul de dificile, adesea cu *dificultăți tehnice* intraoperatorii, de obicei la *pacienții vârstnici*, cu multiple *patologii concomitente* etc. [2, 6, 11]. După unii autori, la aproximativ 30% din pacienții cu stome intestinale temporare, din diferite motive, nu este posibilă reconstrucția chirurgicală și rămân pe viață invalizi stomizați [8].

La fel, în literatură se promovează multiple păreri, uneori controversate, însoțite ori nu de argumente dovedite, la capitolele: *criteriile de selecție* a pacienților oncoproctologici stomizați temporar în programul operator reconstructiv, *procedeele optimale* de reconstrucție chirurgicală a continuității intestinale, *termenul aspectativ* de la aplicarea stomei intestinale și până la intervenția reconstructivă, *standardele de examinare clinico-paraclinică și pregătire* a acestor pacienți pentru intervenția chirurgicală reconstructivă [2, 7, 9, 12, 15, 16].

Rămâne ca o provocare a posibilității optimizării (mai bine zis a micșorării) termenilor de aplicare a intervențiilor chirurgicale reconstructive la pacienții oncoproctologici, cu stome intestinale temporare, la fel și includerii în programul reconstructiv și a pacienților în st. IV. Până în prezent nu este clar efectul impactului chirurgical reconstructiv în timpul intervalurilor curelor de polichimioterapie adjuvantă și aprecierea criteriilor de selecție a acestor pacienți în acest program de reabilitare chirurgicală, evaluând și analizând calitatea vieții acestor pacienți.

Aceste argumente au servit ca bază pentru inițierea unui studiu complex, ce vizează problema *reabilitării chirurgicale prin operații reconstructive și eficientizarea lor la pacienții oncoproctologici cu stome intestinale temporare*, cu aprecierea ulterioară a rezultatelor obținute.

Material și metode. Pe parcursul anilor 2011-2013 în secția proctologie a IMSP Institutul Oncologic din cei 2685 pacienți, operați pentru cancer colorectal, în 282 cazuri s-au impus diferite variante de stome intestinale temporare, cu perspectivă de tra-

tament chirurgical seriat. Toți acești pacienți au fost incluși într-un studiu retrospectiv, unicul criteriu de selecție fiind posibilitatea, cel puțin teoretică, de intervenție chirurgicală reconstructivă ulterioară.

Caracterul internărilor repetate, a operațiilor seriante și combinate se reflectă în *diagrama 1*, unde se evidențiază un număr mai mare de operații, comparativ cu ședințele chirurgicale.

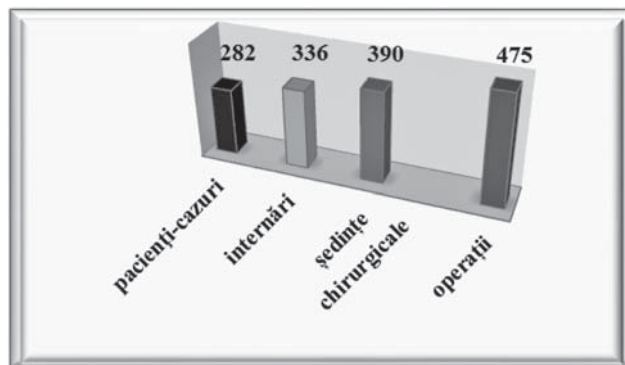


Diagrama 1. Structura generală a materialului studiat

Bărbații au constituit 180 cazuri (63,8%), femeile – 102 cazuri (36,2%), între 25 și 82 ani (vârsta medie fiind 64 ani), ce se reflectă în *diagrama 2*, unde se evidențiază 110 pacienți apti de muncă, ce constituie 39% din acești pacienți stomizați.

Repartizarea după localizare se obiectivizează în *diagrama 3*, partea stângă a colonului se impune prin 262 cazuri (92,9%), comparativ cu partea dreaptă a colonului – 20 cazuri (7,1%).

Forma clinică *obturatorie* a predominat prin 276 cazuri (97,8%), *toxicoanemică* – 3 cazuri (1,1%), *dispeptică* – 3 cazuri (1,1%), formele *enterocolitică*, *pseudoinflamatorie* și *atipică* nu s-au întâlnit.

Cancer primar colorectal s-a diagnosticat la 262 pacienți (93%), sincron (primar multiplu) – la 11 pacienți (4%), metacron – la 9 pacienți (3%).

În studiu am inclus și pacienții stomizați (relativ-compensați) în stadiul IV de cancer colorectal, bazându-ne pe concepția că și *acești pacienți, necâtând la prognosticul nefavorabil pentru sănătate și chiar*

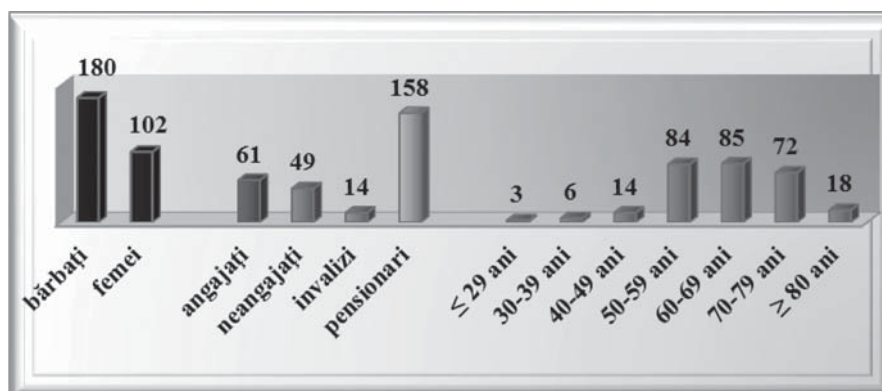


Diagrama 2. Repartizarea după datele pașaportale

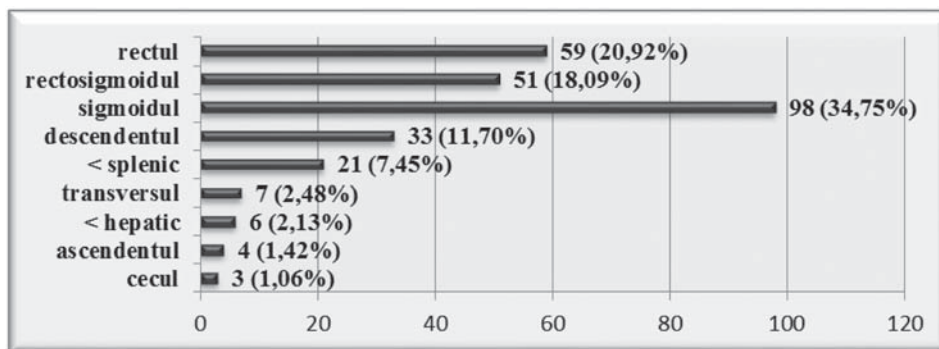


Diagrama 3. Repartizarea după localizare

viață, au dreptul la o ameliorare a calității vieții, fie chiar temporară...

Repartizarea după stadiu a pacienților oncoproctologici cu stome intestinale temporare se reflectă în diagrama 4.

Structura morfologică se obiectivizează în tabelul I, unde la nivel macroscopic forma de creștere mixtă se impune prin 96,8% cazuri, dar la nivel microscopic – adenocarcinoamele bine (G1) și moderat (G2) diferențiate prin 30,04% și, respectiv 48,93%.

Tabelul 1

Structura morfologică

Forma de creștere	Exofită		5 (1,8%)	
	Endofită		4 (1,4%)	
Forma histologică	Mixtă		273 (96,8%)	
	Adeno-carcinom	Bine diferențiat (G1)		96 (30,04%)
		Moderat diferențiat (G2)		138 (48,93%)
		Slab diferențiat (G3)		21 (7,44%)
		Nediferențiat		3 (1,06%)
		Mucinos		21 (7,44%)
		Cu "inel în pecete"		3 (1,06%)

Având în vedere că vârsta medie a acestui lot de pacienți a constituit 64 ani, structura patologiilor concomitente s-a repartizat în următoarea ordine: I loc – patologiile sistemului cardiovascular, al II-lea loc – patologiile sistemului digestiv, al III-lea loc – pato-

logiile sistemului respirator, al IV-lea loc – patologiile sistemului endocrin, urmat în descreștere de către patologiile sistemului renal, nervos ș.a.

Stabilirea diagnosticului de bază s-a realizat în majoritatea cazurilor prin metodele endoscopice și radioimagistice, reflectate în tabelul 2.

În timpul celor 390 ședințe chirurgicale, la acești 282 pacienți am întâlnit următoarele complicații ale maladiei de bază, obiectivate în tabelul 3.

În timpul intervențiilor chirurgicale specializate pentru tumorile colorectale, pentru realizarea anastomozelor intestinale, mai ales, pentru cele dificile din punct de vedere tehnic (joase și ultrajoase), am folosit pe larg aparatele pentru sutură mecanică (așa-zisele capsatoare ori <staplere> liniare și circulare), care au fost oportun binevenite și în operațiile reconstructive.

Structura intervențiilor chirurgicale, la care au fost supuși pacienții cu stome intestinale temporare se reflectă în tabelul 4, unde pe lângă operațiile stomizante și reconstructive, au fost incluse și operațiile specializate oncochirurgicale clasice, inclusiv și cele combinate, realizate adesea în mai multe etape.

Anestezia, regimul operator și etapele operatorii, la care au fost supuși pacienții în timpul celor 390 ședințe operatorii se reflectă în diagrama 5, 158 (40,51%) s-au realizat în regim urgent și urgent-amânat, 232 (59,38%) – în regim programat.

Rezultate. În diferite intervale de timp (2-12

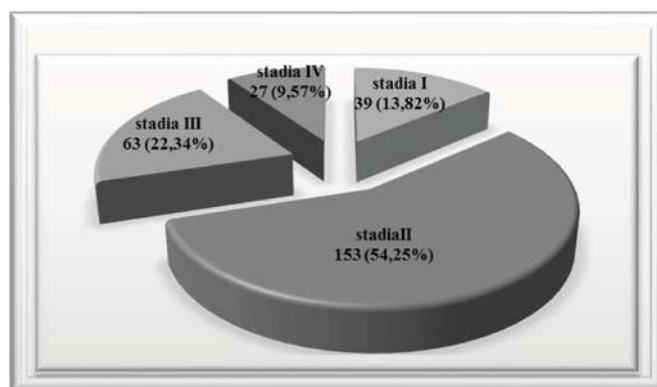


Diagrama 4. Repartizarea după stadii (în baza clasificării TNM UICC – 2009)

Tabelul 2

Confirmarea clinico-paraclinică a diagnosticului de bază

FCS	RRS	Irigoscopie	USG	Clinic (inspecție, palpare, tușeu rectal)	I/operator (urgente)
105 (37,2%)	63 (22,4%)	62 (21,9%)	3 (1,1%)	16 (5,7%)	33 (11,7%)

Tabelul 3

Complicațiile tumorale

Ocluzie intestinală (de diferit grad)	Concreștere în alt organ ori structură anatomică	Hemoragie	Proces inflamator paratumoral	Iminentă de perforare diastatică intestinală	Perforare tumorală ori diastatică intestinală	Progresarea maladiei de bază
239 (61,3%)	42 (10,8%)	38 (9,7%)	33 (8,5%)	15 (3,8%)	12 (3,1%)	11 (2,8%)

luni), în mediu peste 3-4 luni de la operația stomizantă, s-a reușit a efectua intervenții de reconstrucție la 141(50%) pacienți. Operația reconstructivă nu s-a reușit în 4 (2,83%) cazuri (tentative) din motivul procesului cicatricial-aderențial avansat postoperator

ale baziului mic, în 26 (18,4%) cazuri reconstrucția nu s-a efectuat din cauza patologiilor concomitente depășite ale pacienților.

Restul – 110 (39%) pacienți nu s-au prezentat pentru reconstrucție. După operațiile reconstructive,

Tabelul 4

Structura intervențiilor chirurgicale

Operații stomizante		
Colostome biluminale "pe baghetă" (directe)	27	210
Colostome biluminale "pe baghetă" (prin laparatomie)	24	
Cecostome (prin laparatomie)	30	
Ileostome (prin laparatomie)	24	
Colostome de protecție (în cazul rezecțiilor de intestin gros)	30	
Ileostome de protecție (în cazul rezecțiilor de intestin gros)	3	
Rezecții obstructive de intestin gros (transvers, sigmoid, rect)	66	
Hemicolonectomie obstructive pe dreapta	3	
Hemicolonectomie obstructive pe stânga	3	
Operații reconstructive și plastii		
Rafia extraperitoneală a colostomei	69	141
Operații reconstructive	63	
Plastia stomei (în cazul herniilor parastomale, prolabării de mucoasă și stricturi)	9	
Operații clasice		
Rezecții de intestine gros (transvers, sigmoid, rect)	29	95
Hemicolonectomie pe dreapta	9	
Hemicolonectomie pe stânga	21	
Extirpație abdominoperineală a rectului "Quenu-Milles"	3	
Rezecție abdominoperianală a rectului "Chiricuță-Mandache"/ "Holdin"	30	
Colonectomie subtotală	3	
Operații combinate		
+ splenectomie	3	29
+ rezecție de vezică urinară	6	
+ anexectomie bilaterală	5	
+ rezecție de intestine subțire	3	
+ rezecție de perete abdominal	2	
+ extirparea vezicii urinare + prostatectomie + operația "Bricher"	1	
+ rezecție marginală de prostată	3	
+ rezecție de stomac	2	
+ histerectomie subtotală	4	
Total		475

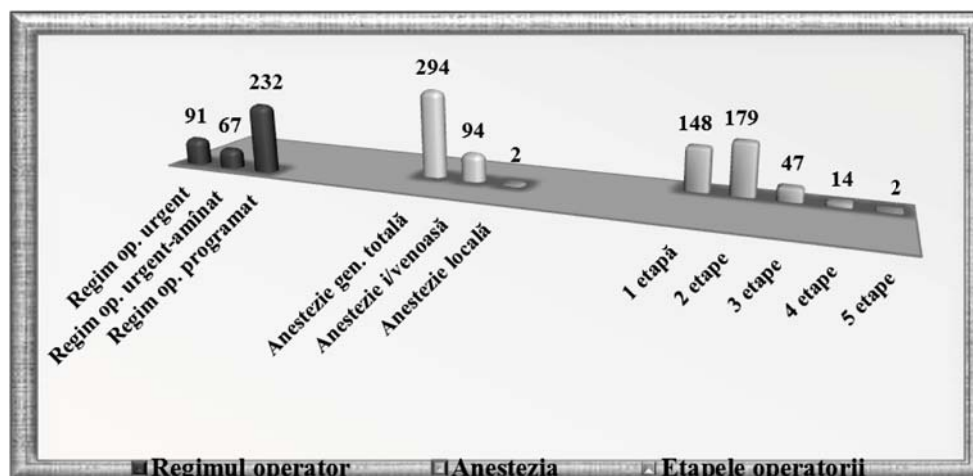


Diagrama 5. Anestezia, regimul și etapele operatorii

la 31 (21,9%) pacienți au survenit diferite complicații postoperatorii, în 8 (5,7%) cazuri s-a impus reintervenția chirurgicală, letalitatea postoperatorie a constituit 3 (2,1%) cazuri:

1 – trombembolia arterei pulmonare, 1 – pancreatită postoperatorie severă, 1 – peritonită.

Trebuie de menționat faptul că, pentru îmbunătățirea calității vieții, operațiile reconstructive s-au realizat și în următoarele cazuri:

- La 25 pacienți operația reconstructivă s-a efectuat în termen de 2 luni de la operația stomizantă.

- La 5 pacienți s-a reușit realizarea operației reconstructive în unul din intervalele curelor de polichimioterapie adjuvantă.

- La 12 pacienți relativ-compensați cu cancer colorectal în stadiul IV (după rezecții paliative ale intestinului gros cu extirparea focarului primar).

În așa fel am încercat să optimizăm tratamentul chirurgical reconstructiv la acest contingent de pacienți.

Timpu mediu preoperator la cei operați în regim de urgență a constatat 9 ore, la cei operați în regim urgent-amânat – 4 zile, la cei operați în regim programat – 6 zile. Timpu mediu postoperator de aflare în staționar – 11 zile, timpu mediu total de aflare în staționar – 16 zile.

Concluzii

1. Intervențiile chirurgicale de reconstrucție ale continuității pasajului intestinal la pacienții oncoproctologici cu stome intestinale temporare rămâne a fi unica modalitate reală și eficientă de reabilitare medicală, social-profesională și moral-spirituală, care ar permite în cele din urmă, ridicarea calității vieții acestor pacienți.

2. Operațiile reconstructive intestinale reprezintă un compartiment destul de dificil al chirurgiei, adesea cu dificultăți tehnice, ce impune tratament chirurgical multietapizat și îndelungat, cu risc și potențial înalt de complicații intra- și postoperatorii, cu letali-

tate destul de ridicată. Este binevenită concentrarea acestor pacienți în instituții specializate de profil.

3. Optimizarea reabilitării chirurgicale a pacienților oncoproctologici, cu stome intestinale temporare este posibilă pe calea micșorării termenilor de realizare a operațiilor reconstructive, la fel și prin includerea lor în intervalele curelor de polichimioterapie.

4. Chirurgia reconstructivă intestinală se poate realiza și pacienților oncoproctologici în stadiul IV, relativ compensați și cu focarul primar extirpat.

Bibliografie

1. V. Cernat / IMSP Institutul Oncologic, or. Chișinău, Moldova //Reabilitarea medico-socială a bolnavilor oncologici și diminuarea invalidității oncologice în Republica Moldova //Teza de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău 1999.

2. Valentin Bendelic // Tactica chirurgicală de reconversie a colonului la pacienții colostomiați în raport cu particularitățile morfofuncționale ale ansei excluse // Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2006.

3. Paula Popa, C. Pleșa, C.N. Neacșu, D. Vintilă, T. Țăranu, Liliana Forțu, Șt. O. Georgescu // Stomiile la pacienții cu cancer de colon nemetastatic. Studiu prospectiv asupra calității vieții // Jurnalul de Chirurgie, Iași, 2011, Vol. 7, Nr. 2, p. 178-187.

4. Батвинков Н.И., Смотрич С.М., Кузнецов А.Г., Лушко А.В. / УО «Гродненский государственный медицинский университет», Кафедра хирургических болезней № 2 с курсом урологии // Восстановительные операции на кишечнике у стомированных больных // Сборник научных трудов, ГМУ г. Гродно, Беларусь (2012), ст. 9-10.

5. Русу П., Белев Н., Чебану М., Пынзарь Н., Штепа С., Гырлеану Л., Клечков Г., Пагращу О., Лаур В., Гарбуз В., Левка Ч. / ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев, Республика Молдова. // Объем радикальных оперативных вмешательств при окклюзивном раке ободочной кишки (рок) // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г.

6. А.И. Пойда, В.М. Мельник, Л.Г. Заверный, Р.Н.

Абу Шамсия / Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца Киев // Качество жизни больных, оперированных по поводу рака толстой кишки // Клиническая онкология, специальный выпуск I (2011), ст.47-52.

7. Куляпин А.В. Ибатуллин А.А., Булатов Р.Р. / ГКБ № 21 г.Уфы // Опыт работы школы реабилитации стомированных больных // колопроктология № 1 (31) 2010, ст. 40-42.

8. Д.м.н., проф. В.П. Сажин, п.А. Госткин, В.И. Соболева, Д.А. Сяткин, И.В. Сажин, И.Д. Бубликов / кафедра хирургии и общей врачебной подготовки с курсом эндохирургии факультета последипломного образования Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Новомосковская городская клиническая больница // Комплексное лечение осложненного колоректального рака // ХИРУРГИЯ 7, 2010, ст.15-19.

9. К.м.н. Д.Н. Сотников, Б.А. Абраамян, В.П. Курилов / Кафедра общей хирургии (зав. – проф. В.К.Гостищев) лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова // Послеоперационные гнойные осложнения у колостомированных больных при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // ХИРУРГИЯ 6, 2009 ст.44-49.

10. Суханов В. Г. / Кафедра медико-психологической реабилитации Российского государственного университета туризма и сервиса, Региональная общественная организация инвалидов стомированных больных „АСТОМ”, Москва // Особенности и проблемы ограничений жизнедеятельности стомированных людей, стомированные инвалиды как группы эксклюзии // Медико-социальная экспертиза и реабилитация №2, 2009, ст. 97-102.

11. Акопян А.С., Карагулян А.В., Багдасарян Т.Г. / Кафедра колопроктологии ЕрГМУ им. М. Гераци, НМЦ “Сурб Нерсес Мец” // Особенности ранней хирургической реабилитации больных с илео- и трансверзостомой // кровь • BLOOD1 (5), Armenia, Yerevan, 2007, ст. 55-59.

12. М.Д. Ханевич, Э.А. Агаларова, М.А. Шаполин, А.А. Зязин / Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ,

городская клиническая больница № 29, Москва // Восстановление непрерывности толстой кишки у колостомированных больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии N1. Том 14. 2004, ст. 50-53.

13. Акад. РАМН, проф. Г.И. Воробьев, проф. П.В. Еропкин, к.м.н. Е.Г. Рыбаков, к.м.н. И.В. Пересада, С.В. Чернышов. ФГУ “ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий” - директор академик РАМН, профессор Г.И. Воробьев // Методы и результаты восстановительных операций у пациентов с превентивными кишечными стомами // колопроктология, 2007, № 3 (21), ст. 22-27.

14. В. М. Тимербулатов С. Н. Афанасьев Ф. М. Гайнутдинов Д. И. Мехдиев О. В. Галимов А. В. Куляпин А. Х. Галлямов Р. Р. Ахмеров // Хирургическое лечение больных с колостомой // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2004; 10.

15. Воробей А. В. / Институт усовершенствования врачей // Алгоритм обследования больных с энтеро- и колостомами. // Новости лучевой диагностики, 1: 4-7, Беларусь, 2000.

16. Janeza Trdine, Rijeka, edited by Yik-Hong Ho // Contemporary Issues in Colorectal Surgical Practice // Published by InTech, Croatia, 2012.

17. Monica Millan, Montse Tegido, Sebastiano Biondo, Eduardo García-Granero / The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, // Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units // Colorectal Disease, Volume 12, Issue 7 Online, pages e88–e92, July 2010.

18. Dr. M. A. G. Sprangers Ph.D., B. G. Taal M.D., Ph.D., N. K. Aaronson Ph.D., A. te Velde M.Sc // Quality of life in colorectal cancer // Diseases of the Colon & Rectum, April 1995, Volume 38, Issue 4, pp 361-369.

19. Rusu P. / IMSP Institutul Oncologic, or. Chişinău, Moldova // Managementul diagnosticului precoce și a tratamentului cancerului anorectal în baza protocolului clinic național în Republica Moldova // Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova, 1/1, 2011, p. 72-76.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ПРОТЕКАНИЕ РОДОВ

Боднарь Елена Владимировна, аспирант кафедры клинической психологии института инновационного и последипломного образования Одесского национального университета им. Мечникова. 65028 г. Одесса, пер. Богданова, 6 кв. 1

E-mail: bodnar.helena.rose@gmail.com

Резюме

Проведено изучение влияния психологического состояния беременных женщин на последующее течение родов. Было выявлено, что у большинства женщин, с патологически протекающей беременностью,

имелись осложнения при родах. Также было установлено влияние на течение родов таких личностных черт как «Ригидность», «Пессимистичность» и «Эмоциональная лабильность».

Ключевые слова: патология беременности, личностные особенности, течение родов.

Rezumat: Influența stării psihologice a femeilor gravide în timpul travaliului nașterii ulterioare

S-a examinat influența stării psihologice femeilor gravide în timpul travaliului nașterii ulterioare. S-a constatat că majoritatea femeilor cu sarcina patologică, au avut complicații la naștere. De asemenea, s-a constatat influența a unor astfel de trăsături de personalitate ca “Rigiditatea”, “Pesimismul” și “Labilitatea emoțională” la travaliul nașterii.

Cuvinte-cheie: patologia sarcinii, trăsături de personalitate, travaliul nașterii.

Summary: The effect of pregnant women’s psychological state on the coming delivery

This article reviews the effect of a pregnant woman’s psychological state on the coming delivery. Our findings show that most of the women with pathological pregnancy experience complications at the delivery stage. In addition, we have discovered the effect of personal characteristics like rigidity, pessimism and emotional lability on the delivery process.

Key words: pathologic pregnancy, personal characteristics, delivery process.

Особенности психического состояния женщины во время беременности привлекали внимание ученых и врачей во все времена. О благоприятном влиянии беременности на психологическое состояние женщины писал еще Гиппократ. И в дальнейшем многие авторы отмечали положительный эффект, оказываемый беременностью на психическое состояние женщины. Нормально протекающая беременность и роды могут оказывать положительное влияние, смягчать и даже устранять некоторые проявления премоурбидно существующих симптомов психических расстройств [2; 5]. Однако в дальнейшем, при накоплении научных знаний, точка зрения на беременность, как фактор благоприятный в отношении психического состояния женщин претерпела значительные изменения. Многие исследователи полагают, что беременность и роды могут стать провоцирующими факторами в развитии уже имеющихся скрытых психологических нарушений вплоть до развития острых психических расстройств [1; 3; 4; 7].

На основании клинических наблюдений и ряда научных исследований доказано негативное влияние психоэмоциональных и психических расстройств на течение беременности и дальнейший ее исход [1; 2; 3; 4].

Психоэмоциональные и психические расстройства, возникающие у женщин в период беременности, рассматривались большинством авторов лишь как проявления дезадаптации женского организма на биологическом и нейродинамическом уровнях без детальной оценки личностных особенностей больных, их эмоционального состояния и социального статуса, что особенно актуально при осложненной беременности.

Одной из целей данного исследования было установление влияния на родоразрешение психологического состояния женщины при не физиологически протекающей беременности.

Многофакторное психологическое исследование было проведено у 150 женщин в возрасте от 16 до 41 года со сроком беременности от 22 до 41 недели, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии беременности 5-го роддома города Одессы. Во время исследования оценивалось соматическое состояние, социальные параметры и психологические особенности беременных женщин. Испытуемые проходили психологическое исследование во время беременности, а затем полученные результаты, на основании статистической обработки истории родов, сопоставлялись с особенностями последующего родоразрешения женщин, принимавших участие в исследовании.

В исследовании были использованы клиничко-психологические и экспериментально-психологические методы. Для изучения социальных особенностей испытуемых нами была разработана социально-демографическая анкета. Исследование личностных свойств женщин проводилось на базе компьютерного варианта стандартизированного многофакторного метода исследования личности ММРІ, адаптированного применительно к русскоязычному населению СМІЛ Л. Н. Собчик. Также в исследовании применялся цветовой тест отношений Эткинда, метод цветových выборов Люшера, тест изучения ситуативной тревожности Спилбергера и уровня депрессии Т. И. Балашовой. Анализ полученных результатов проводился на базе компьютерной программы SPSS statistics 17.0. Математический анализ проводился методом бинарной логистической регрессии [6].

Рассмотрим особенности течения родов у представительниц обследуемой группы. Следует отметить, что 120 (80%) женщин, находящихся на стационарном лечении по поводу патологически протекающей беременности вернулись для родоразрешения в 5-й роддом. Однако 30 (20%) женщин поступили для родов в другие лечебные

учреждения, поэтому заключительные данные по этим женщинам отсутствуют.

Таблица 1

Структура обезболивания, которая использовалась во время родов

	Количество случаев	% к 150
Наркотические анальгетики	19	12,67%
Эндотрахеальный наркоз	30	20,00%
Местная анестезия	10	6,67%
Психопрофилактика	61	40,67%
Данных нет	30	20,00%
Всего	150	100,00%

Во время родов большинству женщин (39,34%) применялись различные медикаментозные и не медикаментозные средства обезболивания (Таблица 1).

У подавляющего большинства обследуемых родоразрешение происходило естественным путем (54%), кесарево сечение по клиническим показаниям было произведено 39 (26%) женщинам.

У 58,67% испытуемых во время родов зафиксированы разнообразные осложнения течения родов. Более чем половине женщин 84 (56%) во время родов было показано хирургическое вмешательство. А именно, в 39 (26%) случаях было назначено кесарево сечение, эпизиотомия или перинеотомия проводились в 45 (30%) случаях.

В ходе математической обработки данных, полученных в результате исследования, влияния психологических и социальных показателей на метод обезболивания и применения хирургических процедур выявлено не было.

Однако нами была установлена статистически достоверная взаимосвязь наличия осложнений при родах и некоторых социальных и психологических параметров (Таблица 2). Критерий Хосмера-Лемешева статистически не значим (0,495) [6]. Параметр Нагелькерке описывал 37% модели [8].

На наличие осложнений при родах повлияла повторность родов у женщин, которые находились во время беременности на стационарном лечении в отделении патологии беременности: выявлено, что вторые и последующие роды повышали вероятность наступления осложнений при родах.

Таблица 2

Выявленные факторы, влияющие на осложнения при родах (психологические и социальные параметры)

Показатели	В	Вальд	Знч.	Exp(B)
Шкала Ригидности	-0,04	16,90	0,00	0,96
Номер родов по счету	1,12	5,23	0,02	3,07

У женщин с устойчивым ригидным аффектом установлена большая вероятность осложнений в родах. Мы предполагаем, что недостаточная эмоциональная гибкость, характерная для ригидных личностей, отрицательно влияют на протекание родов, особенно при внезапно меняющейся ситуации родов.

На основании изучения влияния социальных и психологических параметров на способ рождения ребенка (роды или кесарево сечение) мы установили, что на способ рождения ребенка влияют такие личностные параметры как эмоциональная лабильность и пессимистичность (см. таблицу 3). Критерий Хосмера-Лемешева составил 0,567 [6]. Параметр Нагелькерке описывал 21,2% модели [8].

По нашим наблюдениям женщины со склонностью к тревожным и депрессивным реакциям рожали естественным путем. Женщины данного типа личности полны страхов и тревог за исход своей беременности, они прислушиваются к мнению окружающих и близких людей. Однако, по нашему мнению, для данного типа личности не характерно переносить свои переживания в соматическую сферу.

Таблица 3

Психологические факторы, влияющие на способ рождения ребенка

	Показатели	В	Вальд	Знч.	Exp(B)
Шаг 2	Шкала Пессимистичности	-0,06	6,99	0,01	0,94
	Шкала Эмоциональной лабильности	0,05	4,55	0,03	1,05

Кесарево сечение производилось женщинам, для которых было характерно подчеркивание своих соматических симптомов параллельно с тенденцией отрицания проблем в социальной сфере. Мы предполагаем, что стремление испытуемых обратить на себя внимание путем декларации своего плохого соматического состояния было реакцией на ситуацию беременности (особенно, при протекании ее не физиологически), что характерно для демонстративного типа личности и соответственно влияло на выбор способа родоразрешения.

Выводы

1. У большинства женщин 88 (58,6%), с патологически протекающей беременностью имелись различной степени осложнения в родах.

2. Большая вероятность наступления осложнений во время родов наблюдались у испытуемых с выраженной личностной чертой «Ригидность».

3. Женщины, личностной особенностью которых была «Пессимистичность», наиболее вероятно рожали естественным путем.

4. Кесарево сечение было более вероятно для пациенток с выраженной чертой личности «Эмоциональная лабильность».

5. Недорогое психологическое тестирование с целью выявления личностных особенностей как у женщин с патологией беременности, так и при физиологически протекающей беременности позволит более индивидуализировано подойти к процессу подготовки к родам. Учитывая характерологические особенности беременных женщин, медики и психологи смогут подойти к оказанию помощи более эффективно.

Так как реакция на ситуацию беременности и родов у женщин с разным типом личности разная, то знание механизма реагирования каждой отдельной беременной женщины позволит соответственно облегчить контакт между врачом и беременной женщиной, увеличит эффективность оказываемой помощи. Своевременно установленные факторы риска позволят предупредить с помощью соответствующей психологической по-

мощи вероятные осложнения во время беременности, предродовом и послеродовом периоде.

Использованная литература

1. Абрамченко В. В. Психосоматическое акушерство СПб., 2001 – 320 с.
2. Перинатальная психология и психиатрия. В 2 т.: / под ред. Н. Н. Володина, П. И. Сидорова. – М. : Издательский центр «Академия», 2009. – 304 с.
3. Простомолотов В. Ф. /Пограничные психические расстройства у женщин/ Пограничная психиатрия. Учебное пособие. 2-е изд., испр. И доп. – Одесса. ВМВ, 2009. – 452 с.
4. Спивак Л. И., Щеглова И.Ю., Спивак Д.Л. Нервно-психические расстройства при беременности и в родах. – СПб., 1998. – 56 с.
5. Филипова Г. Г. Психология материнства – М.: Изд-во Ин-та психотерапии, 2010. – 234 с.
6. Nagelkerke, Nico J.D. (1992) Maximum Likelihood Estimation of Functional Relationships, Pays-Bas, Lecture Notes in Statistics, Volume 69, 110 p.
7. Lederman R. Psychosocial adaptation to pregnancy / Lederman R., Weis K. (3rd Ed). New York: Springer, 2011. – 324p.
8. Hosmer, David W., Lemeshow, Stanley (2000). Applied Logistic Regression, New York John Wiley and Sons, 2000 – 373 pages.

POLICHIMIOTERAPIA CA ALTERNATIVĂ DE TRATAMENT AL CANCERULUI DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA HORMONOTERAPIE

Liudmila Dudareva-Istru, prof. cercet., dr. hab. în med., conducătorul laboratorului științific, Angela Munteanu, dr. în med., cercetător științific superior, Svetlana Sidorova, cercetător științific, Alexandru Zabunov, dr. în med., cercetător științific coordonator, Iurie Bulat, dr. hab. în med., profesor cercetător, Ivana Clipca, dr. în med., cercetător științific, Laboratorul științific „Chimioterapie și Hematologie”, IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Cancerul de prostată (CP) reprezintă una din patologiile oncologice cele mai grave la bărbați de vârstă înaintată. Anual în lume se înregistrează până la 670000 cazuri noi de această patologie. În Republica Moldova morbiditatea prin CP constituie 12,9%, dintre care 74,3% cu stadii inițial avansate (III-IV). În majoritatea cazurilor CP este o tumoră hormonodependentă. Cu părere de rău hormonoterapia are o eficacitate temporară cu durată medie nu mai mare de 12-18 luni. Totodată hormonoterapia este neefectivă în 15-20% cazuri, când tumora primară este rezistentă primar față de hormoni. Astfel, între timp, CP devine nesensibil la hormonoterapie și se stabilește diagnosticul de „cancer de prostată hormonorezistent”. Scopul investigației petrecute a fost în determinarea eficacității a 3 programe de polichimioterapie în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic hormonorezistent. Eficacitatea tratamentului a fost apreciată la 82 pacienți cu remisiune obiectivă de 31,7% cazuri și stabilizarea procesului la 46,3% cazuri, ce permite de a recomanda ultimul ca alternativă, de tratament în cancer de prostată metastatic hormonorezistent.

Cuvinte-cheie: cancer de prostată, hormonorezistent, polichimioterapie

Summary. Chemotherapy as an alternative treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer

Prostate cancer (PC) is one of the most serious cancer pathologies in older men. Annually in the world there are recorded 670000 new cases of this disease. In Moldova the PC morbidity is 12,9‰, out of which 74,3% are advanced stages (III-IV). In most cases, PC is a hormone-dependent tumor. Unfortunately, hormone therapy is of a temporary effect, lasting no more than 12-18 months in average. Hormone therapy is also inefficient in 15-20% of cases when the primary tumor is primarily resistant to hormone therapy. Thus, in the meantime, PC is non-sensitive to the hormone-therapy and is diagnosed as a "prostate cancer resistant to hormone therapy". The aim of the investigation is to establish the efficacy of 3 programs of polychemotherapy in the treatment of the patients with hormone resistant metastatic prostate cancer. The efficacy of the treatment was appreciated at 82 patients with objective remission in 31,7% of the cases and with the stabilization of the process in 46,3% of the cases. The results obtained permit to recommend chemotherapy as an alternative treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer.

Key words: prostate cancer, hormone resistant, polychemotherapy

Резюме. Полихимиотерапия как альтернатива в лечении метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы

Актуальность исследования: Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее тяжелым онкологическим заболеваниям мужчин старшей возрастной группы. Ежегодно в мире регистрируются более 670 000 новых случаев заболевания. В Молдове заболеваемость РПЖ составляет 12,9‰, из них у 74,3% случаев диагностируются в III-IV стадиях болезни. РПЖ является в большинстве своем, гормонозависимой опухолью. К сожалению, гормонотерапия у этих больных обладает временным эффектом, средняя продолжительность ответа, как правило, не превышает 12-18 месяцев. Кроме того, гормональное лечение РПЖ неэффективно в 15-20% случаев, когда опухоль первично резистентна к гормонам. С течением времени, рак простаты становится нечувствительным к гормональной терапии, устанавливается диагноз – «гормоно-резистентный рак предстательной железы». Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности 3-х программ полихимиотерапии (ПХТ) в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы. Оценив эффект ПХТ у 82 больных получены объективные ремиссии у 31,7% больных и стабилизация процесса у 46,3% больных позволяет рассматривать как альтернативу полихимиотерапию в лечении диссеминированного гормонорезистентного рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормона резистентный, полихимиотерапия

Introducere

Cancerul de prostată este în atenția multor savanți de diferite specialități medicale și actualmente poate fi considerată cea mai studiată localizare. Totodată unele particularități biologice ai CP nu au o lămurire adecvată și satisfăcătoare și chiar discutabile rămân a fi aspectele ce țin de profilaxie, diagnostic și tratament.

În majoritatea cazurilor CP este o tumoră hormonodependentă. La etapa inițială este efectivă hormonoterapia de prima linie, ce se confirmă prin scăderea nivelului PSA, regresiei focarului primar și metastazelor, scăderea în intensitate a durerilor osoase și îmbunătățirea calității vieții.

Cu părere de rău, hormonoterapia are o eficacitate temporară, cu durata medie nu mai mare de 12-18 luni (Iagoda e al., 1993). Între timp are loc avansarea procesului tumoral. Eficacitatea temporară a hormonoterapiei la bolnavi cu CP metastatic poate fi legat de faptul, că tumora primară este populată de trei feluri de celule:

1. Androgendependente – pentru dezvoltarea acestora este necesară stimularea androgenică;
2. Androgensensibile – ele nu se distrug în caz de lipsă a androgenilor, dar se dezvoltă evident mai încet;
3. Androgenindependente – pentru creșterea acestora nu sunt necesari androgeni.

Avansarea maladiei pe fond de hormonoterapie este condiționată de creșterea celulelor androgenindependente ai CP (Per-Anders Abrahamson, 1999).

Totodată hormonoterapia este neefectivă în 15-20% cazuri, când tumora primară este rezistentă primar față de hormoni.

Astfel între timp, CP devine nesensibil la hormonoterapie și se stabilește diagnosticul de „cancer de prostată hormonorefract” (CP-HR).

Cancerul de prostată (CP) reprezintă una din patologiile oncologice cele mai grave la bărbați de vârstă înaintată. Anual în lume se înregistrează până la 670000 cazuri noi de această patologie. În Republica Moldova morbiditatea prin CP constituie 12,9‰₀₀ sau 222 cazuri timp de 1 an, dintre care 74,3% cu stadii inițial avansate st. III – IV, iar mortalitatea ajunge până la 5,8‰₀₀ sau aproximativ 99 bolnavi anual.

Tratamentul cancerului de prostată hormonorezistent nu este standardizat și scopul principal al acestuia constituie ameliorarea calității vieții pacientului.

Scopul investigației a fost determinarea eficacității polichimioterapiei în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic hormonorezistent.

Sarcinile:

1. Aprecierea eficacității a trei programe noi de polichimioterapie în tratamentul CP metastatic hormonorezistent.

2. Determinarea toxicității programelor de polichimioterapie aplicate în tratamentul CP metastatic hormonorezistent.

Drept criterii de eficacitate a tratamentului pe-

Tabelul 1

**Rezultatele tratamentului conform programelor
de polichimioterapie**

Programul de tratament	Numărul de pacienți		RP	Stabilizare	Avansare
	abs.	%			
EAP	28	34,1	9 – 32,1%	11 – 39,3%	8 – 28,6%
CAMF	25	30,5	11 – 44,0%	8 – 32,0%	6 – 24,0%
PC	29	35,4	6 – 20,7%	19 – 65,5%	4 – 13,8%
TOTAL	82	100	26 - 31,7%	38 – 46,3%	18 – 21,6%

trecut se considera îmbunătățirea stării generale, micșorarea sindromului algic și scăderea nivelului PSA. Proiectul de studiu a fost început din 01.2011. Rezultatele au fost evaluate până la 01.12.2014 (48 luni).

Material și metode

În perioada descrisă în proiectul „Posibilități noi în tratamentul cancerului metastatic de prostată rezistent la hormonoterapie” au fost incluși 84 pacienți cu CPM confirmat morfologic, cu semne clinice sau biochimice de avansare și care nu au administrat antiandrogeni cel puțin 6 săptămâni până la inițierea tratamentului. Repartizarea pe stadii: stadiul I – 7 pacienți, stadiul II – 6 pacienți, stadiul III - 31 pacienți, stadiul IV – 40 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost 63,5 ani (în intervalul cuprins între 50 – 77 ani, cu statut de performanță (după ECOG) – 1 – la 30 pacienți, 2 – la 54 pacienți. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat morfologic (puncția prostatei). În 82 cazuri a fost adenocarcinom (micro sau acinar) și la 2 pacienți a fost carcinom nediferențiat. Tuturor pacienților la prima etapă li s-a efectuat orhectomie bilaterală, radioterapie și hormonoterapie cu remedii din câteva grupuri, cu monitorizarea PSA. Ulterior la acești pacienți s-a constatat avansarea procesului clinic și paraclinic (creșterea repetată a nivelului PSA):

- Mts multiple în oasele bazinului, scheletului – 75 pacienți (confirmat scintigrafic și radiologic);
- Avansare locală cu afectarea g/l ai bazinului mic – 23 pacienți;
- Mts în ficat – 8 pacienți.
- Mts plămâni – 8 pacienți
- Mts creier – 1 pacient.
- Afectarea metastatică a câtorva organe – 32 pacienți.

Fiind stabilite cazurile descrise mai sus ca hormonerezistente, pacienților li s-a aplicat polichimioterapie:

Grupul I de studiu a aplicat schema EAP:

- Doxorubicină – 20mg/m² – 1, 7 zi,
- Cisplatin – 80mg/m² a 3 zi,
- Etopozid – 120mg/m² – 4, 5, 6 zi de tratament.

Grupul II de studiu a administrat schema CAMF:

Ciclofosfamidă – 200mg i/m – 1, 3, 5, 7, 9, 11 zi,
Doxorubicină – 30 mg/m² i/v - 1, 8 zi,
Metotrexat 20mg/m² i/v – 1, 8 zi,
5-Fluoruracil – 300mg/m² i/v 1, 8 zi de tratament.

Grupul III de pacienți a administrat schema CP:

Paclitaxel 175mg/m² i/v 1 zi după premedicație,
Capecitabină 1000 mg/m² de 2 ori pe zi per os
1- 14 zile de tratament.

În cazurile de prezență a sindromului algic asociat cu MTS osoase, toți pacienții au administrat și bisfosfonați cu monitorizarea indicilor calciului seric.

Rezultate

Aprecierea eficacității a fost efectuată la 82 pacienții după criteriile RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Analiza toxicității după CTC NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC).

Rezultatele tratamentului conform programelor de polichimioterapie sunt reflectate în tabelul nr. 1.

Programul EAP au administrat 28 pacienți. Intervalul dintre cure a constituit 3 - 4 săptămâni. În total s-au petrecut 67 cure de polichimioterapie.

În urma analizei eficacității tratamentului s-a constatat:

- Regresiunea completă și parțială a tumorii – 9 (32,1%) pacienți cu metastaze în ficat, oase;
- Stabilizarea procesului – 11 (39,3%) pacienți;
- avansare – 8 (28,6%) pacienți.

Schema dată s-a dovedit a fi mai toxică decât combinația CAMF și s-a manifestat prin anemie gr. I – 8 pacienți; gr. III – la 3 pacienți; leucopenie gr. II – la 9 bolnavi; greață, vomă gr. I a fost stabilită practic în toate cazurile – la 20 pacienți, indiferent de tratamentul antiemetic administrat.

Programul CAMF a fost aplicată la 25 pacienți. În total s-au petrecut 64 cure de polichimioterapie.

Eficacitatea tratamentului a fost:

- Regresiune parțială a tumorii – 11 (44,0%) pacienți, dintre care la 1 pacient regresiune completă a metastazelor cerebrale;
- Stabilizarea procesului – 8 (32,0%) pacienți;
- Avansarea procesului – 6 (24,0%) pacienți.

Toxicitatea schemei date este medie și s-a manifestat prin greață, vomă gr. I la 7 pacienți, leucopenie gr. II – 6 pacienți, anemie gr. I-II – la 8 pacienți, stomatită gr. I – 1 pacient, alopeție – majoritatea pacienților (21 pacienți).

Programul PC Paclitaxel + Capecitabină a fost administrată la 29 pacienți cu CPM. În total s-au petrecut 77 cure de polichimioterapie.

S-a constatat:

- regresiunea parțială la 6 (20,7%) pacienți,
- stabilizarea maladiei la 19 (65,5%) pacienți,
- avansare – 4 (13,8%) pacienți.

Toxicitatea schemei a fost reprezentată de mialgie – 7 pacienți, artralgie – 9 pacienți, mucozită – 5 pacienți, diaree gr. I – 3 pacienți, paraplegie periferică – 20 pacienți.

Astfel, schemele propuse au demonstrat eficacitate obiectivă de RP la 26 pacienți (31,7%), stabilizarea procesului s-a înregistrat la 38 pacienți (46,3%), iar la 18 pacienți (21,6%) procesul a avansat în continuare. Majoritatea cazurilor de efect pozitiv s-a corelat cu scăderea indicilor PSA și îmbunătățirea calității vieții.

Durata medie a remisiunii conform programelor de polichimioterapie a fost următoarea:

Tabelul 2

Durata medie a remisiunii (DMR) conform programelor de polichimioterapie și a eficacității

Programul de tratament	Numărul de pacienți		DMR luni RP	DMR luni stabilizare	DMR luni avansare
	abs.	%			
EAP	28	34,1	8,77±3,5	6,41±3,4	7,59±3,4
CAMF	25	30,5	12,31±4,2	5,75±3,3	9,03±3,7
PC	29	35,4	10,75±3,6	7,89±4,4	9,32±4,0

- Programul EAP – 7,59 luni;
- Programul CAMP – 9,03 luni;
- Programul CP – 9,32 luni.

Analiza comparativă a rezultatelor la distanță a constatat o corelație între efectul obiectiv și durata medie a remisiunii. Așa, la programul EAP durata medie a remisiunii bolii în caz de regresie parțială față de stabilizare a fost: 8,77 luni față de 6,41 luni; la programul CAMF – 12,31 luni față de 5,75; programul CP – 10,75 față de 7,89 luni.

Analiza rezultatelor obținute ne permite de a conchide că polichimioterapia în tratamentul cancerului de prostată diseminat, hormonorezistent, poate fi o alternativă de tratament la acest contingent de pacienți gravi.

Discuții

Rezultatele finale obținute în tratamentul cancerului de prostată metastatic rezistent la hormonoterapie

relevă o eficacitate de 31,7% cazuri. Procesul stabilizat a fost însoțit de efect subiectiv pozitiv a simptomelor bolii, micșorând gradul de performanță până la 1-0 puncte și îmbunătățind calitatea vieții acestor pacienți și a fost obținut la 46,3% cazuri. La 18 pacienți (21,6%) procesul metastatic a avansat în continuare pe fond de tratament specific. Toxicitatea schemelor de polichimioterapie administrate a fost moderată, ușor reversibilă cu terapia simptomatică de corecție.

Analiza comparativă a programelor de polichimioterapie aplicate în tratamentul CPM hormonorezistent – EAP; CAMF; PC – cu diferite mecanisme de acțiune a remediilor incluse a relevat o eficacitate obiectivă similară acestora – 71,4%; 76% și 86,2%, cazuri, respectiv, ($P>0,05\%$), cât și a duratei medii a remisiunii – 7,59 luni; 9,03 luni și 9,32 luni ($P>0,05\%$).

Rezultatele studiului nostru prezintă interes, după părerea noastră și, pentru aplicarea polichimioterapiei cu hormonoterapie în tratamentul de I linie la pacienții cu cancer de prostată diseminat hormonosensibil cu țel de majorare a răspunsului pozitiv și a supraviețuirii pacienților, ceea ce poate servi drept scop a unei cercetări științifice posibile pe viitor.

Concluzii:

1. Analiza rezultatelor nemijlocite și la distanță obținute și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu CPM hormonorezistent în urma tratamentului polichimioterapic administrat ne permite de a conchide, că deși contingentul de pacienți tratați este destul de grav, în vârstă înaintată cu patologii concomitente asociate, ultimul este argumentat și necesar.

2. Aprecierea eficacității programului CAMF a constatat o eficacitate obiectivă de 44,0% cazuri cu un caz de regresie completă a mts din creier și în 39,3% cazuri – stabilizarea procesului și durata medie a remisiunii de 9,03 luni.

3. Eficacitatea programului EAP a fost: $RP>50\%$ – 32,1% cazuri și stabilizarea procesului în 39,3% cazuri cu durata medie a remisiunii de 7,59 luni.

4. Tratamentul petrecut după programul PC a fost efectiv în 20,7% cazuri și cu stabilizare de proces în 65,5% cazuri, durata medie a remisiunii de 9,32 luni.

5. Toxicitatea programelor de polichimioterapie a fost moderată, ușor reversibilă cu terapie simptomatică de corecție.

6. Metastazele osoase a cancerului de prostată au avut o sensibilitate redusă față de polichimioterapie comparativ cu cele pulmonare, hepatice, cerebrale, limfodenopatic.

7. S-a constatat o corelație veridică între eficacitatea obiectivă și subiectivă, între eficacitatea obiectivă și calitatea vieții pacienților și între eficacitatea obiectivă și scăderea nivelului PSA.

Bibliografie

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г.//Онкоурология. - 2005. - № 1. - стр. 6-9.
2. Fenton M.A., Rode P., Constantine M. et al. Bicalutamide for androgen-independent (AI) prostate cancer.// Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. - 1996. - v. 15. - p. 262 (abstr.).
3. Hara T., Miyazaki J. Araki H. et al. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome.//Cancer Res. - 2003. - 63:149-153.
4. Joyce R., Fenton M.A., Rode P. et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy.// J Urol. 1998 Jan;159(1):149-53.
5. Kasamon K.M., Dawson N. Update on hormone-refractory prostate cancer.//Current Opinion in Urology. - 2004. - 14. - 185-193.
6. Kojima S., Suzuki H., Akakura K. et al. Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormonal therapy.//J.Urol. - 2004. - V. 171. - pp. 679-683.
7. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.//N. Engl.J.Med. - 2004. - v. 7 - N. 351 (15) - pp. 1513-20.
8. Sher H.I., Liebertz C., Kelly K. et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of the disease.//J.Clin.Oncol. - 1997. - v. 15. - N. 8. - pp. 2928-2938.
9. Sher H.I., Steineck G., Kelly W.K. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refinding the concept.//Urol. - 1995. - 46: 142.
10. Small E.J., Vogelzang N.J. Second-Line Hormonal Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Shifting Paradigm.//J Clin Oncol. - 1997 - v. 15. - N. 1. - pp. 382-388.
11. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.//N. Engl. J. Med. - 2004. - v. 7. - N. 351(15). - pp. 1502-12.
12. Visacorpi T., Hyytinen E., Koivisto P. et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer.//Nat.Genet. - 1995. - 9. - 401.

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL RADICAL ÎN CANCERUL COLORECTAL OCLUZIV

Porfirii Rusu, dr. hab. în med., confer. cercetător, Veaceslav Laur, doctorand, Ciprian Levca, cercet. șt., Octavian Patrașcu, chirurg oncolog,

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic

069157690, porfirii.rusu@mail.ru

Rezumat

Au fost studiate manifestările clinice ale dereglărilor hemostazice în perioada pre-, intra- și postoperatorie în cancerul colorectal ocluziv precum și a perturbărilor proteino-volemice în baza cărora a fost elaborat algoritmul corecției preoperatorii și a tratamentului postoperator al pacienților cu cancer colorectal complicat cu ocluzie intestinală. Studiul schimbărilor patomorfologice care au loc în peretele colonului obstruat proximal de tumori în dependență de gradul ocluziei intestinale (compensate, subcompensate și decompensate) a servit ca bază în standardizarea volumului intervențiilor chirurgicale adecvate stării date.

Summary. Optimization of radical surgical treatment in occlusive colorectal cancer

This study is about manifestations of hemostatic disturbances during pre-,intra- and postoperative in occlusive colorectal cancer and also of protein-fluid volume disturbances under which was created the correction algorithm of preoperative and postoperative treatment of patients of colorectal cancer complicated with intestinal obstruction. Study of pathomorphological changes that are in the proximal colon wall obstructed by tumor depending on the degree of bowel obstruction (compensated, subcompensated and decompensated) served as the basis for standardization of surgical volume that are proper for this condition.

Резюме. Оптимизация радикально хирургического лечения колоректального рака

На основе изучения клинического проявления нарушенного гемостаза в пред, интра и послеоперационном периоде у больных с окклюзивным раком толстого кишечника, изменения объема циркулирующей крови и белкового баланса создан алгоритм пред и послеоперационной коррекции у этой категории больных. Изучение патоморфологических изменений в проксимальном отделе толстой кишки в результате различной степени кишечной непроходимости опухолевого генеза послужило основой в стандартизации объема хирургических вмешательств.

Руссу
лав, Ла
ку О
радика
лечени

Introducere

Cancerul colorectal, înregistrând în ultimele decenii o creștere lentă, dar continuă, a morbidității și mortalității în majoritatea țărilor economic dezvoltate, a devenit o problemă extrem de importantă a oncologiei contemporane. Conform surselor statistice circa 40,0 – 80,0% din totalitatea neoplaziilor colorectale sunt însoțite de diverse complicații, cu letalitatea postoperatorie de 32,5 – 54,5% [1]. O situație similară se observă și în Republica Moldova unde în anul 2013 cancerul colorectal a înregistrat incidența de 28,5‰, sau 1013 cazuri noi – 548 bolnavi cu cancer de colon și 465 bolnavi cu cancer rectal, reprezentând 12,3% din totalul neoplaziilor maligne ce a înregistrat primul loc în structura oncologică. Din totalitatea neoplaziilor colorectale formele complicate în R.Moldova constituie 60,0 – 68,0%. Cea mai frecventă complicație a cancerului colorectal o constituie ocluzia intestinală de diferit grad de manifestare, care este observată conform datelor unor autori între 20,0 – 70,0% cazuri [1;7]. În experiența IOM complicația cancerului colorectal cu fenomene ocluzive se întâlnește în 42,0-45,0% cazuri. Complicațiile cancerului colorectal, în special ocluzia intestinală de diferit grad de manifestare, constituie o problemă complicată a coloproctologiei oncologice moderne. Actualmente există diferite atitudini, uneori diametral opuse atât în privința termenilor și volumului efectuării intervenției chirurgicale, cât și tacticii de tratament perioperator [2;5]. Unii specialiști propun ca intervențiile chirurgicale urgente să fie efectuate fără o pregătire adecvată, preoperatorie, conform unui algoritm concret unificat în dependență de gradul de manifestare al complicației, pe un organism tarat homeostatic de repercusiunile cancerului colorectal complicat. Complicațiile postoperatorii și letalitatea postoperatorie în aceste cazuri este destul de înaltă [3;4;6].

De asemenea până la momentul actual nu este concretizat volumul și variantele intervenției chirurgicale în dependență de gradul de manifestare a ocluziei intestinale de geneză tumorală. Astfel, nu este determinată până în prezent importanța operațiilor seriate în cazul cancerului colorectal complicat cu ocluzie intestinală, nu este definită tactica chirurgicală în cazurile intervențiilor cu anastomoză primară. Perturbările volumelor circulante în cancerul colonic complicat prin ocluzie intestinală se manifestă prin reducerea volumului sanguin circulant, plasmatic, proteinic circulant, globular, hemoglobinei circulante, aceste dereglări fiind manifestate în special în cazul ocluziilor intestinale decompensate și proceselor inflamatorii intra- și paratumorale. La această categorie de pacienți lipsesc pe deplin măsurile de tratament complex perioperator în raport cu perturbările homeostazei survenite [4;5].

Toate aceste momente enumerate mai sus au determinat necesitatea efectuării studiului dat cu scopul de

optimizare a terapiei perioperatorii și conduitei chirurgicale în ameliorarea rezultatelor tratamentului radical al formelor complicate de cancer colorectal ocluziv.

Sarcinile lucrării

1. Studiarea frecvenței și a caracterului dereglărilor indicilor proteici și volemici la pacienții cu cancer colorectal.

2. Analiza dinamicii indicilor hemostazici cu elucidarea manifestărilor clinice la bolnavii de cancer colorectal complicat în perioada perioperatorie.

3. Elaborarea și evaluarea rezultatelor utilizării algoritmului optimal de tratament complex perioperator al dereglărilor proteice, volemice și hemostazice la pacienții cu cancer colorectal ocluziv.

4. Studiarea modificărilor patomorfologice din peretele intestinal în cancerul colorectal complicat cu ocluzie intestinală compensată, subcompensată și decompensată.

5. Determinarea conduitei chirurgicale adecvate a tratamentului radical în dependență de gradul evolutiv al complicației cancerului colorectal.

6. Studiarea și estimarea rezultatelor nemijlocite ale tratamentului radical la pacienții cu cancer colorectal ocluziv.

Pacienții incluși până în prezent în studiu (227) au fost divizați în loturi în dependență de gradul ocluziei cancerului colorectal pe baza examenului obiectiv, analizelor de laborator, investigațiilor paraclinice, astfel fiind fondat materialul primar de studiu.

Informația tabelului 1 denotă o predominare a pacienților de sex feminin. Astfel, bărbați au fost 104 (45,9%), femei – 123 (54,1%). Deceniul de vârstă cel mai frecvent afectat de cancer colorectal este 60–69 ani (37,9%). Majoritatea pacienților atât bărbați, cât și femei au fost între vârstele 50-69 ani 150 (66,1%). Formele complicate ale cancerului colorectal sub vârsta de 40 ani s-au întâlnit doar în 5,7% cazuri.

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu cancer colorectal ocluziv în funcție de vârstă și sex

Vârsta pacienților (ani)	Sexul				Total	
	Bărbați		Femei		nr. abs.	%
	nr. abs.	%	nr. abs.	%		
20–29	1	1,0	5	4,1	6	2,6
30–39	3	2,9	4	3,3	7	3,1
40–49	19	18,2	24	19,5	43	18,9
50–59	31	29,8	33	26,8	64	28,2
60–69	39	37,5	47	38,2	86	37,9
70 și peste	11	10,6	10	8,1	21	9,3
În total	104	45,9	123	54,1	227	100,0

Ocluziile intestinelor pe motiv de cancer colorectal (tabelul 2) denotă că cel mai frecvent s-au întâlnit

în localizările tumorii pe colonul stâng inclusiv intestinul sigmoid (60,3%).

Tabelul 2

Localizarea cancerului colorectal complicat cu ocluzie intestinală

Localizarea tumorii	Ocluzia colonului	
	nr. abs.	%
Colonul drept	64	28,2
Colonul transvers	18	7,9
Colonul stâng (inclusiv colonul sigmoid)	119	52,4
Rectul	26	11,5
În total	227	100,0

Analiza clinică a hemostazei a inclus manifestările clinice la bolnavii din studiu în perioada perioperatorie, care s-au evidențiat prin: complicații atât hemoragice, cât și trombotice. Ele au fost minore – hemoragii erozive din stomac, capilare din plagă, prin dren după hemicolectomie, flebotromboze și majore – trombembolia arterei pulmonare.

La pacienții cu cancer colorectal **lipsiți de complicații**, manifestările clinice ale dereglărilor hemostazice au fost neesențiale.

Concomitent cu sindromul ocluziv au fost determinate și anemii toxice în 15,0% cazuri (tabelul 3). Studiul cronologic perioperator a manifestărilor clinice hemostazice a permis să evidențiem următoarele particularități: preoperator la 5 (2,2%) pacienți au fost diagnosticate semne de flebotromboză a membrilor inferioare. În timpul intervenției chirurgicale la 16 (7,0%) pacienți s-a înregistrat o sângerare exagerată a plăgii operatorii. În perioada postoperatorie au fost observate hemoragii capilare din plaga laparotomică – la 9 (4,0%) și hemoragii erozive din stomac – la 3 (1,3%) pacienți. La un pacient (0,4%) a survenit flebotromboza gambei și la 3 (1,3%) – trombembolia arterei pulmonare. În 69,2% cazuri, semne clinice ale CID-ului nu au fost depistate.

Analiza manifestărilor clinice ale perturbărilor hemostazei la pacienții cu cancer colonic complicat denotă o legitate a apariției complicațiilor trombohemoragice. Pentru perioada intraoperatorie și primele (1–3) zile după operație sunt mai frecvente deperdițiile sangvine. Zilele a 3–4-a complicațiile CID-ului sunt solitare. La a 5–6-a zi se majorează considerabil probabilitatea apariției complicațiilor trombotice, uneori fatale.

Tabelul 3

Manifestările clinico-hemostazice perioperatorii la bolnavii de cancer colorectal ocluziv (227 pacienți)

Diversitatea manifestărilor clinico-hemostazice în perioada perioperatorie	Frecvența manifestărilor	
	nr. abs.	%
Anemii toxice (Hb<100 g/l)	34	15,0
Flebotromboze preoperatorii	5	2,2
Hemoragii tisulare pronunțate intraoperator	16	7,0
Flebotromboze postoperatorii	1	0,4
Hemoragii erozive din stomac	3	1,3
Hemoragii capilare din plagă postoperatorie	9	4,0
Trombembolia arterei pulmonare	2	0,8
Semne clinice lipsesc	157	69,2

Dereglările hemostazice în perioada perioperatorie la bolnavii de cancer colonic complicat dictează necesitatea analizelor permanente a hemostaziogramei, deoarece la această categorie de pacienți deja în perioada preoperatorie este stabilit CID cronic, astfel intervenția chirurgicală, fără o pregătire preoperatorie poate duce la decompensarea CID-ului.

Studiul indicilor hemostaziogramei denotă devieri în lotul de pacienți cu cancer colorectal ocluziv cu o tendință spre hipercoagulare în perioada preoperatorie confirmată prin reducerea timpului Lee-White până la $3,2 \pm 0,2$ minute, indicele fibrinogenului s-a constatat mai ridicat până la $5,0 \pm 0,1$ g/l.

Intraoperator are loc reducerea bruscă a indicilor hemostaziogramei confirmată prin indicele protrombinic $66,2 \pm 2,0\%$, AT 111 $67,4 \pm 1,4\%$. Faptul susnumit demonstrează decompensarea hemostazică a CID-ului pe perioada intraoperatorie.

Pentru a determina volumul și spectrul terapiei perioperatorii a perturbărilor homeostazice atestate la bolnavii cu ocluzii intestinale s-a efectuat și studiul în dinamică a indicilor proteici în corelare cu parametrii volumelor circulante.

Indicii acestui studiu denotă prezența hipoproteinemiei la bolnavii de cancer colorectal ocluziv ($7,2 \pm 1,21$ g%) în raport cu lotul martor ($8,1 \pm 0,48$ g%). De asemenea au fost determinate carențe relevante ale concentrației albuminei serice până la $45,3 \pm 1,34\%$ față de lotul martor $58,4 \pm 0,75\%$. Concentrația alfa și beta globulinelor sunt semnificativ mai majorate față de lotul-martor.

Analiza indicilor volemici (tabelul 5) denotă scăderea semnificativă a volumului sângelui circulant. Indicii volumului globular confirmă deficitul cel mai înalt al indicilor volumului globular cu cifrele de $38,5\%$ ($18,8 \pm 1,2$ ml/kg față de $30,5 \pm 1,8$ ml/kg a lo-

Tabelul 4
Dinamica indicilor hemostaziogramei la bolnavii de cancer colorectal fără complicații și complicit cu ocluzii intestinale în perioada preoperatorie
 ($M \pm m$)

Indicii	Preoperator (la internare)		Preoperator (după pregătire)		Intra-operator	
	Lotul-martor	Lotul cu ocluzii intestinale	Lotul-martor	Lotul cu ocluzii intestinale	Lotul-martor	Lotul cu ocluzii intestinale
Timpul Lee-White, min	4,1±0,4	3,2±0,2	5,5±0,2	4,5±0,4	3,2±0,2	3,3±0,1
T.A.R., sec	42,0±1,9	44,1±1,4	22,4±1,8	42,4±1,0	28,4±4,2	23,4±4,2
Indicele protrombimic, %	94,2±1,2	88,2±1,3	84,2±3,5	97,2±3,1	79,2±4,2	66,2±2,0*
Fibrinogen, g/l	4,1±0,2	5,0±0,1	3,4±0,5	2,1±0,1*	4,0±0,2	2,4±0,2
T.T., sec	26,1±1,1	29,1±1,0	28,6±2,1	25,6±2,1	39,1±2,1	50,1±1,7*
AT III, %	98,4±0,8	93,4±2,2	99,2±3,0*	97,2±2,2	53,2±3,1*	67,4±1,4*
Testul etanol	10-	14-	10-	10-	11-	10-
	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	10-	18-	10-	16-	12-	18-
	++	++	++	++	++	++
	14-	27-	12-	28-	14-	11-
Testul protaminsulfat	11-	15-	11-	10-	11-	15-
	+	+	+	+	+	+
	10-	11-	10-	10-	12-	12-
	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	11-	16-	11-	10-	11-	10-
Testul protaminsulfat	++	++	++	++	++	++
	10-	26-	10-	27-	14-	17-
	14-	11-	10-	17-	11-	15-
	+	+	+	+	+	+
n	28	44	28	44	28	44

* - $p < 0,005$ în comparație cu indicii normali

T.A.R. - timpul activat de recalcificare

T.T. - timpul de trombină

AT III - antitrombina III

n - numărul de bolnavi investigați

tului-martor), urmat de volumul hemoglobinei circulante – 34,7 %.

Tabelul 5

Indicii volemici inițiali în cancerul colorectal complicat cu ocluzie intestinală

Indicii volemici	Lotul-martor (32)	Ocluzia intestinală (34)	
		nr.abs.	Deficitul de volum (%)
Volumul sângelui circulant (ml/kg.)	72,3±3,2	54,3±3,7**	↓ 24,9
Volumul plasmăi (ml/kg)	43,0±2,5	33,8±2,9*	↓ 21,4
Volumul proteinei circulante (g/kg)	3,1±0,5	2,3±0,9	↓ 25,2
Volumul hemoglobinei circulante (g/kg)	10,8±0,3	7,1±0,8**	↓ 34,7
Volumul globular (ml/kg)	30,5±1,8	18,8±1,2**	↓ 38,5
Hemoglobina (g%)	14,5±1,6	12,8±1,4	↓ 11,7
Hematocritul (%)	45	47,7±1,6	↑ 6,1

Notă: * – diferențe statistic concludente $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ față de lotul-martor

Deficitul volumului sângelui circulant este de 24,9%, pe când deficitul volumului de plasmă a constituit 21,4% (33,8±2,9 ml/kg comparativ cu 43,0±2,5 ml/kg). La acești pacienți valorile deficienței volumului proteic au fost de 2 ori mai mari, comparativ cu valorile carențelor concentrației proteinei serice (respectiv, 25,2% și 11,1%).

În rezultatul corelării valorilor carențelor concentrațiilor proteinelor serice și a fracțiilor lor cu valorile deficiențelor volumelor proteice circulante am constatat, că volumele circulante sunt de 1,5 – 2 ori mai diminuate decât concentrațiile proteinelor. Acest fenomen ne argumentează o hiperconcentrație a componentilor circulanți sanguini pe fondalul diminuării indicilor lor. Deci, se atestă o diminuare pronunțată a valorilor absolute totale de proteine în patul circulant.

Ținând cont de perturbările homeostazice evidențiate s-a elaborat schema-algoritm a tratamentului perioperator. Luând în considerare faptul că la bolnavii cu cancer colorectal ocluziv deficitul VSC a constituit – 24,9%, volumul infuziilor a fost stabilit 1250,0 ml. zilnic.

Structura lichidelor perfuzate bolnavilor a fost stabilită în corespundere cu carențele determinate în volumele circulante și concentrația proteinelor serice. Hipoalbuminemia pronunțată la pacienții cu cancer

colorectal ocluziv (45,3±1,34%) față de lotul-martor (58,4%±0,75%) justifică administrarea albuminei în pregătirea preoperatorie.

Tabelul 6

Schemă de corecție

Măsurile terapiei intensive	Remediile utilizate
1. Repleția volemică	a. Cristaloizi; b. Coloizi; c. Componente sangvine
2. Corecția carențelor proteice	a. Albumin; b. Plasmă proaspăt congelată; c. Aminoacizi
3. Corecția sindromului anemic	a. Concentrat eritrocitar; b. Eritrocite spălate
4. Terapia antiinflamatorie	a. Antibiotici cu spectrul larg de acțiune
5. Profilaxia și tratamentul complicațiilor hemostazice	a. Heparine cu moleculă mică; b. Heparină c. Spazmolitice, reovazante, dezagregante, terapie hemostatică (în CID cu hipocoagulare) d. Plasmă proaspăt congelată
6. Detoxifiere	a. Cristaloizi; b. Coloide; d. Diuretice osmotice
7. Tratamentul sindromului maladiilor concomitente	a. Preparate necesare tratamentului maladiilor corespunzătoare

Dinamica indicilor hemostaziogramei în concordanță cu manifestările clinice au argumentat măsuri de profilaxie a eventualelor trombohemoragii și tratamentul perturbărilor deja prezente la acești bolnavi. În complexul profilaxiei accidentelor hemostazice a fost necesar de a include: heparina nefracționată sau heparinele cu moleculă mică.

Tuturor bolnavilor este indicat tratament cu spazmolitice, sedative, reovazante, dezagregante. La bolnavii cu sindromul CID cu element de hipocoagulare suplimentar s-a administrat terapie hemostatică pe fondal de reducere a dozei de heparină până la 2500 UI fiecare 6 ore.

Pentru a limita cantitatea volumelor perfuzate s-a recurs la administrarea plasmăi proaspăt congelate cu scop de profilaxie a trombozelor (prin donarea AT III) și efectuarea repleției proteino-volemice.

În rezultatul implementării algoritmului de tratament perioperator s-a obținut o redresare considerabilă a perturbărilor proteino-volemice și hemostazice.

Astfel, dacă până la tratamentul de corecție (tabelul 7) indicele proteinelor generale în complicația cancerului colorectal ocluziv alcătuia $7,2 \pm 1,21$ g%, atunci după tratament acest indice constituie $7,5 \pm 0,72$ g% față de lotul-martor $8,06 \pm 1,28$ g%.

Tabelul 7

Proteinograma la bolnavii de cancer colorectal ocluziv la spitalizare și după tratamentul infuzional preoperator (M±m)

Compoziții proteice a serului sanguin	Grupul martor (32)	La spitalizare	După tratament
Proteina generală (g%)	8,1±1,28	7,2±1,21	7,5±0,72
Albumina (%)	58,4±0,75	45,3±1,34**	52,7 ±1,32**
Globulinele (%):	41,3±0,7	54,8±1,24**	47,3±1,34**
α1	3,9±0,27	6,8±0,74**	5,2±0,17**
α2	9,7±0,13	15,7±1,32**	12,7±0,39**
β	12,2±0,44	17,8±2,15*	14,2±0,38**
γ	16,2±1,18	14,3±1,74	15,1±1,38
Coef. albumino-globulinic	1,4	0,8	1,1

Notă: * – diferențe statistic concludente p < 0,05, ** – p < 0,01 față de lotul-martor

De asemenea s-au ameliorat indicii albuminei și a fracțiilor proteice cu redresarea coeficientului albumino-globulinic.

Analiza terapiei indicilor volemicici la pacienții cu cancer colonic complicat cu ocluzie intestinală ne demonstrează (tab.8), că în rezultatul infuzional preoperator adecvat patologiei date, s-a obținut ameliorarea tuturor indicilor studiați.

Tabelul 8

Indicii volemicici după tratamentul de corecție preoperator în cancerul colonic complicat cu ocluzie intestinală

Indicii volemicici analizați	Lotul-martor (32)	Ocluzia intestinală (34)	
		indicii volemicici în cifre absolute	deficitul indicilor volemicici în %
Volumul sângelui circulant ml/kg	72,3±3,2	62,4±2,9*	↓ 13,7
Volumul plasmei ml/kg	43,0±2,5	35,1±2,6*	↓18,5
Volum. prot. circulante g/kg	3,1±0,5	2,6±0,7	↓ 17,2
Volum. hemogl. circulante g/kg	10,8±0,3	8,8±0,5**	↓ 18,5
Volumul globular ml/kg	30,5±1,8	22,5±1,7**	↓ 26,4
Hemoglobina g %	14,5±1,6	13,1±2,1	↓ 9,6
Hematocritul %	45	46,0±1,4	↑ 2,3

Notă: * – diferențe statistic concludente p < 0,05, ** – p < 0,01 față de lotul-martor

Astfel, dacă până la tratamentul de corecție deficitul VSC alcătuia <24,9%, atunci după tratament acest indice s-a micșorat până la <13,7%, constituind 62,4±2,9 ml/kg față de 72,3±3,2 ml/kg lotul-martor (p<0,05). Deficitul volumului plasmei a scăzut de la <21,4%, până la <18,5%, astfel constituind 35,1±2,6 ml/kg față de 43,0±2,5 ml/kg (p<0,05). Deficitul volumului proteinelor circulante s-a micșorat cu 8%

(<17,2% față de cel inițial 25,2%), constituind în așa mod indicii 2,6±0,7 g/kg față de lotul-martor 3,1±0,5 g/kg. Deficitul volumului hemoglobinei circulante s-a redus până la <18,5% față de cel inițial <34,7%, constituind indicii 8,8±0,5 g/kg (p<0,01) față de lotul-martor 10,8±0,3 g/kg. În rezultatul transfuziilor de masă eritrocitară deficitul hemoglobinei s-a redus de la <11,7% până la 9,6%, constituind indicii 13,1±2,1 g%. Deficitul indicilor hematocritului s-a redus după tratament constituind <2,3% față de cei inițiali <6,1%.

Tratamentul (tab.9) perioperator a permis ameliorarea indicilor hemostaziogramei ce se confirmă prin dinamica timpului Lee-White: 3,2±0,2 și 4,5±0,4 și 4,5±0,4 minute la internare minute după pregătire (tab.3). De asemenea, la acești bolnavi, inițial, se observă: hiperfibrinogenemie – 5,0±0,1, corijată după pregătire până la 2,1±0,1 g/l (p<0,005); stabilitatea indicelui protrombinic – 88,2±1,3% și 97,2±3,1% cu testele de paracoagulare pronunțate (++++) la 4 din 44 bolnavi.

Analiza dinamicii indicilor hemostaziogramei denotă o reducere a antitrombinei III: intraoperator până la 67,4±1,4% (p<0,005) și în prima zi după operație până la 74,4±1,1% (p<0,005). Intraoperator semnificativ se reduce la acești bolnavi indicele protrombinic până la 66,2±2,0% (p<0,005). Cifrele joase ale indicelui protrombinic se păstrează la toate etapele de supraveghere postoperatorie, cu valoare de 72,4±1,2% la a 6-a zi după operație. Trombinemia cu creșterea concentrației produselor de degradare a fibrinogenului se observă în întreaga perioadă postoperatorie și este mai pronunțată în primele zile postoperatorii – până la 37,1±1,4 secunde, și la a 5-a zi – 49,8±2,6 secunde. Testele de paracoagulare pronunțat pozitive (++++) se manifestă la 14 din 43 bolnavi. Reducerea antitrombinei III până la 70,2±1,2% (p<0,005) la a 4–8 zi după operație confirmă riscul înalt de complicații trombotice în această perioadă de timp.

Pentru optimizarea conduitei chirurgicale în can-

Tabelul 9
Dinamica indicilor hemostaziogramei la bolnavii de cancer colonic, complicat cu ocluzii intestinale în perioada perioperatorie ($M \pm m$)

Indicii	Preoperator (la internare)	Preoperator (după pregătire)	Intraoperator	Postoperator, zile				
				1	2	3	4-5	6-8
Timpul Lee-White, min	3,2±0,2	4,5±0,4	3,3±0,1	4,3±0,4	11,1±1,3*	11,4±1,0*	4,0±0,3	4,4±0,1
T.A.R., sec	44,1±1,4	42,4±1,0	23,4±4,2	31,1±1,0	38,4±2,0*	43,2±1,1*	22,7±1,4	31,4±1,2
Indicele protrombinc, %	88,2±1,3	97,2±3,1	66,2±2,0*	75,0±1,0*	70,1±1,2*	79,1±1,2	83,1±1,5	72,4±1,2
Fibrinogen, g/l	5,0±0,1	2,1±0,1*	2,4±0,2	1,9±0,1*	1,8±0,1*	2,0±0,1*	2,1±0,2	3,1±0,2
T.T., sec	29,1±1,0	25,6±2,1	50,1±1,7*	37,1±1,4	33,0±0,7	35,1±1,4*	49,8±2,6*	36,7±1,9
AT III, %	93,4±2,2	97,2±2,2	67,4±1,4*	74,4±1,1*	81,1±1,0	82,2±1,4	70,2±1,2*	71,2±1,4*
Testul etanol	4- + + + +	0- + + + +	10- + + + +	14- + + + +	10- + + + +	4- + + + +	2- + + + +	0- + + + +
	8- + + + +	6- + + + +	18- + + + +	16- + + + +	18- + + + +	12- + + + +	15- + + + +	1- + + + +
	27- + + +	28- + + +	11- + + +	12- + + +	10- + + +	20- + + +	20- + + +	20- + + +
	5- + + +	10- + + +	5- + + +	1- + + +	4- + + +	8- + + +	6- + + +	6- + + +
Testul protaminsulfat	1- + + + +	0- + + + +	12- + + + +	11- + + + +	10- + + + +	0- + + + +	1- + + + +	0- + + + +
	6- + + + +	0- + + + +	10- + + + +	17- + + + +	18- + + + +	10- + + + +	18- + + + +	2- + + + +
	26- + + +	27- + + +	17- + + +	12- + + +	10- + + +	20- + + +	10- + + +	12- + + +
	11- + + +	17- + + +	5- + + +	3- + + +	4- + + +	14- + + +	14- + + +	5- + + +
N	44	44	44	43	42	44	43	44

* - $p < 0,005$ în comparație cu indicii normali

T.A.R. - timpul activat de recalcificare

T.T. - timpul de trombină

AT III - anti-trombina III

n - numărul de bolnavi investigați

cerul colorectal oclisiv au fost examinate schimbările patomorfologice din peretele intestinului obstruat de tumor. Studiul efectuat denotă, că schimbările patomorfologice din peretele intestinal depind de gradul ocluziei intestinale ce ne-a permis să formulăm următoarele principii în tactica chirurgicală:

- În ocluzia intestinală compensată dereglările trofice neesențiale în peretele intestinului obstruat evidențiate patomorfologic (edem nepronunțat, hiperplazie moderată a foliculilor limfatici și, infiltrație leucocitară a pereților vaselor) nu prezintă contraindicații către operațiile ce includ aplicarea anastomozelor interintestinale;

- În ocluzia intestinală subcompensată dereglările trofice, evidențiate morfologic (edem, infiltrație moderată leucocitară a stratului subseros și muscular și staza sangvină a vaselor cu formarea în unele din ele a trombilor parietali) prezintă un risc moderat în efectuarea intervențiilor chirurgicale cu aplicarea primară a anastomozelor, aceste operații fiind recomandate, dar în caz de asociere la ocluzia intestinală și a altor complicații ale neoplasmului colorectal, anastomozele primare necesită protecția lor prin aplicarea stomei de protecție.

- În caz de ocluzie intestinală decompensată dereglările trofice (edem în toate straturile, infiltrație leucocitară cu depuneri fibrino-purulente din partea stratului seros și de trombi în vase sangvine), prezintă contraindicații către operațiile cu aplicarea anastomozelor interintestinale primare.

Particularitățile intervențiilor chirurgicale în cancerul colorectal complicat cu ocluzie intestinală au fost următoarele: din cele 167 (73.5%) intervenții chirurgicale planificate la 146 (64.0%) s-au finalizat cu efectuarea anastomozei interintestinale, dintre care la 51 (22.5%) suplimentar cu aplicarea colostomei de protecție iar în 21(9.3%) cazuri rezecții obstruative. Deci, din lotul total de 227 pacienți operații radicale seriate au fost efectuate la 132 (58.1%) bolnavi (după operații de urgență, obstruative și protejate cu stomă de decompresie).

Tabelul 10

Tactica chirurgicală în cancerul colorectal ocluziv

Intervențiile chirurgicale	Nr. absolut de intervenții	%
Ocluzii compensate	92	40,5
Operații planificate	92	40,5
Rezecții primar reconstructive		
fără colostomă	75	33,0
protejate prin stomă de decompresie	17	7,5

Ocluzii subcompensate	75	33,0
Operații planificate:	75	33,0
Rezecții primar reconstructive:		
fără colostomă	20	8,8
protejate prin stomă de decompresie	34	15,0
Rezecții obstruative	21	9,3
Ocluzii decompensate	60	26,4
Operații planificate	0	0
Operații de urgență:	60	26,4
rezecții obstruative	35	15,4
laparotomie, colostomie (ca prima etapă de tratament)	25	11,0
Total	227	100

În cele 60 (26,4%) cazuri pe motiv de ocluzie intestinală decompensată s-au efectuat intervenții chirurgicale cu aplicarea colostomei ca prima etapă a operației.

În rezultatul operațiilor efectuate în lotul de 227 pacienți la 37 (16,3%) au fost înregistrate 45 (19,8%) complicații.

Tabelul 11

Structura complicațiilor postoperatorii

Caracteristica complicațiilor postoperatorii	% la numărul total de pacienți 227
Septicopurulente (peritonite, abcese, pneumonii)	9,35
Neinflamator (Insuf. anastomozei, ocluzii, eventrație, insuf. sutur.bontului, insuf. hepato-renală, pancreatită acută)	6,6
Cardiovasculare (infarctul miocardic, insult ischemic)	3,5
Total	21,3

Analiza structurală a complicațiilor postoperatorii demonstrează predominarea complicațiilor de origine purulentă și inflamatorie ce formează 9,35% la numărul total (227) de pacienți. Complicațiile de origine neinflamatorie s-au înregistrat cu o frecvență de 6,6% iar frecvența complicațiilor cardiovasculare 3,5% în raport cu lotul total. Mortalitatea postoperatorie a constituit 5,3% (12 pacienți).

În rezultatul implementării algoritmului de tratament perioperator și a operațiilor strict individualizate în dependență de forma și gradul ocluziei cancerului colorectal au fost obținute următoarele rezultate: complicații postoperatorii 16,3%, letalitatea postoperatorie 5,3%.

Bibliografie

1. Ammaturo C., Cirillo F., Imperatore F. et al. L'occlusionone retto-colica da cancro. Minerva chir 1996; 51:6: 433-438.

2. Deen K.I., Madoff R.D., Goldberg S.M., Rothernberger D.A. Surgical management of left colon obstruction: the University of Minnesota experience. *J Am Coll Surg* 1998 Dec; 187(6):573–6.

3. Lemma F., Dattola P., Sferlazzas G. et al. Attual orientamenti nella terapia della occlusioni neoplastiche del colon. *Minerva med*, 1989. V.80, N7, P.733–736.

4. Nucci F., Ricotti U., Nuti R. et al. L'occlusione intestinale da carcinoma del colon-retto. *Acta chir. ital*, 1989. V.45, N4, P.760–762.

5. Roncoroni L., Violi V., Sgobba G. et al. Occlusione da carcinoma colo- Rovato P.E., Verazin G., Prorok J.J. Obstructing carcinoma of the cecum. *J. Surg. Oncol*, 1990, V45, N3, P.177–179.

6. Инояттов И.М., Николаев Н.М., Варданян В.К. и др. Хирургическая тактика при острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевой этиологии. *Хирургия*. 1991. N.4. С.61–65.

7. Топузов Э.Г. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости при раке толстой кишки. *Вестник хирургии им. Грекова*, 1989, (12), 76–78.

RĂSPUNSUL EMOȚIONAL LA CANCER ȘI POSIBILITĂȚILE REABILITĂRII

Natalia Coșciug, doctor în psihologie, Janna Punga, doctor în medicină,

Liliana Prodan

IMSP Institutul Oncologic

e-mail: natalia_cochtchoug@mail.ru tel. 069134426

„Singurul lucru de care ar fi trebuit să ne fie frică este propria frică”

F. Ruzvelt

Rezumat

Ignorarea, neglijarea problemelor emoționale ale pacientului pun la cumpănă nu numai echilibrul sufletesc și calitatea vieții, dar și reușita tratamentului specific. În articol sunt prezentate date ale examinării psihologice a 1805 pacienți. Sunt analizate diferite tipuri de tratament psihoterapeutic și prezentate rezultatele obținute.

Cuvinte-cheie: statusul psihic, relaxarea musculară, psihoterapia cognitiv-comportamentală, calitatea vieții

Summary. Emotional reaction to cancer diagnosis and rehabilitation opportunities

Ignoring cancer patient's emotional problems affects not only the quality of patient's healing, his peace of mind and psychological comfort but the success of the specially conducted therapy as well. The article reveals the results of the 1805 patient's psychological examination. Various ways of psychotherapeutic help are analyzed and the results of conducted therapy are presented.

Key words: mental status, muscle relaxation, rational psychotherapy, behavioral psychotherapy, life quality

Резюме. Эмоциональный ответ на диагноз рака и возможности реабилитации

Игнорирование эмоциональных проблем больного ставит под сомнение не только его психологическое равновесие и душевный комфорт, но и успех проводимого специального лечения. В статье представлены данные психологического обследования 1805 больных. Рассматриваются различные формы психотерапевтической помощи и анализируются полученные результаты.

Ключевые слова: психический статус, мышечное расслабление, рациональная психотерапия, поведенческая психотерапия, качество жизни

Introducere

În ultimul timp, datorită succeselor obținute în tratamentul cancerului, s-au schimbat și obiectivele sociale, referitor la esența maladiei canceroase și posibilitățile tratamentului. Cu scopul diagnosticării la timp a unui proces tumoral, tot mai mulți pacienți se adresează pentru un consult medical sau o examinare profilactică la oncolog din propria inițiativă. S-a

schimbat și tactica medicilor, majoritatea din ei direct și clar comunică diagnosticul de cancer și explică posibilitățile tratamentului specific.

Și totuși, diagnosticul de cancer rămâne unul din cele mai severe, cele mai excesive stresori care există în viață. Aflându-se în fața unui pericol vital, omul este cuprins de frică și disperare, apare incapacitatea, neputința și sentimentul „pecetei”.

Cea mai încordată și cea mai traumatizantă din punct de vedere psihologic este etapa de diagnostic, când bolnavul prima dată se întâlnește cu faptul unui suspiciu sau a prezenței unei maladii canceroase și necesității de a da acordul la tratament specific.

Situația unei maladii somatice grave, nesiguranța prognosticului, neliniștea, frica creează premisele unui stres emoțional sever.

Ignorarea, neglijarea problemelor emoționale ale pacientului pun la cumpănă nu numai echilibrul sufletesc și calitatea vieții, dar și reușita tratamentului specific, deoarece stresul rețrăit prezintă un factor adjunct în crearea unei insuficiențe imunodeficitare secundare. Încordarea, depresia, frica pot spori posibilitatea evoluției nefavorabile a bolii, micșora eficacitatea tratamentului și provoacă metastazarea.

Scopul lucrării

Elaborarea unui program de reabilitare psihologică pentru fiecare bolnav.

Metode de cercetare

Analiza acuzelor și anamneza, discuție orientată, scala de anxietate Hamilton, test de depresie Beck, determinarea nivelului controlului subiectiv.

Timp de mai mulți ani în Institutul Oncologic se realizează asistența psihologică a bolnavilor, scopul căreia constă în diagnosticul stării psihice și elaborării unui program individual de reabilitare psihologică.

Pe parcursul anilor 2008-2012 au fost consultați și au primit tratament de reabilitare 1805 pacienți.

Toți bolnavii examinați sufereau de cancer (cancerul glandei mamare, gastric, organelor genitale, pulmonar ș.a.) și se aflau la diferite etape de tratament.

În cazul când tulburările emoționale aveau o intensitate moderată sau severă de exprimare (1350 de pacienți) cea mai eficientă abordare terapeutică a tulburării psihoemoționale a fost cea mixtă: psihofarmacologie – psihoterapie.

Caracterul tratamentului farmacoterapic s-a determinat în raport cu predominarea componentului de depresie sau anxietate în structura sindromului.

Într-un număr neînsemnat de cazuri, când tulburările prezente atingeau o intensitate maximă de exprimare, bolnavilor li se recomandă consultația psihiatrului.

Ceilalți pacienți, la care tulburările afective au avut o intensitate ușoară de exprimare, au primit doar tratament psihoterapic. Au fost folosite mai multe tipuri de psihoterapie dintre care menționăm: terapia cognitiv – comportamentală, sugestivă, de relaxare, familială. Caracterul tratamentului psihoterapic s-a determinat în dependență de acuzele pacientului, particularitățile individuale, tipul caracterului, nivelul de educație, caracterul situației familiale ș.a. Aceeași tactică s-a aplicat și atunci când asistența psihologică s-a acordat cu scopul profilaxiei reacțiilor psihogene.

Psihoterapia sugestivă prevedea câteva variante în raport de starea bolnavului (caracterul acuzelor, prezența durerii) și, s-a efectuat atât individual, cât și în grup. Psihoterapia sugestivă presupune neapărat și aplicarea unor tehnici speciale, orientate la relaxarea musculară.

Noțiunea de încordare presupune atât o încordare fizică, cât și un disconfort muscular. Orice om, orice organism reacționează la stimuli externi ca un tot întreg: reacționează și mușchii, și nervii și corespunzător încordarea este un disconfort al întregului organism: și a sufletului și a corpului. Atât timp, cât este prezentă o încordare neadevătată, exagerată fizică, atât timp organismul nu poate atinge și un echilibru sufletesc. În caz de frică, fobie, neapărat e prezentă și o încordare musculară. Dacă nu este nici un pericol, lipsește și încordarea fizică. Această afirmație este adevărată și în sens opus. Dacă omul este absolut relaxat, el neapărat va fi liniștit. Persoana absolut relaxată nu poate suferi de frică sau fobie. Frica va apărea numai după ce a apărut încordarea musculară.

Programul nostru de reabilitare a inclus metode standardizate de relaxare musculară, ce a permis diminuarea unei game întregi de emoții negative.

După cum s-a menționat, tratamentul psihoterapic a inclus și psihoterapie cognitiv-comportamentală, care urmărește creșterea complianței la tratament pe termen lung. Erorile cognitive, prezente la bolnavi, au fost modificate prin strategii specifice expuse pacientului. Bolnavilor li s-au propus tehnici concrete, care îi ajutau să identifice și să testeze cognițiile negative și să le înlocuiască cu scheme mai flexibile.

În discuții cu pacientul e necesar de comunicat, că situația nu este ușoară, însă nu este nimic catastrofal. Brusc s-a schimbat situația socială în care se află bolnavul. Va fi nevoie de timp pentru a se adapta la împrejurări noi, posibil pentru un anumit timp e necesar de schimbat planurile proprii, de realizat alte scopuri, de analizat valorile vieții la etapa actuală, prioritățile, de studiat și de însușit ceva nou în viață. Aceasta înseamnă a schimba obiectivele, concepțiile proprii și paralel comportamentul în conformitate cu schimbarea situației sociale, împrejurărilor.

Este foarte important ca bolnavul să nu fie dominat de propriile fobii. Frica nu-i va da posibilitatea să analizeze, să aprecieze corect situația. Automat va prognoza în viitor aceea de ce are frică: bolile, insuccesul, pericolul. Prognosticul negativ va duce la apariția unui sentiment de nesiguranță, lipsei de stabilitate, frica va crește și va provoca neuroza.

Trebuie de comunicat bolnavului, că în viață întotdeauna există lucruri pe care e posibil și necesar să te bazezi, lucruri esențiale și temeinice. Viața întotdeauna oferă posibilitatea de a merge înainte și e

incorect a neglija acest fapt. Viitorul încă nu există și, nimeni nu știe care va fi, dar există prezentul și posibilitatea de a face ceva important și însemnat pentru persoana proprie.

E indispensabil ca bolnavul să înțeleagă, că în situația în care el se află, mult depinde de acțiunile și deciziile lui proprii și să-și asume responsabilitatea pentru realizarea acestor decizii în viață. Văzând pe parcurs, că problemele se rezolvă, iar greutățile se depășesc bolnavul capătă încrederea în sine, apare un sentiment de stabilitate și suport psihologic, suport real, bazat pe capacitățile proprii. Și aceasta datorită faptului că a fost posibil de analizat liniștit și adecvat situația, de luat decizii și de acționat, de realizat aceste decizii în viață, evadând din captivitatea fricii și a panicii. Orice om are resurse și rezerve proprii. Bolnavul are nevoie de recomandări simple și clare pentru a-și putea folosi resursele interne.

Concluzii

Tratamentul acordat cu aplicarea maximală a posibilităților de profilaxie psihologică a adus la scăderea expresiei reacțiilor observate, a tulburărilor afective prezente, la diminuarea suferințelor. În majoritatea cazurilor analizate a scăzut încordarea psihică, somnul a devenit mai liniștit, mai odihnitor, reacțiile psihologice ale pacienților au căpătat o formă mai adecvată.

Normalizarea statusului psihic, corecția la timp a

dereglărilor psihogene a permis efectuarea tratamentului planificat, în volum deplin și cu o eficacitate mai înaltă. S-a constatat un obiectiv pozitiv și o atitudine mai rațională a bolnavilor față de tratamentul specific.

Tratamentul acordat a contribuit la elaborarea unui sistem activ de protecție psihologică și a permis ameliorarea calității vieții. Doar calitatea vieții este o problemă nu atât materială, cât psihologică. Cauzele suferinței nu sunt atât evenimentele și neplăcerile ce vin din exterior, cât propria stare emoțională – încordarea psihică, fobiile, depresia, tulburările de somn și o serie de boli psihosomatice cauza cărora e factorul „psihologic”.

Bibliografie

1. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – 1983.
2. Володин Б.Ю., Петров С.С., Куликов Е.П., Савин А.И., Володина Л.Н., Новиков В.В. Внутренняя картина болезни и особенности психотерапевтической коррекции у больных раком молочной железы и тела матки. Российский Онкологический Журнал, №1, 2006.
3. Гарбузов В.И. Практическая психотерапия. – СПб, 1994.
4. Royak-Scbaler R. Psychological processes in breast cancer. A review of celected research//Psychosoc. Oncol. – 1991 – 9 – №4, p.71-89.
5. Holland J.S. (Ed) Psycho-oncology. New-York, Oxford University Press, 1998, p.3-15.

IN MEMORIAM

IN MEMORIAM ACADEMICIAN VASILE ANESTIADI



La vârsta de 86 de ani a plecat din viață academicianul Vasile Anestiadi, patriarhul medicinei, savant de talie mondială, personalitate publică, promotor al valorilor culturale autohtone și internaționale.

Vasile Anestiadi(s), fiul lui Christoforos – descendent din elinii Bosforului și Athenei, s-a născut la 4 mai 1928 la Sărătenii Vechi, Orhei. Pe parcursul anilor, grație calităților native și muncii asidue, a devenit specialist în morfologie, patologie, patobiologie, angiologie, biogerontologie, a cucerit treaptă cu treaptă gradele de doctor (1955) și doctor habilitat în medicină (1963), titlul științifico-didactic de profesor universitar (1964), ulterior titlurile științifice de membru corespondent și membru titular al Academiei de Științe a Moldovei, fiind evaluat și recomandat de secțiile de profil ale Academiei de Științe din URSS în 1965 și 1972.

A absolvit cu mențiune Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (1951), doctorantura (1954) și stagiul World Health Organisation – Modern Methodology for Teachers of Medicine (1978, London).

Din 1955 își leagă destinul de Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde evoluează în ascensiune de la asistent (1961 – 1963) până la rector (1963 – 1986) și președinte al Consiliului rectorilor din Republica Moldova. Datorită activității organizatorice perseverente desfășurate de V. Anestiadi Institutul de Medicină, în prezent Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, devine una din cele mai prestigioase centre medicale moderne din fosta Uniune Sovietică.

La recomandarea celebrului savant elino-american Paris Constantinides, fondează în cadrul Academiei de Științe a Republicii Moldova Laboratorul de Patobiologie (1986), ulterior Centrul Științific de Patobiologie

și Patologie, unde a activat până la ultima minută în funcția de director. Concomitent a fost membru al Prezidiului AȘM (1990-1995), președinte al Consiliului pentru Etică în Cercetare al AȘM (2006).

Cercetările fundamentale, efectuate de savantul Vasile Anestiadi s-au încununat cu elaborarea teoriei aterosclerozei incipiente. Introducerea noțiunilor fundamentale noi, precum *Injury*, *Preatherosclerosis*, *Pathomorphosis*, *Immunoinflammation*, *Synergism*, depistarea fazelor precoce ale aterosclerozei constituie o descoperire fundamentală, de impact, o reorientare științifică de perspectivă.

Prezidiul Academiei de Științe Medicale a Federației Ruse, prin hotărârea nr. 72 din 28.03.2007, a apreciat proiectul strategic mondial “Ecopathomorphosis of Atherosclerosis, Pathobiology and Aging” (1990-2015), realizat de profesorul Vasile Anestiadi drept cea mai bună contribuție în imunomorfologia aterosclerozei.

Volumul „Pathomorphosis of Atherosclerosis” a fost înregistrat de ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΑΘΗΝΩΝ la 31.10.2008 ca piesă de patrimoniu nr. 1321174, iar ecobioremediul FP – EA, recent obținut, care inhibă ateroscleroza, reduce riscul cardiovascular, se încadrează optimal în imperativul mondial W-17 Novel Anti-Atherosclerosis treatment strategies. Altă lucrare monografică “Aterogeneza aspecte patobiologice” a fost apreciată de Prezidiul Academiei Medicale Ruse cu premiul academicianului A.I. Strukov ca cea mai valoroasă lucrare în acest domeniu.

Rezultatele investigațiilor sunt expuse în circa 700 de publicații: reviste de profil, surse de circuit internațional; diverse monografii: Атеросклероз артерий (1976), Атеросклероз и эластика артерий (1970), Энзимы артерий и атеросклероз (1973), Морфо-

генез атеросклероза (1982), Ультраструктурные основы атеросклероза артерий (1983), Поврежденный кардиомиоцит (1991), Начинаясь атеросклероз (1991), Атерогенез и иммунное воспаление (1997), Атерогенез (аспекты патобиологии) (2001), Atherosclerosis and Diabetes (2006), Pathomorphosis of Atherosclerosis (2008), Atherosclerosis and Aging (2013).

În calitate de raportor, coordonator, membru al comitetelor organizatorice, președinte, copreședinte, academicianul Vasile Anestiadi a reprezentat cu demnitate Republica Moldova la foruri științifice europene și mondiale la Moscova, Sankt Petersburg, Tokyo, Kiev, Valencia, Washington, Helsingor, Nice, Berlin, Roma, București, Praga, Paris, Istanbul, Lisboa, Montreal, Atena, Florența etc.

Ca savant recunoscut mondial devine exponent al International Academy of Pathology (Paris, 1980); membru de onoare al Asociației de Gerontologie și Geriatrie din România (1998); Senior Societas Pathologorum Europae (Berlin, 2001); membru al International Union of Angiology (Tokyo, 2001); membru de onoare al Academiei de Științe Medicale din România (2002); membru al Consiliului Științific al Societății de Gerontologie și Geriatrie din Euro-Asia (Moscova, 2005); membru al European Society of Pathology (Paris, 2005); membru Editorial board of Romanian Journal of Morphology and Embryology (2005) și Архив патологии (Moscova, 2012).

Activează, de asemenea, în rol de Președinte al Consiliului Societății Medicale din Republica Moldova, al Societăților: Știință (mun. Chișinău), de Patologie, Cardiologie, Gerontologie; Membru al Colegiului Ministerului Sănătății; Vicepreședinte al societății Irlanda-URSS; membru al Prezidiului Academiei de Științe a Moldovei.

În funcția de rector al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, în decurs de aproape un sfert de secol, a organizat instruirea a circa 20000 de medici generaliști, pediatri, igienişti, stomatologi, farmacişti etc., care s-au afirmat ca excelenți profesioniști, ducând faima Alma Mater peste hotare.

Vasile Anestiadi a format o vastă pleiadă de savanți și profesioniști în biomedicină. Discipolii săi au devenit profesori, titulari de catedre, conducători de laboratoare și instituții fundamentale.

Ca președinte al Consiliului rectorilor Universităților din Republica Moldova (1977-1986), profesorul Vasile Anestiadi a implementat metodologia didacticii universitare moderne, a argumentat organizarea și construcția sanatoriilor și preventoriilor pentru studenți, a centrelor-model de odihnă și sport pentru studenți și profesori, a cluburilor de estetică etc.

În calitate de deputat și președinte al Comisiei

pentru ocrotirea sănătății, cultura fizică și asistență socială a Sovietului Suprem al RSSM, a contribuit substanțial la dezvoltarea Medicinii, Științei și Educației în republică, a pledat și a oficializat fondarea Institutului de Cardiologie la 20.10.1985.

În perioada exercitării obligațiilor de membru al Executivului municipiului Chișinău a solicitat și obținut 105 hectare de teren, unde a fost construit un campus al Universității de Medicină cu centre, institute, clinici și infrastructura adecvată.

În cele mai vitrege timpuri, a salvat de la devastare biserica „Sf. Nicolae” din Chișinău și de la o totală ruinare și dispariție legendara Mănăstire a lui Mihalcea Hâncu. Prin hotărârea CC al RSSM de la 11.07.1978, la inițiativa și insistența rectorului Vasile Anestiadi mănăstirea a fost trecută sub patronajul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Timp de opt ani, colectivitatea studențească a muncit cu abnegație și a reînviat sfântul lăcaș.

Pentru merite deosebite și contribuție remarcabilă la dezvoltarea științei medicinale, învățământului superior medical și farmaceutic, precum și asigurarea sistemului național de sănătate cu cadre medicale și farmaceutice de înaltă competență, domnului Vasile Anestiadi i s-a acordat ordinul Drapelul Roșu de Muncă (1961, 1976); Insigna de Onoare (1971); Premiul de Stat (1977); ordinul Prietenia popoarelor (1981); Gloria Muncii (1996); Ordinul Republicii (2005); medalia S.I.Vavilov (1976); medalia 50 de ani de la Victorie (Ierusalim, 1999); Golden Fortune of International Academic Rating of popularity; medalia Dimitrie Cantemir (2003); 60 de ani ai AȘM (2006); Георгиевская медаль. Честь. Слава. Труд. IV степень № 420 (2003, Kiev); Rector de Onoare al Alma Mater (2008); Cetățean de Onoare al Baștinei (2011).

Și una din multele virtuți caracteristice ale academicianului Anestiadi a fost aspirația sa privind supraviețuirea spiritului poporului prin competență, știință, fertilitate sufletească. Spectrul atât de larg al activității sale se combina perfect cu o poziție socială principală de adevărat patriot al neamului nostru, cu dragostea de cultură, limba și istoria plaiului natal, tendința de a altoi neîncetat această dragoste generației tinere.

Dumnezeu să-l odihnească în pace. Iar noi să-i cinstim memoria.

Ababii Ion, rector al Universității de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, academician al AȘM;

Groppa Stanislav, academician coordonator al Secției Științe Medicale a AȘM, academician al AȘM.

Eremia Zota, membru corespondent al AȘM profesor universitar.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” este o ediţie ştiinţifică periodică, în care sunt publicate articole ştiinţifice de valoare fundamentală şi aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din ţară şi de peste hotare, informaţii despre cele mai recente noutăţi în ştiinţa şi practica medicală, invenţii şi brevete obţinute, teze susţinute pentru titlul de doctor şi de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărţi şi reviste, referate din literatura de specialitate, corespondenţe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacţia revistei „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” vor include: varianta dactilografată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură faţă a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituţiei în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ştampila rotundă) şi două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoţite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacţia revistei pe adresa: MD-2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicaţii medicale.
5. Una şi aceeaşi 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 conţinutul lucrării;
 - b) numele şi prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale şi ştiinţifice, denumirea instituţiei unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale şi metode, rezultate, discuţii şi concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză şi rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referinţele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele şi iniţiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internaţională), anul apariţiei, 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 depăşi 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 şi 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 rezoluţie de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerinţelor menţionate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacţia nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACŢIE

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, предложении, 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 A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. 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 ½ A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țibîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciochină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Ion Moldovanu**, profesor universitar, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Oleg Barbă**, director

14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

15. Centrul Health Forever International.

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – **Mihai Ciocanu**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 18.12.2014
Format 60x84/8
Coli de tipar 48,0
Tiraj 140 ex.
Comanda nr. 56

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8