

Editorial Board

Boris Topor, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Editor-in-Chief

Ion Ababii, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Gheorghe Ghidirim, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Andrei Usatii, MD, PhD (Chisinau, Moldova)

Anatol Calistru, MD, PhD, Associate Professor (Chisinau, Moldova)
Managing Editor

Editorial Advisory Board

Yuriy T. Akhtemiychuk, MD, PhD, Professor (Chernivtsi, Ukraine)

Ion Bahnarel, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Alin Bour, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Olga Cernetchi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Gheorghe Ciobanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Valentin Friptu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Susan Galandiuk, MD, PhD, Professor (Louisville, KY, USA)

Mihai Gavriluc, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Victor Ghicavai, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Nicolae Gladun, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Stanislav Groppa, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Aurel Grosu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eva Gudumac, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Eugen Gutu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Iwata Hisashi, MD, PhD, Professor Emeritus (Nagoya, Japan)

Raymund E. Horch, MD, PhD, Professor (Munich, Germany)

Vladimir Hotineanu, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Sawa Kostin, MD, PhD, Professor (Bad Nauheim, Germany)

Vitalie Lisnic, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Lupan, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Sergiu Matcovschi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Moldovanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Petru Moroz, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatol Nacu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatoliy V. Nikolaev, M D, PhD, Professor, Academician (Moscow, Russia)

Hiram Polk, MD, PhD, Professor Emeritus (Louisville, KY, USA)

Irinel Popescu, MD, PhD, Professor (Bucharest, Romania)

Mihai Popovici, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Viorel Prisacari, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

William Rhoten, MD, PhD, Professor (Huntington, WV, USA)

Valeriu Rudic, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Sergio Serano, M D, PhD, Professor (Milan, Italy)

Larisa Spinei, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eugen Tarcoveanu, MD, PhD, Professor (Iasi, Romania)

Gheorghe Tabarna, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Valeriy N. Zaporozhan, MD, PhD, Professor, Academician (Odessa, Ukraine)

Emeritus Members of the Editorial Advisory Board

Ion Corcimaru, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Constantin Etco, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Filip Gornea, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Valentin Gudumac, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Marin, MD, PhD, Professor Emeritus (Chisinau, Moldova)

Nicolae Opopol, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Ieremia Zota, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Editorial Staff

Valentina Bureatinschaia	Editorial assistant
Ludmila Covalschi	Romanian copy editor
Svetlana Grabazei	English and Russian copy editor
Natalie Schwab	English copy editor
Anton Breunig	English copy editor

Curierul medical

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Ministry of Health of the Republic of Moldova
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

Ministerul Sănătății
al Republicii Moldova.
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”



Министерство здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный Университет Медицины и
Фармации им. Н.А. Тестемитану

Vol. 56, No. 2
April 2013

The Journal “Curierul Medical”

The journal is founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958 as a peer-reviewed periodical scientific edition designed for specialists in the areas of medicine, pharmaceuticals and dentistry. The publisher of the journal is the Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy. The journal is accredited by the National Council for Accreditation and Attestation.

The journal publishes official papers, scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondence.

The journal welcomes articles in Romanian, Russian and English with abstracts in English and Russian.

Revista “Curierul medical”

Revista este fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958 ca o ediție periodică științifico-practică recenzată, destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei, farmaceuticii și stomatologiei. Editor al revistei este Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu». Revista este acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare.

Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii.

Revista publică articole în limba engleză, română și rusă cu rezumate în limba engleză și rusă.

Журнал “Curierul medical”

Журнал учрежден Министерством здравоохранения Республики Молдова в 1958 году как рецензируемое периодическое научно-практическое издание для специалистов всех медицинских профилей, фармацевтов и стоматологов. Издателем журнала является Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану. Журнал аккредитован Высшей Аттестационной Комиссией республики Молдова.

В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи, наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии и корреспонденция.

В журнале публикуются статьи на английском, румынском и русском языках с рефератами на английском и русском языках.

Address of Editorial Office

Bd. Stefan cel Mare, 192, Chisinau, MD-2004
Republica Moldova
Phone: (+37322) 244751, (+37322) 205209
Fax: (+38322) 295384

www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org, secretary@curierulmedical.org
www.usmf.md curiermed@usmf.md
Index for subscription – 32130. Issued bimonthly



Printing House “Tipografia Sirius”
Str. A. Lapusneanu, 2, Chisinau, MD-2004
Republica Moldova
www.sirius.md

GUIDE FOR AUTHORS

The articles are accepted for publication in Romanian, English or Russian. All articles are double-blind peer reviewed by 2 independent experts.

The articles must be sent electronically with a cover letter written to Editor-in-Chief, Boris Topor, MD, PhD, Professor, from the author who is responsible for the correspondence. The letter should contain a statement saying that the manuscript has been seen and approved by all the authors and that the article has not been previously published.

The articles from the countries outside of the Republic of Moldova are published at the price of 40 € per page (2-3 pages of the manuscript sent by the author) including tables and figures. If revisions are necessary an additional fee will be charged, 10-50 € depending on the number of the corrections.

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing research involving animal or human subjects should state in the cover letter that the rules of work with animals have been respected and the official consent has been obtained from the patients, and that it has been approved by the designated board of the institution involved. The potential conflict of interests should be acknowledged by all the authors and editorial reviewers. If such a conflict is recognized the reviewer will be excluded from the review process and another reviewer will be assigned.

All papers must be executed in the following manner:

1. Manuscripts should be typed in the format A4, 1.5-spaced, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. The title page should include the first and last names of all the authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper has arrived, phone number and e-mail address.

3. The abstracts should be written on the title page in English and Russian and be no more than 200-250 words. They should end with 3 to 6 key words.

4. The text of clinical or experimental articles (less than 16 pages long) should consist of an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 40 References. However, **review articles** must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. Tables and figures must be typed, numbered consecutively with explanatory text. The figures that have to show a comparison or emphasize details will be published in colour. If coloured figures are necessary, the author must pay an additional fee of 95 € per page (1-6 figures on a page).

6. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in [square brackets] at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in the International Committee of Medical Journal Editors uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.

GHID PENTRU AUTORI

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Articolele de peste hotarele Republicii Moldova sunt publicate la prețul de 40 € pagină (2-3 pagini de manuscris, inclusiv tabelele și imaginile). Pentru redactare este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Articolele se imprimă în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5, cu câmpurile de 2 cm.

2. Foaia de titlu conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. Rezumatele în limba engleză și rusă (200-250 cuvinte) se prezintă consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat să fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. **Articolele de sinteză** nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

4. Tabelele și figurile trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 95 €, 1-6 figuri pe pagină.

5. Referințele, în conformitate cu cerințele International Committee of Medical Journal Editors, se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-l în paranteze pătrate.

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: на английском, румынском или русском языке. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статью подают на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи, и она нигде ранее не публиковалась.

Статьи из-за пределов Республики Молдова публикуются по цене 40 € за страницу в журнале, что соответствует 2-3 страницам рукописи, включая таблицы и рисунки. В случае необходимости редактирования статьи, взимается дополнительная плата в зависимости от объёма корректуры – от 10 до 50 €.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, следует в сопроводительном письме указать, что соблюдались правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассматривания статьи, и назначается иной эксперт.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Статья печатают в формате A4, с интервалом 1,5, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. Титульный лист включает имя и фамилию, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого исходит работа, номер телефона, электронный адрес.

3. Рефераты (200-250 слов) на английском и русском языках печатают на титульном листе. В конце рефератов приводятся ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен кратко отразить цель исследования (если это не понятно из названия), методологию выполнения, полученные результаты и заключение. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т. е. "Исследованием установлено", а не "В этом исследовании было установлено".

4. Текст статьи клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию. **Обзорная статья** может быть до 25 страниц и включать не более 100 литературных ссылок.

5. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются цветными. Цветные рисунки оплачивают авторы – 95 € от 1 до 6 рисунков на странице.

6. Список литературы печатают в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с единичными требованиями Международного комитета издателей медицинских журналов, предьявляемыми к медико-биологическим статьям. Ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу: А-А, Б-В, В-В, Г-Г, Д-Д, Е-Е, Ё-Е, Ж-Ж, З-З, И-И, Й-Й, К-К, Л-Л, М-М, Н-Н, О-О, П-П, Р-Р, С-С, Т-Т, У-У, Ф-Ф, Х-Х, Ц-Ц, Ч-Ч, Ш-Ш, Щ-Щ, Ы-Ы, Э-Э, Ю-Ю, Я-Я; Ъ и Ы опускают. Сразу же за транслитерацией в квадратных скобках дают перевод названия статьи на английском языке. Например, Ivaniv IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsia organov i tkanei [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office • Adresa redacției • Адрес редакции

Bd. Ștefan cel Mare, 192, MD-2004, Chisinau, Republica Moldova

Telefon: (+37322) 244751, Fax: (+37322) 295384

www.curierulmedical.org editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

www.usmf.md curiermed@usmf.md

REVIEW ARTICLES

I. V. Feldblyum, V. I. Sergevnin, N. I. Markovich, U. A. Zaharova 4
Epidemiologic surveillance control issues and optimization methods of nosocomial purulent-septic infections of newborns and women in labor

A. Belii 7
Is the fast-track-surgery a universal solution for perioperative medicine?

V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin A. Rusu, L. Grib 18
The "paramedic" profession – present international and national opportunities

S. Cojocari..... 23
The role of some adipokines as a marker in the early diagnostics of the arterial hypertension in overweight and obese children

M. O. Myronenko, T. V. Myronenko..... 27
Diabetic encephalopathy

B. M. Pukhlyk, S. M. Pukhlyk, Y. V. Korytskaya, O. K. Yakovenko, B. Ya. Buleza, N. A. Urevich 34
Allergology in Ukraine

RESEARCH STUDIES

T. Holban, I. Bistrichi, C. Spinu, A. Nagits 37
The clinical evolution and dynamics of laboratory indices in HIV/AIDS infected patients who are treated with first-line antiretroviral therapy

Iu. Bazeliuc 41
The identification of the optimal method of general anaesthesia based on the multifactorial analysis of hemodynamic parameters in the surgery of herniated intervertebral disc

N. E. Kovalchuk..... 51
The morphofunctional changes of hemomicrocirculatory bed of small intestine of rats after modeling the acute obstruction

L. Sidorenko, V. Vovc, A. Ganenco, I. Moldovanu 56
Changes in heart rate variability and respiratory patterns influenced by evoked psychoemotional states

L. S. Shvets..... 62
The dynamics of changes in morphometric indices of nephrons in white rats and white mice under the influence of the man-made pollutants

O. A. Loskutov 68
The effect of sevoflurane and propofol on postoperative dynamics of myocardial fraction of creatine phosphokinase in patients operated for coronary artery bypass surgery

M. Yu. Bessarab..... 71
The influence of interferon therapy on the indices of immune response in patients with parainfluenza

V. M. Dudnik, I. V. Vyzhga 75
The estimation of the indices of the inflammatory and immune response in children with juvenile rheumatoid arthritis

V. I. Kornienko, B. A. Samura, N. I. Romanenko 78
The dependence of antihypoxic activity on the chemical structure in a series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl)-8-piperazine ammonium salts

BOOK REVIEW

Ion Tibirna. Monografia "Colita ulceroasa". Autor: Svetlana Turcan 81

ANNIVERSARIES

Valentin Topală la 70 de ani 83

Dumitru Tintiuc la 70 de ani 84

REVIEW ARTICLES

Epidemiologic surveillance control issues and optimization methods of nosocomial purulent-septic infections of newborns and women in labor

I. V. Feldblyum, *V. I. Sergevnin, N. I. Markovich, U. A. Zaharova

Department of Epidemiology, E. A. Vagner State Medical Academy of Perm, Russia

*Corresponding author: victor-sergevnin@mail.ru. Manuscript received November 24, 2012; accepted April 02, 2013

Abstract

The problems of nosocomial purulent-septic infections (NPSI) in newborns and women in labour still appear to be actual for public health care system because of NPSI wide distribution and their social and economic affection. The undertaken studies have revealed that true NPSI morbidity of the newborns and women in labor exceeds the data in official documents by 10 times. During continuous microbiological screening of the material taken from patients and from hospital environmental objects it has been established that the epidemic NPSI niduses are caused by the circulation of nosocomial strains. Extra hospital strains do not provoke infectious and inflammatory processes development in 70.4% of cases. Extra hospital strains cause individual NPSI maladies in 21.0% of cases and only in 1.9% they form the epidemic centres of two and more cases. The research shows that the INPSI agents isolated from the medical wastes after disinfection, in comparison with the microorganisms isolated before the disinfection process, are characterized by virulence and the resistance to poly-antibiotics and used disinfectant. Therefore, in the absence of patients with NPSI signs in a particular in-patient department, the identification of microorganisms' strains can be carried out by a usual bacteriological examination of disinfected hospital wastes. In conditions of medical preventive institutions and the medical insurance system NPSI damage can be economically determined by laboratory expenses, antibacterial and general health treatment expenses, plus the basic tariffs without the average examination and treatment costs.

Key words: newborns, pregnancy, purulent-septic infections, epidemiology.

Реферат

Проблемы внутрибольничных гнойно-септических инфекций (ВГСИ) у новорождённых и рожениц по-прежнему остаются актуальными для здравоохранения ввиду их широкого распространения и социально-экономической значимости. Исследования показали, что истинная заболеваемость ВГСИ у новорождённых и рожениц в 10 раз выше официально зарегистрированной. Продолжительное микробиологическое исследование материала, взятого у больных и из объектов больничной среды, показало, что эпидемические очаги ВГСИ связаны с циркуляцией внутрибольничных штаммов. Внебольничные штаммы в 70,4% случаев не вызывают развития инфекционных или воспалительных процессов. Эти штаммы вызывают отдельные заражения ВГСИ в 21% случаев и только в 1,9% случаев формируют эпидемические очаги с двумя и более числом заболевших. Исследования показывают, что возбудители, выделенные из медицинских отходов после дезинфекции, в отличие от микроорганизмов, изолированных до дезинфекции, характеризуются вирулентностью, а также полиантибиотикорезистентностью и устойчивостью к используемому дезинфектанту. Таким образом, при отсутствии в частной клинике пациентов с признаками ВГСИ идентификация микробных штаммов может быть проведена при помощи обычного бактериологического исследования дезинфицированных медицинских отходов. В условиях медицинских профилактических учреждений и системы медицинского страхования экономический ущерб от ВГСИ может быть оценён по лабораторным затратам, стоимости общего и антибактериального лечения, плюс базовые тарифы без средней стоимости обследования и лечения.

Ключевые слова: новорожденные, беременные, гнойно-септические инфекции, эпидемиология.

The problems of nosocomial purulent-septic infections (NPSI) in newborns and women in labour appear to be important for public health care system because of their wide distribution and social and economic affection. But at the same time many issues of the infections epidemiological surveillance and control are insufficiently worked out and need further improvement. The present report shows the ultimate results of the author's epidemiologic observations of NPSI cases at the medical institutions in Perm region.

The undertaken studies have revealed that the true morbidity of newborns and women in labour as a result of NPSI, according to medical documents seemed to be 10 times as much as the officially registered data [1, 2]. The unsatisfactory records of NPSI morbidity rates of newborns and women in labour were based on a low level of patient data found at the

obstetrical, neonatal and gynecological out-patient departments. It is due to the absence of standard epidemiologic practical application definitions of pneumonia cases in the newborns and urinary infections (UI) in women in labour. So, we have worked out corresponding standard epidemiologic definitions. We have concluded that pneumonia among full-term and premature newborns should be registered only in case of a lung inflammatory reaction shown in the chest X-ray and the presence of at least one of such symptoms as apnoea, rale or sputum [3]. UI in pregnant women and women in labor should be diagnosed if microorganisms are revealed in the central urine portion in the concentrations not lower than 100,000 KOE/ml or have 4000 leucocytes in the same portion.

The patients should also have not less than 3 signs: hyperthermia from 37°C and higher, microorganisms in

non-centrifuged urine, more than 10 leucocytes in the urine specimen, 30 or more leucocytes in a urethra smear, microorganisms in the urine central portion (in concentrations not less than 100 KOE/ml for enterobacteria and non-ferment bacteria, and 5000 KOE/ml for other microorganisms). The diagnosis of UI should be confirmed by a kidney ultrasonography examination; the ward doctor should also administer antimicrobial therapy [4, 5].

It has been discovered that every fourth newborn having omphalitis and conjunctivitis showed such pre-nosologic symptoms as lacrimation, edema or conjunctive hyperemia, umbilical ring edema or hyperemia and umbilical wound discharges. Besides, conditionally pathogenic microorganisms (CPM) incidence increase could precede newborns NPSI morbidity growth. We recommend registering newborns pre-nosologic NPSI types, including CPM carriers and use them for pre-epidemiological diagnostics, preventive insitutions treatment and anti-epidemiologic measures at the obstetrical departments [6].

At present the major causative PSI agents are coagulase-negative staphylococcus (CNS); they constitute more than 30%. PSI in general and PSI associated with CNS involve infants of an early neonatal period in the epidemic process, predomination of omphalitis and conjunctivitis in the clinical form structure is also characterized by seasonal morbidity increase absence. PSI contamination of first month infants usually occurs at the obstetrical and neonatal departments, though it is rarely met during home treatment [6].

One of the risk factors of the newborns NPSI is a low body weight in labour. An increased level of omphalitis in combination with a low body weight results more often in umbilical vessel catheterization [7].

The use of genetic typing causative agent method and phenotypical sign assessment results allowed us to reveal the outbreak of ventilator associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* among the newborns in resuscitation and intensive care departments. We have found out that the outbreak was caused by the catheter microbe contamination. The catheter was used for mucous suction during artificial lung ventilation procedure. It was due to the personnel's hands at the moment of connecting the catheter with the electric sucker aspiration tube [8].

It is known that an epidemic situation at the in-patient department is not provoked by all microorganisms circulating in it. Mainly the most severe clinical infectious pathology forms are caused by only those microorganisms which are adapted to hospital conditions. The long-term prospective research carried out by us in different profile hospitals showed that the increased virulence of nosocomial (hospital) strain (clone) PSI agents was their universal and obligatory characteristics. The appearance of a PSI epidemic nidus is due to this virulence [1]. The epidemiological case-control research study has been performed for the identification of the typical signs of nosocomial strains. During the research such signs of washouts microorganisms as beta-lactamase production, polyresistance to antibiotics, frequency of patients' colonization and frequency of strain allocation from the hospital envi-

ronment objects, contamination of the used disinfectant and the raw objects with the strain, resistance to applied solution of a disinfectant have been studied. A comparative assessment of these signs occurrence in the group of the strains allocated from the epidemic niduses of 5 and more cases (nosocomial strains) and strains of an extra hospital origin (isolated cases of PSI) with the subsequent sensitivity and specificity assessment of each sign allowed the revealing of special criteria on the basis of which an epidemiological standard definition for a nosocomial strain has been formulated. The existence of natural or acquired pathogenic characteristics, colonization by a strain of not less than 30% of patients at the department and its resistance to the applied solutions of the used disinfectants appeared to be the typical signs of nosocomial strains.

During continuous microbiological screening of the material taken from patients and hospital environment objects it has been established that the epidemic PSI niduses are caused by nosocomial strains [4]. The out-of-hospital strains do not result in infectious and inflammatory process development in 70.4% of cases. The out-of hospital strains have caused individual cases of PSI in 21.0%, and only in 1.9% they have formed the epidemic centres of two and more cases.

Different forms of hospital environmental microbiological monitoring comparison has revealed [9, 10] that microbiological monitoring of the samples of sanitary and indicative microorganisms – *Coliforms* and *Staphylococcus aureus* – (the first organizational form) has showed that the number of the tests containing a nosocomial strain has been $1.5 \pm 0.3\%$. It has been determined that the monitoring of the washouts on CPM (the second form of monitoring) determined that $12.5 \pm 1.0\%$ of tests were positive for nosocomial strains. The target research monitoring of washouts on nosocomial strains (the third form of monitoring) revealed the microbial contamination of the hospital environment in $34.8 \pm 2.0\%$ of cases. Three organizational forms of monitoring applied in the same medical institutions at the same time revealed various levels of a microbial contamination of environmental objects with nosocomial strains and different degrees of their epidemic risk. The correlation analysis identified a strong direct link between the indicators of PSI morbidity rate and the contamination level of hospital environment objects with the nosocomial strain identified during the third form of monitoring. The correlation factor r has been 0.98 ($p = 0.0001$). Received during the first and second organizational forms of monitoring direct dependence of PSI morbidity indicators and the findings of external environment objects research has not been revealed. The calculations have indicated that the third microbiological monitoring of the hospital environment is the most economic.

The undertaken have studies showed that the NPSI agents isolated from medical wastes tests after disinfection, in comparison with the microorganisms isolated before the disinfection process have been characterized by virulence factors and the resistance to poly-antibiotics and the used disinfectants. Therefore, in the absence of patients with PSI signs in a particular in-patient department the identification

of the strains of microorganisms can be carried out by the bacteriological examination of disinfected hospital wastes [11].

The introduction of the project "Mother and Child" at the obstetrical departments is an essential resource for high quality and efficiency of epidemiological control of PSI cases in newborns and women in labour. As a result of the project implementation at the experimental hospitals the NPSI morbidity rate of newborns and women in labor has decreased by 1.2 and 1.3 times respectively, while in the control group of hospitals the NPSI morbidity rate growth has been 1.3 times as much in newborns and the stabilization of NPSI morbidity rate among women in labor has been noted [12]. It is confirmed that rooming in with a baby in a postnatal ward is an epidemiologically effective action of the project "Mother and Child". Providing the close contact between the woman in labor and the newborn and separating them from other patients and personnel contributes to the formation of the normal micro flora of the child and results in significant NPSI decrease in newborns [13]. The increase of micro organic coincidence in form and antibiotic phenotype of microorganisms isolated from women's in labor and newborns' skin integuments with placing a baby on the mother's abdomen testifies that postpartum skin-to-skin contact of the child and woman in labour plays a very important role in the formation of the newborn's microbiocenosis [14].

In conditions of medical preventive institutions and the medical insurance system the nosocomial PSI damage should be economically determined by laboratory assessment expenses, antibacterial and general health treatment expenses, plus the basic tariffs without an average examination and treatment costs. So, on January 1, 2008, economic damage from non-general PSI cases of newborns (omphalitis, conjunctivitis, skin PSI) was on average 7510 roubles, what is equivalent to 306 US dollars or 209 euros. The economic damage from a case of puerperal postnatal endometritis was equal to 8722, what corresponds to 355 US dollars or 243 euros and the damage from a case of postpartum mastitis was 7540 roubles, what is equivalent to 307 US dollars or 210 euros [15].

References

- Zaharova YuA, Feldblyum IV. Standartnoe epidemiologicheskoe opredelenie vnutribolnichnogo shtamma (ekovara) lechebno-profilakticheskogo uchrezhdeniya [Standard epidemiological definition of nosocomial strains (ekovara) in a medical institution]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2008;6:19-23.
- Zaharova YuA, Pinyaeva NV. Standartnoe epidemiologicheskoe opredelenie infektsiy mochevyh putey u beremennyh, rozhenits i rodilnits [Standard epidemiological definition of urinary tract infections in pregnancy, labour and postpartum period]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian Academy of Military Medicine]. 2008;22(2):483-484.
- Sergevni VI, Gusmanova PS, Hohryakov RV, i dr. Standartnoe epidemiologicheskoe opredelenie sluchaya i faktory riska vnutribolnichnoy pnevmonii donoshennyh i nedonoshennyh novorozhdennyh [Standard epidemiological case definition and risk factors of nosocomial pneumonia in full-term and premature infants]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2012;2:4-8.
- Zaharova YuA, Feldblyum IV. Sravnitel'naya kharakteristika mikroflory, vydelennoy iz ochagov gnoyno-septicheskikh infektsiy s edinichnymi i mnozhestvennymi sluchayami [Comparative characteristics of microorganisms isolated from outbreaks of septic infections in single and multiple cases]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2009;5:16-21.
- Zaharova YuA, Feldblyum IV, Padrul MM. Infektsiy mochevyvodyashchih putey sredi rozhenits i rodilnits. Etiologicheskaya struktura i faktory riska rasprostraneniya [Urinary tract infections in pregnant women and women in childbirth. Etiological structure and risk sharing]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2007;2:27-31.
- Sergevni VI, Gorovits JS, Markovich NI, i dr. Vnutribolnichnye gnoyno-septicheskie infektsii novorozhdennyh i rodilnits (mikrobiologicheskie i epidemiologicheskie aspekty). [Nosocomial purulent-septic infections in newborns and puerperas (Microbiological and epidemiological aspects)]. Moskva: Meditsinskaya kniga. [Perm, Moscow: Medical Book], 2010;285.
- Sergevni VI, Redko SV, Markovich NI. Nizkaya massa tela i kateterizatsiya pupochnykh sosudov kak faktory riska gnoyno-septicheskikh infektsiy novorozhdennyh [Low body weight and umbilical vascular catheterization as risk factors for septic neonatal infections]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2007;6:23-25.
- Markovich NI, Sergevni VI, Sarmometov EV, i dr. Vspyshka sinegnoynoy infektsii sredi novorozhdennyh v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii [Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection in the newborn intensive care units]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. [Epidemiology and Vaccination]. 2010;3:5-11.
- Feldblyum IV, Zaharova YuA. Organizatsionnye i metodicheskie osnovy mikrobiologicheskogo monitoringa, napravlenno na vyyavlenie vnutribolnichnyh shtammov [Organizational and methodological basis of microbiological monitoring aimed at identifying nosocomial strains. *Dezinfektsiya. Antiseptika* [Disinfection. Antisepsis]. 2011;4(8):22-29.
- Feldblyum IV, Zaharova YuA. Vnutribolnichnye gnoyno-septicheskie infektsii v akusherskikh statsionarakh: problemy i puti resheniya [Nosocomial purulent-septic infection in obstetric hospitals: problems and solutions]. *Vestnik Permskogo nauchnogo tsentra* [Bulletin of the Perm Scientific Center]. 2010;3:34-40.
- Sergevni VI, Markovich NI, Savelova AM, i dr. Epidemiologicheskaya otsenka rezultatov sanitarno-bakteriologicheskikh issledovaniy meditsinskikh otkhodov akusherskogo i khirurgicheskogo statsionara [Epidemiological evaluation of the sanitary-bacteriological studies of medical wastes in an obstetrics and surgical hospital]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2009;6:15-21.
- Markovich NI, Sergevni VI, Korobeynikov NP. Epidemiologicheskaya otsenka vnedreniya proekta «Mat i Ditya» v rodilnykh uchrezhdeniyah [Epidemiological evaluation of the implementation of the "Mother and Child" project in the institutions of labour assistance]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika* [Epidemiology and Vaccination]. 2005;6:41-44.
- Sergevni VI, Zueva NG, Markovich NI, i dr. Rol sovместного prebyvaniya novorozhdennogo i rodilnitsy v poslerodovoy palate akusherskogo statsionara v formirovaniy kozhnogo mikrobiotsenoza i profilaktike gnoyno-septicheskikh infektsiy [The role of the rooming of the newborns and women in postpartum period in the postnatal ward of an obstetric hospital in the formation of skin microbiocenosis and prevention of septic infections]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. [Epidemiology and vaccination]. 2010;4:51-54.
- Sergevni VI, Sharipova IS, Avdeeva NS, i dr. Formirovanie kozhnogo mikrobiotsenoza novorozhdennogo kak faktor snizheniya gnoyno-septicheskoy zabolevaemosti [Formation of skin microbiotsenosis as a factor reducing neonatal purulent-septic morbidity. *Akusherstvo i ginekologiya*. [Obstetrics and Gynecology]. 2009;3:61-63.
- Markovich NI, Sergevni VI, Sharafutdinova RR, i dr. Ekonomicheskii usherb ot veduschiy vnutribolnichnyh gnoyno-septicheskikh infektsiy novorozhdennyh i rodilnits [The economic damage of the leading nosocomial purulent-septic infections in newborns and puerperas]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2010;4:26-29.

Is the fast-track-surgery a universal solution for perioperative medicine?

A. Belii

Valeriu Ghereg Department of Anesthesiology and Reanimation

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic Moldova

Corresponding author: adrian_belai@hotmail.com. Manuscript received December 19, 2012; accepted April 15, 2013

Abstract

This article presents a synthesis of the latest literature data concerning the concept of "Fast-Track Surgery" (FTS). The essence of the FTS concept and the role of the anesthesiologist in providing the fast-track methods are described. The elements of the FTS concept according to Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Guidelines (2012) are also included. FTS protocols are analyzed in terms of evidence-based medicine as well as the aspects of the patient safety. The failures of the FTS programs and proposed future aspects of the concept are also mentioned. In spite of its recent appearance the concept of FTS has proven efficient and safe. Moreover, it regulates and optimizes the activities of hospital structures and processes. Sooner or later the FTS concept will be a routine clinical practice for all surgical patients.

Key words: express postoperative rehabilitation, evidence-based medicine, ERAS protocols.

Реферат

Представлен синтез последних литературных данных, касающихся концепции «Ускоренной Послеоперационной Реабилитации» (УПР), а также роль анестезиолога в обеспечении этой цели. Даны составляющие элементы концепции согласно руководствам ERAS Guidelines (2012). Существующие протоколы УПР проанализированы с точки зрения доказательной медицины. Отмечены аспекты безопасности пациентов, задействованных в УПР, недостатки и перспективы концепции УПР. Концепция УПР появилась относительно недавно, но уже доказала свою эффективность и безопасность. Кроме того, УПР структурирует и оптимизирует деятельность отделений больницы. Рано или поздно ведение каждого хирургического пациента согласно принципам УПР станет обычной медицинской практикой.

Ключевые слова: ускоренная послеоперационная реабилитация, доказательная медицина, протоколы ERAS.

1. Esența conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată

Timpe de secole, chiar până în ultimele decenii ale sec. XX, reușita unei intervenții chirurgicale nu era privită decât prin prisma reușitei gestului tehnic. Din fericire, mentalitatea a evoluat semnificativ și, în era calității vieții și controlului cheltuielilor pentru sănătate, se dezvoltă o nouă modalitate de abordare a actului și procesului (peri)operator. Astfel, pe lângă reușita tehnică, actualmente se solicită imperativ și o recuperare postoperatorie cât mai rapidă posibil, cu o morbiditate indusă cât mai redusă și cu un nivel optim de confort al pacientului, în particular în termeni de calitate a analgeziei [1].

Soluția propusă pentru acest demers a fost conceptualizată, structurată și aplicată de echipa lui HenrickKehlet (Danemarca) cu denumirea de „reabilitare postoperatorie accelerată” (engl. „fast-tracksurgery”) [2, 3,4]. În Republica Moldova, conceptul de „fast-tracksurgery” a fost introdus într-o formă adaptată în anul 2006 de către Adrian Belâi (monografia „Reabilitarea postoperatorie accelerată: modelul aeronautic”, apreciată de însuși HenrickKehlet) [5].

Conceptul de reabilitare postoperatorie accelerată constă în asocierea diferitor tehnici medico-chirurgicale într-un program standardizat multimodal și pluridisciplinar pentru pacienții, care trebuie să beneficieze de anumite intervenții chirurgicale programate, într-o filieră de îngrijiri formalizate. Elementele-cheie ale unui program de reabilitare postoperatorie accelerată sunt prezentate în tabelul 1 [6]. Prin urmare, „fast-track”-ul presupune implementarea unei paradigme de asistență perioperatorie, care va permite scurtarea semnificativă a duratei de spitalizare și revenirea rapidă la activita-

tea cotidiană a pacientului, indiferent de vârstă sau de tipul intervenției.

2. Rolul anestezistului în asigurarea circuitelor de tip „fast-track”

Rolul anestezistului a evoluat de la specialistul care asigura anestezia și confortul pacientului intraoperatoriu, precum și calmarea durerii imediat postoperatoriu, la specialistul care integrează informația și procesele derulate perioperatoriu, și care are grijă ca pacientul cu comorbidități să fie asistat optimal preoperatoriu, intraoperatoriu și postoperatoriu [7, 8].

Premedicarea

Premedicarea se practică cu scopul anxiolizei, sedării, stabilizării hemodinamice intraoperatorii, reducerii efectelor adverse postoperatorii, ameliorării confortului și satisfacției pacienților [9]. Dintre medicamentele utilizate în cadrul premedicației, a fost demonstrat că facilitează procesul de „fast-track” midazolamul (20 μg/kg) [10], β-blocantele [11, 12] și α2-agoniștii (clonidina, dexmedetomidina) [13]. Efectele obținute sunt: reducerea necesarului de analgezice opioide postoperatoriu, a greții și vomiei postoperatorii, a pierderilor sanguine intraoperatorii [13, 14], a intensității durerii, a duratei ileusului paralic [15], a nivelurilor hormonilor de stres [16], a ischemiei miocardice [17] și a hiperglicemiei, la diabetici [18].

Menținerea normovolemiei

Tradițional, pacientul era luat la intervenția programată după o noapte de post și de privare de lichide, în scopul asigurării unui stomac gol și minimizării riscului de aspirație pulmonară. În acest caz, toți pacienții devin hipovolemici, cu toate consecințele de rigoare. Însă, numeroase studii au

Tabelul 1

Elementele unui program de reabilitare postoperatorie accelerată, date de Ghidurile de Consens și Responsabilitate Profesională în Sănătate ale ERAS (2012)

Item	Conținut	Responsabil din echipă	Grad evidență
1. Informare și consiliere până la internare	Pacienții trebuie informați atât în formă scrisă, cât și orală despre ce li se va întâmpla în timpul spitalizării, ce așteptări ar trebui să aibă și care le este rolul în procesul de recuperare.	Chirurgul, Anestezio- logul	-
2. Prepararea preoperatorie a intestinului gros	Nu este indicată pregătirea perorală a colonului în rezecția de colon (grad A). Pregătirea perorală a colonului ar putea fi indicată în caz de intervenții programate pe partea inferioară a rectului sau pentru montarea unei stome.	Asistentele medicale	A
3. Postul preoperatoriu și băuturile cu carbohidrați	Durata postului preoperatoriu ar trebui să fie de 2 ore pentru lichide și de 6 ore – pentru solide (grad A). Pacienții ar trebui să primească băuturi cu carbohidrați preoperatoriu (grad A).	Asistentele medicale	A
4. Medicația preanestezică	Nu se recomandă premedicația cu sedative cu durată lungă de acțiune, începând cu miezul nopții înainte de intervenție. Se acceptă premedicația cu remedii cu durată scurtă de acțiune pentru facilitarea inserării cateterelor peridurale (grad A).	Anestezio- logul	A
5. Profilaxia complicațiilor trombotice	În chirurgia colorectală, metodele de elecție pentru profilaxia tromboemboliei sunt administrarea subcutanată de heparină nefracționată sau de cea fracționată (grad A).	Asistentele medicale	A
6. Profilaxia antimicrobiană	În chirurgia colorectală o singură doză profilactică de antibiotic care să acopere spectrul aerob și cel anaerob de microorganisme trebuie administrată cu 1 oră înainte de intervenție (grad A).	Anestezio- logul	A
7. Protocolul anestezic standardizat	Nu se recomandă utilizarea analgezicelor opioide cu durată lungă de acțiune. Pacienții trebuie să beneficieze de analgezie peridurală toracică încă din preoperatoriu, asigurată de un anestezic local, combinat cu o doză redusă de analgezic opioid.	Anestezio- logul	A
8. Prevenirea și tratamentul GVPO	Prevenirea greții și vomiei postoperatorii trebuie efectuată dacă sunt prezenți 2 factori de risc. Tratamentul GVPO trebuie început imediat, cu terapie combinată (multimodală).	Anestezio- logul	-
9. Chirurgie laparoscopică	Se recomandă rezecția laparoscopică a colonului dacă chirurgul sau departamentul de chirurgie sunt obișnuiți cu tehnica dată și dacă rezultatele metodei laparoscopice în acest spital sunt, cel puțin, identice cu cele ale metodei deschise (grad A).	Chirurgul	A
10. Incizia chirurgicală	Pentru operația de rezecție colorectală se recomandă o incizie laparotomică mediană sau transversală de dimensiuni minimale	Chirurgul	-
11. Sonda nazo-gastrică	Nu se recomandă plasarea de rutină a sondei nazo-gastrice postoperatoriu (grad A). Sonda nazo-gastrică se va insera doar în cazul dezvoltării ileusului.	Chirurgul	A
12. Prevenirea hipotermiei intraoperatorii	Menținerea intraoperatorie a normotermiei pacientului va fi de rutină, utilizând un sistem de încălzire cu aer (grad A).	Anestezio- logul	A
13. Repleția volemică perioperatorie	Strategia restrictivă de repleție volemică în chirurgia colonului este sigură atât intraoperatoriu, cât și postoperatoriu, cu condiția că se evită hipovolemia (grad A). În chirurgia majoră a colonului, fiind comparate cu regimurile liberale (perfuzare în exces), cele normovolemice dau rezultate mai bune (grad A). Perfuzarea după obiective hemodinamice țintă (de ex., dirijată cu ajutorul monitorizării Dopplertransesofagiene) dă rezultate mai bune decât o repleție volemică nestandardizată într-un protocol (grad A) și trebuie aplicată după indicații individuale.	Anestezio- logul	A
14. Drenarea cavității peritoneale după anastomozarea colonului	Nu este indicată plasarea drenurilor după o rezecție obișnuită de colon deasupra recesus-urilor peritoneale (grad A). Ar putea fi plasate drenuri pentru < 24 de ore după o rezecție anterioară joasă.	Chirurgul	A

15. Cateterizarea vezicii urinare	Pentru chirurgia pelvică, se recomandă cateterizarea suprapubiană a vezicii urinare (grad A). Pentru chirurgia colonului sunt acceptate ambele tehnici (suprapubiană și transuretrală).	Chirurgul	A
16. Prevenirea ileusului postoperatoriu	Pentru prevenirea ileusului postoperatoriu se recomandă analgezie peridurală toracică și evitarea supraîncărcării cu lichid (grad A). Abordarea laparoscopică e preferabilă, dacă este validată la nivel local (grad A). Se pot administra postoperatoriu și doze mici de laxative (de ex., oxid de magneziu).	Multidisciplinar	A
17. Analgezia postoperatorie	Analgezia se va asigura prin administrarea de anestezice locale, combinate cu doze mici de opioizi (grad A) pe cateterul peridural toracic timp de 48 de ore în cazul chirurgiei pe colon și timp de 96 de ore – după chirurgie pelvică. Paracetamolul va fi utilizat ca element de bază (4g/24 ore) pe toată durata postoperatorie. Pentru puseurile dureroase se vor administra bolusuri suplimentare, dacă cateterul peridural este funcțional. AINS trebuie administrate după înlăturarea periduralei.	Multidisciplinar	A
18. Suportul nutritiv postoperatoriu	Pacienții trebuie încurajați să înceapă alimentarea orală după intervenție (grad A). Trebuie prescrise suplimente nutritive orale hipercalorice (aprox. câte 200 mL de 2-3 ori / zi), începând cu ziua intervenției până când alimentarea orală obișnuită nu a devenit completă. Pentru pacienții cu subnutriție, se recomandă continuarea utilizării de suplimente nutritive la domiciliu timp de mai multe săptămâni (grad A).	Asistentele medicale	A
19. Mobilizarea precoce	Pacienții trebuie îngrijiți într-un mediu care încurajează independența și mobilizarea. Se recomandă părăsirea patului pentru 2 ore în ziua intervenției și pentru 6 ore – în următoarele zile.	Asistentele medicale	-
20. Auditul	Se recomandă efectuarea sistematică a unui audit pentru compararea directă a performanțelor cu alte spitale.	Multidisciplinar	-

demonstrat că rehidratarea perorală sau intravenoasă cu 2-3 ore preoperatoriu, chiar și la pacientul obez, nu crește riscul aspirației pulmonare [19, 20]. Această constatare nu are oponenți. În schimb, alte aspecte ale hidratării perioperatorii sunt intens discutate, în mare parte, de pe poziții diametral opuse.

Patru caracteristici ale rehidratării perioperatorii sunt importante în ameliorarea rezultatelor chirurgiei:

- 1) Volumul.
- 2) Compoziția.
- 3) Obiectivele hemodinamice.
- 4) Tipul de chirurgie.

Lichidele clare dulci (apă cu glucoză, pepsi sau coca cola), administrate 2 ore preoperatoriu previn rezistența la insulină și catabolismul postoperatoriu, însă influența lor asupra unor parametri (durata de spitalizare, prevalența GVPO, senzația subiectivă de bunăstare, durata ileusului) rămân controversate [20-26]. Trei strategii de rehidratare sunt utilizate perioperatoriu, fiecare dintre ele având oponenți și adepți: (1) restrictivă, (2) liberală, (3) bazată pe obiective hemodinamice. Strategia liberală (perfuzarea unor volume mari de lichide) s-a dovedit a fi benefică în cazul colecistectomiei laparoscopice [27, 28] și chirurgiei colorectale [29] în sensul reducerii duratei de spitalizare, complicațiilor pulmonare, amețelii și somnolenței, creșterii perfuziei tisulare. Pe de altă parte, alte studii susțin că strategia liberală favorizează morbiditatea pulmonară, ileusul și acidoza metabolică hipercloremică, precum și durata de spitalizare [30-32]. În concluzie, hidratarea cu lichide dulci 2 ore preoperatoriu este o practică recomandată, iar intraoperatoriu anesteziologul trebuie să evite atât hipovolemia silențioasă, cât

și hiperhidratarea. Odată respectate aceste condiții, se contribuie semnificativ la funcționarea unui circuit „fast-track”.

Controlul strict al glicemiei

Intervenția chirurgicală poate induce hiperglicemie intraoperatoriu și/sau postoperatoriu, fapt care corelează strâns și proporțional cu complicații infecțioase, cardiovasculare, neurologice, trombotice, în special la pacienții diabetici [33-37]. Menținerea în perioperatoriu a normoglicemiei prin perfuzare de insulină a permis reducerea semnificativă a frecvenței complicațiilor menționate și a magnitudinii răspunsului postagresiv, însă a crescut frecvența episoadelor de hipoglicemie, ceea ce impune un monitoring atent al acestui parametru [38-41].

Managementul termic perioperatoriu

Temperatura centrală a corpului este o constantă, menținută de mecanismele fiziologice cu o precizie de $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$. Toate anestezicele scad pragul de frison și vasoconstricție cu $2-4^{\circ}\text{C}$, iar împreună cu mediul rece (18°C) al sălii de operații, induc rapid (≤ 60 min.) pacientul în hipotermie ($33-35^{\circ}\text{C}$) [42-45]. Până nu demult, exista convingerea că o hipotermie moderată are efecte benefice. Însă, chiar și o reducere ușoară, cu $1,5-2,0^{\circ}\text{C}$ a temperaturii centrale a corpului crește postoperatoriu de 3-5 ori mortalitatea, riscul de complicații cardiace, infecțioase, de sângerare, precum și durata de trezire și cea de spitalizare [46-49]. Menținerea normotermiei intraoperatorii prin încălzirea pacientului cu aer cald și prin perfuzarea volumelor necesare de lichid încălzit are beneficii semnificative prin reducerea morbidității postoperatorii, a intensității durerii și a incidenței greții și vomei postoperatorii [50, 51].

Analgezia locală a plăgii operatorii și în jurul drenajelor

Analgezia locală a plăgii operatorii și în jurul drenajelor este un component indispensabil al conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată, însă, din păcate, este foarte puțin utilizată [52, 53]. Efectele pozitive ale infiltrării plăgii operatorii cu anestezice locale au fost demonstrate atât pentru intervențiile de suprafață, cât și cele profunde (herniorafie, chirurgia sânelui, genunchiului, cea anorectală) [54-56]. Beneficiul acestei tehnici de analgezie constă în ameliorarea calității analgeziei postoperatorii, reducerea semnificativă a riscului de cronicizare a durerii postoperatorii și a necesarului de analgezice opioide, a frecvenței GVPO și a duratei de spitalizare, de asemenea, accelerează trezirea din anestezie, recuperarea postoperatorie și generează economii importante de resurse [56-69].

Anestezia loco-regională

Anestezia loco-regională (blocurile de nerv periferic, de plex, regională intravenoasă și cea neuraxială cu mini-doză) reprezintă un element important al „fast-track”-ului. Utilizată singură sau în combinație cu anestezia generală, anestezia loco-regională reduce incidența complicațiilor postoperatorii (pulmonare, cardiace, cerebrale, tromboembolice, ileusul etc.), accelerează trezirea, recuperarea și externarea pacientului, de asemenea, costurile de spitalizare pentru toate tipurile de intervenții studiate (herniorafie, colecistectomie, histerectomie, chirurgie cardiacă, toracică, chirurgia genunchiului, intervenții anorectale și pe colon, microchirurgicale pe membre etc.) [60-64]. Având în vedere rapiditatea recuperării, în cazul tehnicilor de anestezie loco-regională, utilizate în circuitele „fast-track”, comparativ cu cele tradiționale, se utilizează doze reduse de medicamente sau de asocieri de medicamente, care nu întârzie transferarea sau externarea pacientului – de exemplu, rahianalgezie cu fentanil, în loc de epinefrină, sau mini-doză de ropivacaină (5-10 mg) sau bupivacaină (3,5-7 mg) [65-69]. Cu toate că există diferite opinii referitoare la locul și rolul anesteziei loco-regionale în cadrul reabilitării postoperatorii accelerate, singura problemă reală este acceptarea dificilă de către corpul medical a acestei abordări, benefică atât pentru pacient, cât și pentru instituția medicală [70-72].

Anestezia generală și sedarea monitorizată

Anestezia generală și sedarea monitorizată rămân indispensabile în cadrul „fast-track”-ului, însă adevărata lor valoare și potențial se revelează doar dacă sunt utilizate în varianta tehnicilor anestezice balansate sau gestionate de calculator (de ex., tehnologiile TCI-AIVOC, *Et-Control™*, *Navigator™*), asistate de sisteme de monitorizare cu inteligență artificială (de ex., *SPI™*, *Entropy™*, *AoA – Adequacy of Anaesthesia™*) [73-76]. Tehnicile de sedare monitorizată trebuie să acompanieze întotdeauna tehnicile de anestezie loco-regională sau neuraxială. Datorită recuperării postanestezice foarte rapide, acestea permit evitarea internării pacientului în sala de trezire după intervenție și externarea rapidă [55, 59]. De asemenea, strategiile „fast-track” necesită utilizarea anestezicelor cu cinetică rapidă (desfluran, sevofluran, rocuroniu, alfentanil, remifentanil), în locul celor cu cinetică mai lentă și solubilitate

întăită de ex., izofluranul, protoxidul de azot, propofolul (în menținerea anesteziei), fentanilul [77, 78].

Analgezia perioperatorie multimodală

Analgezia perioperatorie multimodală este un element-cheie al recuperării postoperatorii accelerate [79, 80]. Însă, beneficiile clinice ale analgeziei multimodale rămân, deocamdată, controversate [81]. Controversele sunt generate de lipsa unui consens în definirea analgeziei multimodale [82]. Cu toate că sunt numeroase, majoritatea studiilor, care au vizat analgezia multimodală, fie au avut o putere joasă, fie raportarea efectelor adverse și eșecurilor a fost insuficientă, fie meta-analizele au centralizat necorespunzător datele sau au raportat parametri neadaptati [83, 84, 85]. Totuși, noile meta-analize au confirmat eficiența și rolul pozitiv al analgeziei multimodale. Focalizarea contemporană în tratamentul durerii postoperatorii este făcută asupra reducerii consumului de analgezice opioide, complicațiilor postoperatorii, confortului și satisfacției pacienților [85, 86, 87].

Analgezia postoperatorie cu morfină, paracetamolul și AINS este avantajoasă, însă insuficientă pentru a face față tuturor cerințelor contemporane de calitate și securitate în medicina perioperatorie și managementul durerii [88]. În schimb, adăugarea unor adjuvanți la tehnica anestezică și analgezică de bază (dexametazon, gabapentină, adenozină, magneziu, pregabalina, dexmedetomidină, clonidină, esmolol, ketamină) aduce beneficii suplimentare în controlul stabilității hemodinamice intra-anestezice, frecvenței GVPO, retenției urinare, pruritului, depresiei respiratorii și durerii postoperatorii [57, 88-90]. Dezvoltarea formelor medicamentoase cu eliberare lentă (suspensii, liposomi, microsfele) și a tehnicilor de administrare continuă a medicamentelor (pompele elastomere, iontoforeza sau microdifuzia) dau o nouă dimensiune analgeziei multimodale. Acestea permit menținerea sau continuarea analgeziei la domiciliu, după externarea pacientului, iar faptul dat crește popularitatea strategiilor *fast-track* și chirurgiei ambulatorii [91-95].

Greața și voma postoperatorie

În pofida utilizării profilactice a antiemetice, incidența GVPO rămâne foarte înaltă, de până la 30% [96]. Principali factori de risc sunt genul feminin, antecedentele de rău de mare sau de automobil, anestezicele inhalatorii, dozele mari de analgezice opioide, utilizate intra-anestezic sau postoperatoriu [97, 98]. Și în cazul GVPO au fost propuse strategii multimodale de profilaxie: bi- sau chiar tri-terapia cu antiemetice (ondansetron, granisetron, dexametazon), preferențierea anesteziei loco-regionale sau neuraxiale, utilizarea propofolului, α_2 -agoniștilor și β -blocantelor, utilizarea analgezicelor nonopioide, repleția volemică adecvată, tehnici neconvenționale (acupunctură, acupresură, TENS) [99-101].

Ileusul postoperatoriu și constipația

Ileusul postoperatoriu și constipația cauzează disconfort pacientului și întârzie alimentarea orală, convalescența și externarea [102]. Foarte puține remedii terapeutice (neostigmina, eritromicina, guma de mestecat, băuturile dulci etc.) reduc de unele singure ileusul, de aceea combaterea lui necesită acțiuni concertate. Cea mai bună soluție este anal-

gezia peridurală toracică continuă, asociată cu alimentarea orală și mobilizarea precoce a pacientului. De asemenea, se recomandă evitarea expres a plasării de rutină a sondei nazogastrice, care are un beneficiu terapeutic îndoielnic (NNT = 20). Chirurgia miniinvazivă, analgezia multimodală, precum și profilaxia GVPO contribuie la reducerea duratei ileusului [102-104]. În prezent, se evaluează capacitatea antagoniștilor μ -opioizi periferici (alvimopanul, metilnaltrexona) în reducerea constipației și ileusului postoperatoriu [105, 106].

Nutriția și suplimentele nutritive

Obiectivele nutriției pacientului chirurgical sunt accelerarea cicatrizării plăgii, creșterea rezistenței antiinfecțioase a organismului, prevenirea pierderii proteinelor structurale și celor funcționale [107]. Este strict recomandată alimentarea enterală normocalorică cât mai precoce, care are avantaje nete față de alimentarea parenterală, alimentarea enterală întârziată sau nutriția hipercalorică. Alimentarea parenterală trebuie limitată doar dacă cea enterală este imposibilă [108-110]. Analgezia peridurală, mai puțin analgezia sistemică balansată, permit reducerea duratei ileusului și pierderilor catabolice, evită hiperglicemia și rezistența insulinică [111-113].

3. Reabilitarea postoperatorie accelerată prin prisma medicinei bazate pe dovezi

Începând cu anul 1997, de când a fost „lansat” oficial termenul de „fast-track” (reabilitare postoperatorie accelerată), s-au acumulat numeroase publicații care descriu performanțele conceptului dat. Cele mai multe sunt făcute în domeniul chirurgiei colorectale și celei cardiace, iar rezultatele obținute sunt grupate în câteva meta-analize, publicate recent (tab. 2) [114-118].

Fast-track-ul în ortopedie

Cele mai frecvente intervenții ortopedice, efectuate în cadrul programelor de reabilitare postoperatorie accelerată sunt protezarea articulației genunchiului și a șoldului. Husted H. *et al.* (2011) comunică în baza a 207 pacienți evaluați, o reducere cu cca 3 zile a duratei de spitalizare, mediana duratei de spitalizare postoperatorie fiind de 48 de ore.

Factorii care au împiedicat externarea încă mai rapidă au fost: GVPO, somnolența prelungită, durerea postoperatorie și aspectele organizaționale, care au consumat timp [119]. Raphael M. *et al.* (2011) a comparat 100 de pacienți, beneficiari de protezare de șold în circuit „fast-track” cu 100 de pacienți, identici din punct de vedere demografic și al statutului sănătății, tratați în circuit tradițional. Durata de spitalizare în lotul „fast-track” a fost de 47 (95CI = 41-53 ore), vs. 116 (95CI = 110-122 ore), respectiv. Astfel, a fost obținut un avantaj de 69 (95CI = 60-78) de ore. De asemenea, a fost redus și consumul postoperatoriu de morfină (7,5 mg vs. 35 mg), iar rata complicațiilor și reinternărilor în primele 30 de zile postoperatoriu a fost identică [120].

Malviya A. *et al.* (2011) au evaluat 3000 de pacienți consecutivi, care au beneficiat de protezare de șold sau de genunchi în regim tradițional și 1500 – în regim „fast-track”. În lotul de reabilitare postoperatorie accelerată, a fost constatată o reducere a mortalității postoperatorii la 30 de zile (0,1% vs. 0,5%,

$p = 0,02$) și la 90 de zile (0,2% vs. 0,8%, $p = 0,01$), iar durata medie de spitalizare a fost de 3 zile vs. 6 zile, $p \leq 0,001$, ceea ce a însemnat economisirea a 5418 zile-pat.

Alte beneficii obținute în lotul „fast-track”: reducerea necesității de hemotransfuzie (23% \rightarrow 9,8%, $p \leq 0,001$), cazurilor de infarct miocardic postoperatoriu (0,8% \rightarrow 0,5%, $p = 0,2$) și stroke (0,5% \rightarrow 0,2%, $p = 0,2$). A rămas similară rata complicațiilor tromboembolice la 60 de zile (0,8% \rightarrow 0,6%, $p = 0,5$) și cea a reinternării (4,7% vs. 4,8%, $p = 0,8$) [121].

Fast-track-ul în chirurgia vasculară

Chirurgia vasculară constă, de obicei, în intervenții de mare amploare, de risc sporit, practicate pe pacienți vârstnici, fragili și cu multiple comorbidități. Dar și în aceste condiții Tatsuishi W. *et al.* (2012) au raportat fezabilitatea programului de reabilitare postoperatorie accelerată (RPA). Astfel, 52 de pacienți, beneficiari de protezare totală de aortă abdominală în regim „fast-track” au fost comparați cu 75 de pacienți similari, conduși în mod tradițional.

Durata de spitalizare a fost de 9 ± 3 zile (lot RPA) vs. 16 ± 5 zile (lot tradițional), $p = 0,001$. Costul spitalizării unui pacient din lotul RPA a constituit 92% din cel al spitalizării unuia din lotul tradițional [122]. Mukherjee D. și Becker T. (2008) comunică rezultate impresionante ale unui protocol „fast-track”, aplicat unui lot de 56 de pacienți, beneficiari de proteză de aortă abdominală (porțiunea infrarenală). Astfel, 48 (86%) dintre pacienți au stat o singură noapte în unitatea de terapie intensivă, restul – au fost transferați direct în secția de chirurgie după 4 ore de monitorizare în sala de trezire. Durata medie de spitalizare a fost de 3,5 zile, cu extreme cuprinse între 1 și 9 zile. Complicații au făcut 16% dintre pacienți, dintre care a decedat unul singur (1,8%) din cauza lezării intraoperatorii accidentale a splinei [123].

Fast-track-ul la pacienții oncologici

Chirurgia în oncologie include o varietate mare de tipuri de intervenții de complexitate diversă, deseori invalidante. Yamada T. *et al.* (2012) au aplicat protocolul de reabilitare postoperatorie accelerată pe un lot de 91 de pacienți, beneficiari de gastrectomie totală (cancer gastric) și au comparat rezultatele cu un lot similar, de 100 de pacienți, conduși tradițional. Deoarece au trebuit să respecte protocolul național (*Japanese Diagnostic ProcedureCombination-basedPayment-System*), durata de spitalizare în ambele loturi a fost identică. În schimb, în lotul „fast-track” au fost înregistrate următoarele avantaje: reluarea alimentării orale – ziua 2 (1-6) vs. ziua 4 (2-17), $p \leq 0,01$; rezumarea ileusului postoperatoriu – ziua 2 (1-5) vs. ziua 3 (2-12), $p = 0,01$; numărul dozelor adiționale de analgezice – 3 (0-50) vs. 10 (0-43) [124].

Sebastiano P. *et al.* (2011) au evaluat impactul unui protocol de reabilitare postoperatorie accelerată la 145 de pacienți oncologici, beneficiari de intervenții pe pancreas. Rezultatele obținute: externare la ziua 10 (6-69) postoperatoriu, rata reinternării – 6,2%, rata complicațiilor – 38,6% dintre pacienți, mortalitatea intraspitalicească – 2,7%. O abordare tradițională, sugerează că durata de spitalizare la acest contingent de pacienți este de 12-17 zile, rata complicațiilor – 30%-60%, mortalitatea intraspitalicească – 5% [125]. Rezultatele sunt

Tabelul 2

Rezultatele obținute de programele de reabilitare postoperatorie accelerată, reflectate în meta-analize

Tip chirurgie (nr. pacienți)	Rezultate, comentarii	Referință
By-pass aorto-coronar, n = 2821	27 RCT, dintre acestea, 12 studii au demonstrat beneficii semnificative în lotul RPA (extubare mai rapidă, $p \leq 0,0001$) și DS redusă, comparativ cu REF. Fără diferențe în morbiditatea, mortalitatea postoperatorie și costul tratamentului.	Mastricht G., 2006 [114]
Chirurgie colorectală, n = 1021	11 RCT + 7 CCT. Fără diferențe în morbiditatea și mortalitatea postoperatorie între loturile RPA vs. REF. DS semnificativ redusă în lotul RPA (media ponderată a diferenței (-2,46) zile; 95CI = (-3,43) - (-1,48), $p \leq 0,00001$).	Gouvas N., 2009 [115]
Chirurgie colorectală, n = 313	3 RCT. DS semnificativ redusă în lotul RPA laparoscopic vs. laparotomie (media ponderată a diferenței (-2,04) zile; 95CI = (-3,50) - (-0,58), $p \leq 0,01$. Fără diferențe în reinternare (OR = 0,54; 95CI = 0,26-1,12; $p \leq 0,01$), morbiditate (OR = 0,68; 95CI = 0,42-1,10; $p = 0,11$) și mortalitate (OR = 0,33; 95CI = 0,09-1,18; $p = 0,09$).	Li M., 2012 [116]
Chirurgie colorectală, n = 452	6 RCT. Comparativ cu lotul REF, în lotul RPA: DS redusă cu 2,5 zile, 95CI = (-3,92) - (-1,11); mortalitatea la 30 de zile – înjumătățită (RR = 0,52; 95CI = 0,36-0,73); frecvența reinternărilor – identică (RR = 0,59, 95CI = 0,14-1,43).	Adamina M., 2011 [117]
Chirurgie colorectală, n = 198	4 RCT. DS lot RPA vs. REF: 5 (3-37) vs. 7 (4-43) zile, $p \leq 0,001$; mortalitatea – similară (RR = 0,53; 95CI = 0,12-2,38; $p = 0,40$), idem – rata complicațiilor (RR = 0,61; 95CI = 0,42-0,88; $p = 0,95$) și reinternarea (RR = 0,67; 95CI = 0,20-2,19; $p = 0,27$).	Eskicioglu C., 2009 [118]

Legendă: DS – durată de spitalizare; RPA – reabilitare postoperatorie accelerată; REF – de referință, tradițional; RCT – studiu prospectiv randomizat; CCT – studiu prospectiv consecutiv nerandomizat; OR – rația Odds; RR – riscul relativ; 95CI – interval de încredere de 95%.

similare cu cele raportate de Berberat P. *et al* (2007) [126] și Balzano G. *et al*. (2008) [127], care au practicat intervenții pe pancreas în regim „fast-track”.

Fast-track-ul în chirurgia toracică

Fast-track-ul în chirurgia toracică nu este raportat frecvent în literatura de specialitate. Cao S. *et al*. (2012) au studiat performanțele unui circuit „fast-track” pe un lot de 57 de pacienți beneficiari de esofagectomie (cancer esofagian), comparativ cu un lot similar ($n = 57$), gestionați tradițional. Durata de spitalizare a fost semnificativ redusă la lotul „fast-track” (7,7 zile vs. 14,8 zile, $p \leq 0,01$); idem – rata complicațiilor la 30 de zile postoperatoriu (29,1% vs. 47,4%, $p \leq 0,05$); 83% dintre pacienții lotului cu reabilitare accelerată s-au declarat satisfăcuți de calitatea analgeziei vs. 54,4% ($p \leq 0,0001$) – în lotul tradițional [128]. O echipă franceză (Das-Neves-Pereira J. *et al*., 2009) raportează rezultate spectaculoase în urma aplicării unui protocol de reabilitare postoperatorie accelerată pe un lot de 109 pacienți consecutivi, beneficiari de lobectomie pulmonară (cancer pulmonar). Au fost extubați pe masa de operații 107 (98%) dintre pacienți, s-au alimentat pe cale orală în prima oră postoperatoriu – 101 (93%) dintre pacienți (ceilalți 6 pacienți erau sedați din cauza efectelor reziduale ale benzodiazepinelor), iar 107 (98%) dintre pacienți au fost în stare să meargă imediat după trezirea completă din anestezie. Ceilalți 2 pacienți nu au fost în stare să meargă din cauza durerii (malpoziție de cateter peridural, soldat cu eșec de analgezie). 99 (91%) dintre pacienți au fost externati în ziua următoare intervenției [129].

Fast-track-ul la pacienții vârstnici

La ora actuală, există doar 3 studii care abordează țintit aplicarea programelor de reabilitare postoperatorie accelerată la vârstnici (≥ 80 ani) [130-132]. Day A. (2012) relatează despre 35 de pacienți de peste 80 de ani, care au beneficiat de un program „fast-track” (rezeție colorectală). Cu toate că au avut mai multe comorbidități decât pacienții sub 80 de ani, mediana timpului de externare a fost identică (2,8 vs. 2,6 zile), rata reinternărilor și complicațiilor fiind similară [130]. Delirul postoperatoriu, mult mai des întâlnit la vârstnici, este un factor de risc care întârzie convalescența [132]. Concluzia autorilor a fost că și vârstnicii trebuie să beneficieze de programe de reabilitare accelerată.

Fast-track-ul în pediatrie

Aplicarea principiilor de reabilitare postoperatorie accelerată în pediatrie a început abia recent, cu mare prudență. Reismann M. *et al*. (2009) relatează despre 155 de copii mici de 4 ani, dintr-o cohortă de 436, care au beneficiat de un program „fast-track”. Durata de spitalizare în lotul „fast-track” a fost de $4,6 \pm 2,9$ zile, vs. $9,7 \pm 3,8$ zile, $p < 0,01$, rata reinternării – 3% (pentru complicații minore). Peste 2 săptămâni postoperatoriu, 95% dintre pacienții și părinții chestionați au apreciat drept „excelentă” asistența medicală de tip „fast-track” [133].

4. Siguranța pacientului și eșecurile programelor de „fast-track”

Cu toate că protocoalele de reabilitare postoperatorie accelerată sunt considerate aproape unanim eficiente, sigure și

economisitoare de resurse, într-un procent destul de mic ele suferă eșec din varia cauze. Eșecul programelor „fast-track” a fost obiectivul mai multor studii, însă, în majoritate absolută, acestea au avut în vizor chirurgia cardiacă.

Astfel, Haanschoten M. *et al.*, (2012) au studiat retrospectiv rezultatele tratamentului unui lot de 5367 de pacienți, beneficiari de chirurgie cardiacă, dintre care 45,2% – în regim „fast-track”. Mortalitatea postoperatorie a fost de 0,4%; 85,1% dintre pacienți au fost transferați în secția de chirurgie în ziua intervenției, 0,5% dintre pacienți au fost transferați pentru 12 ore în UTI, 0,1% – transferați în UTI pentru 24 de ore, iar 0,6% dintre pacienți au rămas internați în UTI pentru o săptămână și mai mult. Drept cauze de eșec al protocolului „fast-track” au fost identificate: vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, insuficiența renală, FEVS < 35% [134]. Cauze de eșec similare (+ reintervenția, genul feminin și intervenția de urgență) ale protoacoalelor „fast-track” au raportat și Ettema R. *et al.* (2010) [135].

La octogenari, „fast-track”-ul a suferit eșec în 62,7% din cazuri, motivul fiind insuficiența cardiacă congestivă, infecția, insuficiența renală, stroke-ul și fibrilația atrială. Vârsta înaintată nu a fost considerată drept factor de risc independent, deoarece octogenarii care nu au avut factorii de risc menționați, au finalizat cu succes protocolul de reabilitare postoperatorie accelerată [136]. Dimpotrivă, studiul lui Paone G. *et al.* (1998) afirmă că vârsta înaintată nu reprezintă o barieră pentru eficiența recuperării postoperatorii [137].

Thoraman F. *et al.* (2010) au studiat cauzele de reinternare în UTI după chirurgia cardiacă „fast-track”. Din 4270 de pacienți operați (*by-pass* aorto-coronar – 3754; intervenții izolate pe aparatul valvular – 353; intervenții combinate – 163), au fost reinternați în UTI 98 (2,2%) dintre pacienți (faptul fiind considerat drept un eșec al protocolului de reabilitare postoperatorie accelerată). Analiza multivariată a identificat următorii factori de risc independenți pentru reinternarea în UTI: vârsta > 65 de ani (OR = 2,9; 95CI = 1,5-5,4, p = 0,001), afecțiune arterială periferică (OR = 2,7; 95CI = 1,2-6,1, p = 0,06), sângerare din dren > 500 mL (OR = 2,5; 95CI = 1,2-5,1; p = 0,009), insuficiența cardiacă congestivă (OR = 3,9; 95CI = 1,3-11,7, p = 0,01) [138].

Cauzele care conduc la eșecul programelor „fast-track” în ortopedie, după protezarea articulației șoldului sau genunchiului, au fost studiate de Husted H. *et al.* (2011). Motivele menținerii pacientului în spital mai mult de 24 de ore postoperatoriu au fost: durerea intensă, amețeala, slăbiciunea, mai puțin – GVPO, somnolența sau starea de confuzie. Pentru fiecare al cincilea pacient, motivul întârzierii externării a constat în disfuncții organizaționale [139]. Den Hertog *et al.* (2012) raportează un succes de 100% al programului de reabilitare postoperatorie accelerată (vârsta pacienților 40-85 de ani), utilizat la pacienții beneficiari de protezare de genunchi. Însă, această echipă nu a inclus în circuitul „fast-track” pacienții ASA 4, cu comorbiditate oncologică, cu artrită reumatoidă, cu intervenții anterioare pe genunchi sau care au făcut abuz de alcool și de droguri [140].

Identificarea preoperatorie a factorilor de risc pentru eșecul

al algoritmilor „fast-track” în chirurgia toracică (rezeecție de plămân) conduc, fie la neincluderea unor anumite categorii de pacienți, fie la modificarea algoritmilor și atunci, pacienții neeligibili anterior pot deveni beneficiari ai „fast-track”-ului. Bryant A. și Cerfolio J. (2009) au studiat cauzele de eșec al protocolului de „fast-track” de atunci pe un lot de 2895 de pacienți și le-au descoperit ca fiind: obezitatea (INC > 35), indexul Tiffno < 45% și pompele pentru analgezia peridurală, utilizate la pacienții > 70 de ani. După modificarea protocolului de reabilitare postoperatorie accelerată (schimbarea tipului de pompe pentru analgezia peridurală, aspirarea mai minuțioasă a căilor aeriene și o ambulație mai agresivă), au studiat fezabilitatea noului algoritm pe un lot de 3252 de pacienți. În rezultat, la categoriile de pacienți care anterior sufereau eșec în recuperarea postoperatorie accelerată, s-a obținut: reducerea duratei de spitalizare de la 6,7 până la 4,9 zile (p = 0,024) la pacienții > 70 de ani, de la 5,7 până la 4,8 zile – la pacienții obezi (IMC > 35) și de la 6,2 până la 4,3 zile (p = 0,008) – la pacienții cu indexul Tiffno < 45%. Morbiditatea postoperatorie s-a redus de la 26% la 17% (p = 0,048) la pacienții > 70 de ani, de la 29% la 20% (p = 0,027) – la pacienții obezi (IMC > 35) și de la 45% la 23% – la pacienții cu indexul Tiffno < 45%. Mortalitatea generală s-a redus de la 4,0% până la 2,1% (p = 0,014) [141].

5. Aspecte de perspectivă a conceptului „fast-track”

La începutul existenței conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată a fost perceput drept unul misterios, greu de aplicat în practică și cu rezultate îndoielnice. Treptat, eficiența, siguranța și rentabilitatea „fast-track”-ului a fost demonstrată cu lux de amănunte pentru toate tipurile de intervenții, contingente de pacienți sau protoacoale aplicate. Ferma convingere a lui Henrick Kehlet (fondatorul conceptului), expusă în timpul Congresului European de Anestezie din Amsterdam (2011) este: „Dacă într-o instituție „fast-track”-ul nu a funcționat, atunci singura explicație posibilă este neaplicarea exigențelor lui” [117, 142, 143].

Standardizarea practicilor și reducerea variabilității intra- și inter-instituționale

Există o variabilitate extrem de mare a practicilor atât în chirurgie, cât și în anestezie, iar recomandările și evidențele științifice sunt, din păcate, greu acceptate de către clinicieni. Citându-l pe Urbach D. și Baxter N. (2005): „Provocarea imediată pentru a ameliora calitatea asistenței chirurgicale nu este descoperirea lucrurilor noi ci, mai degrabă, a modalității de integrare și implementare în practică a cunoștințelor deja deținute” [144]. Multe studii demonstrează că așa și nu au fost implementate cele mai importante prevederi ale programelor de reabilitare postoperatorie accelerată, descrise chiar de la începutul lansării conceptului original: informarea pacientului, analgezia peridurală toracică, infiltrarea plăgii operatorii și punctelor de drenaj cu anestezic local, alimentarea orală și mobilizarea cât mai precoce, analgezia multimodală și, unde este posibil, chirurgia miniinvazivă [145]. De asemenea, necesită o reevaluare rolul și importanța diferitor elemente constituente ale protoacoalelor „fast-track” (de ex., modalitatea

de repleție volemică perioperatorie, tipul de analgezie etc.), pentru a putea fi adaptate mai bine contingentului specific de pacienți și tipului de intervenție practicată. În acest sens, Asociația Internațională ERAS (engl. „Enhanced Recovery After Surgery”) [146], în parteneriat cu Asociația Internațională de Chirurgie, fac primii pași în standardizarea protocoalelor de reabilitare postoperatorie accelerată și propun spre implementare primele trei recomandări – pentru pancreatoduodenectomie [147], chirurgia colonului [148], chirurgia rectului/pelvisului [149].

Studiul factorilor de risc specifici, asociați cu eșecul protocoalelor „fast-track”

Cu toate că au intrat recent în vizorul cercetătorilor, rămân, deocamdată, insuficient studiați factorii de risc specifici, care sunt asociați sau determină morbiditatea chirurgicală și cea medicală perioperatorie, urmată de eșecul protocoalelor „fast-track” [150].

Răspunsul imuno-inflamator și umoral după intervenție

Răspunsul imuno-inflamator și umoral după intervenție este o reacție fiziologică inevitabilă, secundară manipulării, iritării, lezării sau infectării țesuturilor. Stresul chirurgical are o magnitudine proporțională cu amploarea intervenției și corelează cu durata spitalizării, iar inflamația generată poate conduce până la o disfuncție a sistemelor de organe. Sistemul nervos intestinal comunică foarte intens cu sistemul imun; mediatorii inflamației inițiază și întrețin, apoi, împreună cu sistemul nervos simpatic, ileusul intestinal. Stimularea electrică a nervului vag sau administrarea de semapimod (medicament experimental, inhibitor de proteinkinază activată de mitogenul p38, care stimulează la nivel central căile descendente colinergice) produce efect antiinflamator [151].

Anestezia și analgezia loco-regională și neuraxială reduc puternic din răspunsul de stres la intervenția chirurgicală, deaceia acestea trebuie practicate ori de câte ori este posibil. Administrarea preoperatorie de glucocorticoizi în doză unică, de asemenea, poate contribui semnificativ la succesul protocoalelor „fast-track” prin reducerea durerii, GVPO, oboselii și inflamației postoperatorii [152]. Ren L. *et al.* (2012) au demonstrat recent pe un lot de 597 de pacienți, că beneficiarii de conduită „fast-track” au avut o reacție metabolică și imuno-inflamatorie (cortizol, TNF α , IFN γ) semnificativ redusă, comparativ cu lotul condus perioperatoriu tradițional [153].

Sammour T. *et al.* (2012) demonstrează într-o meta-analiză de 13 studii, că tehnicile miniinvasive de chirurgie, în particular laparoscopia, au produs efecte similare asupra stresului chirurgical [154]. Din contra, Liu C. *et al.* (2012) în altă meta-analiză nu consideră tehnicile chirurgicale miniinvasive superioare vs. cele tradiționale în provocarea stresului chirurgical [155], ceea ce impune efectuarea unor noi studii pentru clarificarea situației. Imunonutriția, de asemenea, pare să moduleze favorabil răspunsul imuno-inflamator postoperatoriu, după cum afirmă Zheng Y. *et al.* (2007) într-o meta-analiză bazată pe 13 studii randomizate [156].

Profilaxia complicațiilor tromboembolice

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie postoperatoriu și presupune, de obicei, o terapie de lungă

durată (4-6 săptămâni). Însă, toate recomandările existente au fost elaborate pentru abordarea tradițională a perioadei perioperatorii, iar studiile efectuate în această direcție au vizat pacienții cu o durată de spitalizare lungă. Noi studii sunt iminente pentru a stabili, cât de necesară este tromboprofilaxia de durată pacienților beneficiari de protocoale de reabilitare postoperatorie accelerată [157-159].

Prevenirea complicațiilor anestezico-chirurgicale tardive

Un alt element novator, indiferent de abordarea perioperatorie a pacientului, este elaborarea strategiilor preventive preoperatorii pentru complicațiile anestezico-chirurgicale de durată, existența cărora abia recent a fost conștientizată – durerea postoperatorie persistentă [160], disfuncția cognitivă postoperatorie [161-163], sindromul de stres postoperatoriu, riscul metastazării și creșterii tumorale. Privit din această perspectivă, managementul multimodal (în sensul contemporan al termenului) al durerii devine nu numai o problemă pur medicală, ci și una socio-politică globală [164-165].

Locul și rolul conceptului „fast-track” în spitalele HRO

O altă perspectivă a conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată depinde de schimbarea paradigmei de abordare a pacientului chirurgical, dar și de cea a structurii, funcționării și gestiunii unui spital al viitorului. Tehnologiile informaționale, principiile managementului industrial și cele de gestiune a riscului și siguranței pacientului, cultura instituțională, orientată spre pacient, spre eficiență, cooperare interdisciplinară, performanță, siguranță și rentabilitate încep să fie aplicate în medicină, conducând spitalul contemporan spre un spital al viitorului, care se numește Spital de Înaltă Fiabilitate (engl. „HRO Hospital”, sau „HighReliabilityOrganization”).

Concluzii

În pofida faptului că este recent, conceptul „fast-track” are eficiență și securitate dovedită. În plus, el ordonează și optimizează activitatea structurilor și proceselor spitalicești. Mai devreme sau mai târziu, „fast-track”-ul va deveni circuitul de rutină al fiecărui pacient chirurgical.

References

1. Kemoun G. La récupération rapide après chirurgie (RRAC). Enjeu de santé publique, enjeu pour les patients enjeu pour la spécialité? [Enhanced recovery after surgery: a challenge for public health, a challenge for patients, a challenge for speciality?]. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2006;49:89-91.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anesth.* 1997;78(5):606-17.
3. Kehlet H, Wilmore D. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* 2002;183(6):630-41.
4. Wilmore D, Kehlet H. Management of patients in fast-track surgery. *BMJ*. 2001;322(7284):473-6.
5. Belii A. Reabilitarea postoperatorie accelerată: modelul aeronauti [Enhanced recovery postoperative rehabilitation: the aeronautic model]. Chisinau: Combinatul Poligrafic, 2007;168.
6. Hoffman H, Kettelhack C. Fast-track surgery – conditions and challenges in postsurgical treatment: a review of elements of translational research in enhanced recovery after surgery. *European Surgical Research*. 2012;49:24-34.
7. Halaszynski T, Juda R, Silverman D. Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. *Crit. Care Med.* 2004;32:S76-86.

8. Hensel M, Schwenk W, Bloch A. The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery. *Anaesthesist*. 2006;55:80-92.
9. White P. Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication. *Anesth. Analg.* 1986;65:963-74.
10. Van Vlymen J, Sa Rego M, White P. Benzodiazepine premedication: can it improve outcome in patients undergoing breast biopsy procedures. *Anesthesiology*. 1999;90:740-7.
11. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E. Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:1674-86.
12. Chia Y, Chan M, Ko N, et al. Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 2004;93:799-805.
13. Segal I, Jarvis D, Duncan S. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1991;74:220-5.
14. Arain S, Ruehlow R, Uhrich T, et al. The efficacy of dexmedetomidine vs. morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth. Analg.* 2004;98:153-8.
15. Wu C, Jao S, Borel C. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth. Analg.* 2004;99:502-9.
16. Mertes N, Goetters C, Kuhlmann M, et al. Postoperative α_2 adrenergic stimulation attenuates protein catabolism. *Anesth. Analg.* 1996;82:258-63.
17. Wallace A, Galindez D, Salahieh A. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004;101:284-293.
18. Belhoula M, Ciebiera J, De La Chapelle A. Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. *Br. J. Anaesth.* 2003;90:434-9.
19. Maltby J, Pytka S, Watson N. Drinking 300 mL of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. *Can. J. Anaesth.* 2004;51:111-15.
20. Maharaj C, Kallam S, Malik A. Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. *Anesth. Analg.* 2005;100:675-82.
21. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery*. 2000;128:757-60.
22. Hausel J, Nygren J, Thorell A. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 2005;92:415-21.
23. Bisgaard T, Kristiansen V, Hjortsoe N. Randomized clinical trial comparing an oral carbo-hydrate beverage with placebo before laparoscopic cholecystectomy. *BJS*. 2004;91:151-8.
24. Noblett S, Watson D, Huong W. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2006;8:563-69.
25. Grocott M, Mythen M, Gan T. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth. Analg.* 2005;100:1093-106.
26. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J. Am. Coll. Surg.* 2006;202:971-89.
27. Yogendran S, Asokumar B, Cheng D, et al. A prospective, randomized double-blind study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes after outpatient surgery. *Anesth. Analg.* 1995;80:682-6.
28. Holte K, Klarskov B, Christensen D. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Ann. Surg.* 2004;240:892-9.
29. Arkilic C, Taguchi A, Charma N. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery*. 2003;133:49-55.
30. Kabon B, Akca O, Taguchi A. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesth. Analg.* 2005;101:1546-53.
31. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann. Surg.* 2003;238:640-50.
32. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intra-abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005;103:25-32.
33. McAlister F, Majumdar S, Blitz S. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28:810-15.
34. Gandhi G, Nuttall G, Abel M. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin. Proc.* 2005;80:862-6.
35. Anderson R, Klerdal K, Ivert T. Are even impaired fasting glucose levels preoperatively associated with increased mortality after CABG surgery. *Eur. Heart J.* 2005;26:1513-18.
36. Quattara A, Lecomte P, LeManach Y. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology*. 2005;103:687-94.
37. Rady M, Ryan T, Starr N. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 1998;26:225-35.
38. Furnary A, Gao G, Grunkeimer G. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;125:1007-21.
39. Furnary A, Zerr K, Grunkemeier G, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67:352-62.
40. Visser L, Zuurbier C, Hoek F. Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br. J. Anaesth.* 2005;95:448-57.
41. Krinsley J. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.* 2004;79:992-1000.
42. Kellogg D. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilatation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J. Appl. Physiol.* 2006;100:1709-1718.
43. Matsukawa T, Kurz A, Sessler D. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;82:1169-1180.
44. Ikeda T, Kim J-S, Sessler D. Isoflurane alters shivering patterns and reduces maximum shivering intensity. *Anesthesiology*. 1998;88:866-873.
45. Kurz A, Go J, Sessler D. Alfentanil increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;83:293-299.
46. Clifton G, Miller E, Choi S. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:556-563.
47. Lenhardt R, Marker E, Goll V. Mild intraoperative hypothermia prolongs postoperative recovery. *Anesthesiology*. 1997;87:1318-1323.
48. Frank S, Fleisher L, Breslow M. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA*. 1997;277:1127-34.
49. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. A meta-analysis. *Anesthesiology*. 2008;108:71-77.
50. Kurz A, Sessler D, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of wound infection and temperature group. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1209-15.
51. Hamza M, Schneider B, White P. Heated and humidified insufflation during laparoscopic gastric bypass surgery: effect on temperature, postoperative pain, and recovery outcomes. *J. Laparoendo Adv. Surg. Tech.* 2005;15:6-12.
52. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 1997;85:808-16.
53. Andersen F, Nielsen K, Kehlet H. Combined ilioinguinal blockade and local infiltration anaesthesia for groin hernia repair - a double-blind randomized study. *BJA*. 2005;94:520-3.
54. Kehlet H, White P. Optimizing anesthesia for inguinal herniorrhaphy: general, regional, or local anesthesia? (editorial). *Anesth. Analg.* 2001;93:1367-9.
55. Song D, Grelich N, White P. Recovery profiles and costs of anesthesia for outpatient unilateral inguinal herniorrhaphy. *Anesth. Analg.* 2000;91:876-81.
56. Liu S, Richman J, Thirlby R, et al. Efficacy of continuous wound cath-

- eters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Surg.* 2006;203:914-32.
57. White P. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2005;1:S5-22.
 58. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367:1618-25.
 59. Li S, Coloma M, White P. Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. *Anesthesiology.* 2000;93:1225-30.
 60. Hadzic A, Williams B, Karaca P. For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery after general anesthesia. *Anesthesiology.* 2005;102:1001-7.
 61. Hadzic A, Kerimoglu B, Loreio D. Paravertebral blocks provides superior same-day recovery over general anesthesia in patients undergoing inguinal hernia repair. *Anesth. Analg.* 2006;102:1076-81.
 62. Hadzic A, Karaca P, Hobeika P. Peripheral nerve blocks result in superior recovery profile compared with general anesthesia in outpatient knee arthroscopy. *Anesth. Analg.* 2005;100:976-81.
 63. Liu S, Strodtbeck W, Richman J, et al. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth. Analg.* 2005;101:1634-42.
 64. Ilfeld B, Enneking F. Continuous peripheral nerve blocks at home: a review. *Anesth. Analg.* 2005;100:1822-33.
 65. Capdevilla X, Dadure C, Bringuier S. Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopaedic surgery: a multicenter randomized trial. *Anesthesiology.* 2006;105:566-73.
 66. Cheng D. Regional analgesia and ultra-fast track cardiac anesthesia. *Can. J. Anesth.* 2005;52:12-17.
 67. Lennox P, Vaghadia H, Henderson C. Small-dose selective spinal anesthesia for short-duration outpatient laparoscopy: recovery characteristics compared with desflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2002;94:346-50.
 68. Rigg J, Jamrozik K, Myles P. MASTER Anaesthesia Trial Study Group. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet.* 2002;359:1276-82.
 69. Carli F, Mayo N, Klubien K. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colon surgery. *Anesthesiology.* 2002;97:540-9.
 70. Hadzic A. Is regional anesthesia really better than general anesthesia? [editorial]. *Anesth. Analg.* 2005;101:1631-3.
 71. Neal J, McDonald S, Larkin K, et al. Suprascapular nerve block prolongs analgesia after nonarthroscopic shoulder surgery, but does not improve outcome. *Anesth. Analg.* 2003;96:982-6.
 72. McCartney C, Brull R, Chan V. Early but no long-term benefit of regional compared with general anesthesia for ambulatory hand surgery. *Anesthesiology.* 2004;101:461-7.
 73. Barclay Philip. Clinical and economic benefits of target control anaesthesia. Analgesia monitoring in daily clinical practice. Euroanaesthesia Congress, 2011, GE Health Care Symposium.
 74. Bein Berthold. Analgesia monitoring in daily clinical practice. Euroanaesthesia Congress, 2011, GE Health Care Symposium.
 75. Struys Michel. Comparison of available EEG monitors. Euroanaesthesia Congress, 2011, ref. 03W2, 02.06.2011.
 76. Arvi Yli. Arousal and anaesthesia monitors: how to interpret the information? Euroanaesthesia Congress, 2011, ref. 03S3, 02.06.2011.
 77. Pavlin D, Rapp S, Polissar N. Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth. Analg.* 1998;87:816-26.
 78. Tang J, Chen L, White P. Recovery profile, costs, and patient satisfaction with propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia. *Anesthesiology.* 1999;91:253-261.
 79. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth. Analg.* 1996;83:44-51.
 80. Eriksson H, Tenhunen A, Korttila K. Balanced analgesia improves recovery and outcome after outpatient tubal ligation. *Acta Anaesth. Scand.* 1996;40:151-5.
 81. Liu S, Wu C. The effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth. Analg.* 2007;104:689-702.
 82. Coloma M, Zhou T, White P. Fast-tracking after outpatient laparoscopy: reasons for failure after propofol, sevoflurane and desflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2001;93:112-15.
 83. Edwards J, McQuay H, Moore R, et al. Reporting of adverse events in clinical trials should be improved: lessons from acute postoperative pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1999;18:427-37.
 84. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, et al. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br. J. Anaesth.* 2005;94:710-714.
 85. Cepeda M, Miranda N, Diaz A. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double blind trial. *Anesthesiology.* 2005;103:1225-32.
 86. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005;102:1249-60.
 87. Elia N, Lysakowski C, Tramer M. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103:1296-04.
 88. Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery. What are the issues? *Anesthesiology.* 2005;102:1983-5.
 89. Curatolo M, Svetcic G. Drug combinations in pain treatment: a review of the Publisher evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Prac. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2002;16:507-19.
 90. White P, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth. Analg.* 1999;88:1069-72.
 91. Richman J, Liu S, Courpas G. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2006;102:248-57.
 92. Pedersen J, Lilleso J, Hammer N. Bupivacaine in microcapsules prolongs analgesia after subcutaneous infiltration in humans: a dose-finding study. *Anesth. Analg.* 2004;99:912-18.
 93. Rose J, Neal J, Kopacz D. Extended-duration analgesia: update on microspheres and liposomes. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2005;30:275-85.
 94. Soderberg L, Dyhre H, Roth B, et al. Ultralong peripheral nerve block by lidocaine:prilocaine 1:1 mixture in a lipid depot formulation: comparison of in vitro, in vivo, and effect kinetics. *Anesthesiology.* 2006;104:110-21.
 95. Klein S, Evans H, Nielsen K. Peripheral nerve block technique for ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 2005;101:1663-76.
 96. Watcha M, White P. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology.* 1992;77:162-84.
 97. Apfel C, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2003;41:13-32.
 98. White P, Watcha M. Postoperative nausea and vomiting: Prophylaxis versus treatment. *Anesth. Analg.* 1999;89:13379.
 99. Scuderi P, James R, Harris L, et al. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth. Analg.* 2000;91:1408-14.
 100. White P, Wang B, Tang J. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 2003;97:1633-8.
 101. White P. Use of alternative medical therapies in the perioperative period: is it time to get on board? *Anesth. Analg.* 2007;104:251-4.
 102. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br. J. Surg.* 2000;87:1480-93.
 103. Baig M, Wexner S. Postoperative ileus: a review. *Dis. Colon Rectum.* 2004;47:516-26.
 104. Carli F, Mayo N, Klubien K. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colon surgery. *Anesthesiology.* 2002;97:540-9.
 105. Delaney C, Weese J, Hyman N. Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, μ -opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery. *Dis. Colon Rectum.* 2005;48:1114-25.

106. Viscusi E, Goldstein S, Witkowski T. Alvimopan, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, compared with placebo in postoperative ileus after major abdominal surgery. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Surg. Endosc.* 2006;20:64-70.
107. Schrickler T, Wykes L, Eberhart L. The anabolic effect of epidural blockade requires energy and substrate supply. *Anesthesiology.* 2002;97:943-51.
108. Carli F, Halliday D. Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology.* 1997;86:1033-40.
109. Bozzetti F, Braga M, Gianotti G, et al. Postoperative enteral vs. parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet.* 2001;358:1487-92.
110. Soop M, Carlson G, Hopkinson J. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg.* 2004;91:1138-45.
111. Gabor S, Renner H, Matzi V. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. *Br J Nutr.* 2005;93:509-13.
112. Schrickler T, Meterissian S, Eberhardt L. Postoperative protein sparing with epidural analgesia and hypocaloric dextrose. *Ann. Surg.* 2004;240:916-21.
113. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin. Nutr.* 2002;21:199-206.
114. Van Mastrigt G, Maessen J, Heijmans J, et al. Does fast-track treatment lead to a decrease of intensive care unit and hospital length of stay in coronary artery by-pass patients? A meta-regression of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1624-34.
115. Gouvas N, Tan E, Windsor A, et al. Fast-track vs. standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int. J. Colorectal Dis.* 2009;24(10):1119-31.
116. Li M, Xiao L, Wu W, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open colorectal surgery within fast-track perioperative care. *Dis. Colon Rectum.* 2012;55(7):821-7.
117. Adamina M, Kehlet H, Tomlinson G, et al. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery.* 2011;149(6):830-40.
118. Eskicioglu C, Forbes S, Aarts M, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J. Gastrointest. Surg.* 2009;13:2321-2329.
119. Husted H, Lunn T, Troelsen A, et al. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop.* 2011;82(6):679-84.
120. Raphael M, Jaeger M, van Vlymen J. Easily adoptable total joint arthroplasty program allows discharge home in two days. *Can. J. Anaesth.* 2011;58(10):902-10.
121. Malviya A, Martin K, Harper I, et al. Enhanced recovery program for hip and knee replacement reduces death rate. *Acta Orthop.* 2011;82(5):577-81.
122. Tatsuishi W, Kohri T, Kodera K, et al. Usefulness of an enhanced recovery after surgery protocol for perioperative management following open repair of an abdominal aortic aneurysm. *Surg. Today.* 2012;42(12):1195-200.
123. Mukherjee D, Becker T. An update on the 'fast-track' abdominal aortic aneurysm repair. *Int. J. Angiol.* 2008;17(2):93-97.
124. Yamada T, Hayashi T, Cho H, et al. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer.* 2012;15:34-41.
125. Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, et al. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011;396:345-351.
126. Berberat P, Ingold H, Gulbinas A, et al. Fast-track-different implications in pancreatic surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2007;11:880-887.
127. Balzano G, Zerbi A, Braga M, et al. Fast-track recovery programme after pancreatoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg.* 2008;95:1387-1393.
128. Cao S, Zhao G, Cui J, et al. Fast-track rehabilitation program and conventional care after esophagectomy: a retrospective controlled cohort study. *Support Care Cancer.* 2012 Aug 30. [Epub ahead of print], PMID: 22933129.
129. Das-Neves-Pereira J, Bagan P, Coimbra-Israel A, et al. Fast-track rehabilitation for lung cancer lobectomy: a five-year experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009;36(2):383-91.
130. Day A, Fawcett W, Scott M, et al. Fast-track surgery and the elderly. *Br J Anaesth.* 2012;109(1):124.
131. Verheijen P, Vd Ven A, Davids P, et al. Feasibility of enhanced recovery programme in various patient groups. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;27(4):507-11.
132. Krenk L, Rasmussen L, Hansen T, et al. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2012;108:607-11.
133. Reismann M, Dingemann J, Wolters M, et al. Fast-track concepts in routine pediatric surgery: a prospective study in 436 infants and children. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009;394(3):529-33.
134. Haanschoten M, van Stratenc A, ter Woorst J, et al. Fast-track practice in cardiac surgery: results and predictors of outcome. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2012;15:989-994.
135. Ettema R, Peelen L, Schuurmans M, et al. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study. *Circulation.* 2010;122:682-9.
136. Kogan A, Ghosh P, Preisman S, et al. Risk factors for failed "fast-tracking" after cardiac surgery in patients older than 70 years. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008;22(4):530-5.
137. Paone G, Higgins R, Havstad S, et al. Does age limit the effectiveness of clinical pathways after coronary artery bypass graft surgery? *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):II41-5.
138. Toraman F, Senay S, Gullu U, et al. Readmission to the intensive care unit after fast-track cardiac surgery: an analysis of risk factors and outcome according to the type of operation. *Heart Surg. Forum.* 2010;13(4):E212-7.
139. Husted H, Lunn T, Troelsen A, et al. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop.* 2011;82(6):679-84.
140. Den Hertog A, Gliesche K, Timm J, et al. Pathway-controlled fast-track rehabilitation after total knee arthroplasty: a randomized prospective clinical study evaluating the recovery pattern, drug consumption, and length of stay. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012;132(8):1153-1163.
141. Bryant A, Cerfolio R. The analysis of a prospective surgical database improves postoperative fast-tracking algorithms after pulmonary resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;137(5):1173-9.
142. Kehlet H. Fast-track surgery – an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011;396:585-590.
143. Varadhan K, Neal K, Dejong C, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2010;29:434-440.
144. Urbach D, Baxter N. Reducing variation in surgical care. *BMJ.* 2005;330(7505):1401-02.
145. Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *British Journal of Surgery.* 2012;99:1025-1026.
146. www.erassociety.org/index.php/eras-guidelines. (Accessed 25.11.2012).
147. Lassen K, Coolson M, Slim K, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* September, 2012.
148. Gustafsson U, Scott M, Schwenk W, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* October, 2012.
149. Nygren J, Thacker J, Carli F, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Rectal/Pelvic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* October, 2012.
150. Kehlet H, Mythen M. Why is the surgical high-risk patient still at risk? *Br J Anaesth.* 2011;106:289-291.
151. The F, Cailotto C, van der Vliet J, et al. Central activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces surgical inflammation in experimental post-operative ileus. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1007-1016.
152. Srinivasa S, Kahokehr A, Yu T, et al. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann. Surg.* 2011;254:183-191.

153. Ren L, Zhu D, Wei Y, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *World J. Surg.* 2012;36:407-14.
154. Sammour T, Kahokehr A, Zargar-Shoshtari K, et al. A Prospective case-control study of the local and systemic cytokine response after laparoscopic versus open colonic surgery. *J. Surg. Res.* 2012;173:278-285.
155. Liu C, Liu J, Zhang S. Laparoscopic versus conventional open surgery for immune function in patients with colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2011;26:1375-1385.
156. Zheng Y, Li F, Qi B, et al. Application of perioperative immuno-nutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007;16(suppl 1):253-257.
157. Kjærsgaard-Andersen P, Kehlet H. Should deep venous thrombosis prophylaxis be used in fast-track hip and knee replacement? *Acta Orthop.* 2012;83:105-106.
158. Şandru S, Baltaga R, Belii A, ş. a. Profilaxia tromboemboliei venoase [Prevention of a venous thromboembolism]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2011;46(4 suppl.):39-42.
159. Savan V, Belii A, Şandru S, ş. a. Trombelastometria rotativă – un nou concept de monitorizare al sistemului de coagulare în chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală [Rotative thrombelastometry – a new concept of clotting system monitoring in cardiac surgery with extracorporeal circulation]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2011;46(4 (suppl.):58-61.
160. Belii N, Şandru S, Belii A. Durerea postoperatorie persistentă: mecanisme, factori de risc, strategii preventive. În: Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență [Persistent postoperative pain: mechanisms, risk factors, preventive strategies]. În: Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență. Timișoara: Editura Mirton, 2011;49-65.
161. Severin G, Belii A, Belii N, ş. a. Prévalence de la dysfonction cognitive postopératoire chez les jeunes après les interventions chirurgicales simples sur abdomen [Prevalence of postoperative cognitive dysfunction in young patients after small abdominal wall interventions]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2012;47(suppl. 4):62-63.
162. Şandru S, Belii A, Baltaga R, ş. a. Deteriorarea funcției cognitive la vârstnici în cadrul tratamentului chirurgical [Impaired cognitive function after surgery in the elderly patients]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2012;47(suppl. 4):199-203.
163. Belii A, Severin G, Belii N, ş. a. Disfuncția cognitivă postoperatorie la tineri după intervenții chirurgicale ușoare pe abdomen: din păcate, există! (studiu-pilot prospectiv, consecutiv, nerandomizat) [Postoperative cognitive dysfunction in young patients after small abdominal wall interventions: unfortunately, exist! (a nonrandomized prospective consecutive pilot study)]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2012;3(35):204-211.
164. Groppa St, Belii A. Durerea – o problemă globală, multidisciplinară actuală [Pain – an actual, global and interdisciplinary problem]. *Akados. Revistă de Știință, Inovare, Cultură și Artă.* 2011;23(4):86-94.
165. Groppa St, Belii A. Evaluarea și tratamentul durerii – o problemă globală, multidisciplinară, actuală: cadrul conceptual de abordare [Pain evaluation and treatment – an actual, global and interdisciplinary problem: a contemporary conceptual approach]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2011;46(4 suppl.):134-138.

The “paramedic” profession – present international and national opportunities

*V. Cuciuc¹, D. Grumeza¹, R. Turchin², A. Rusu³, L. Grib⁴

¹Association of Medical Students “AStudMed”, ²Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery

³Ministry of Health of the Republic of Moldova, ⁴Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare Street, Chișinău, Republic of Moldova

*Corresponding author: vcuciuc@gmail.com. Manuscript received December 22, 2012; accepted April 15, 2013

A communi observantia non est recedendum
One can not neglect things accepted by everybody
Nu trebuie să neglijașm ceea, ce e acceptat de toșii
Нельзя пренебрегать тем, что принято всеми
 (Latin proverb)

Abstract

Paramedicine is widely considered as a discipline including the full spectrum of emergency health care beginning with pre-admission stage of the recognition of the emergency by the emergency health care system and the delivery of pre-admission care and finishing with the subsequent medical assistance in the hospital. Paramedicine also often includes medical help during natural disasters, planning the arrangements and provision of medical assistance at mass casualty events as well as the transfers of patients from one hospital to another. The objective of this article is a brief description of the “paramedic” profession followed by further conclusions and suggestions. The application of a special program for the development of a specialized emergency medical service and the speciality of “paramedic” in the Republic of Moldova is really possible in case it complies with the Anglo-American model which is closer to our country than the French-German model and could include an academic, a pre-admission and admission stages. Such a project could be realized in Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy through a special program approved by the Ministry of Health.

Key words: emergency medical service, paramedicine, paramedic.

Реферат

Парамедицина рассматривается как дисциплина, включающая полный спектр неотложной медицинской помощи, начинающейся на догоспитальном этапе с приёма вызова по телефону или посредством системы службы спасения и заканчивающейся госпитализацией. Парамедицина, как экстренная специализированная медицинская служба, также включает медицинскую помощь при стихийных бедствиях, планирование и обеспечение медицинской помощи на массовых мероприятиях, а также межбольничные переводы пациентов. Цель данной статьи – краткое описание профессии “парамедик” с дальнейшими выводами и предложениями. Применение специализированной программы для развития экстренной специализированной медицинской службы, а также профессии «парамедик» в Республике Молдова действительно возможно по англо-американской модели, которая ближе нашей стране, чем франко-немецкая модель, и могла бы включать академический, догоспитальный и госпитальный уровни. Такой проект мог бы реализоваться в Государственном университете медицины и фармации им. Н. А. Тестемицану с помощью специальной программы, разработанной под руководством Министерства Здравоохранения.

Ключевые слова: экстренная специализированная медицинская служба, парамедицина, парамедик.

Abrevieri în text

AHA – American Heart Association (Asociația Americană a Inimii).

ERC – European Resuscitation Council (Consiliul European de Resuscitare).

NAEMT – National Association Emergency Medical Technicians (Asociația Națională a Tehnicienilor Medicali de Urgență).

ALS – Advanced Life Support (Suportul Vital Avansat).

CPR – CardioPulmonary Resuscitation (Resuscitarea Cardiopulmonară).

PHTLS – PreHospital Trauma Life Support (Suportul Vital la Nivel Prespitalicesc în Domeniul Traumei).

PALS – Pediatric Advanced Life Support (Suportul Vital Avansat în Domeniul Pediatric).

EMS – Emergency Medical Service (Serviciul Medical de Urgență).

EMT-B – Emergency Medical Technician-Basic (Tehnician Medical de Urgență – nivelul de bază).

EMT-P – Emergency Medical Technician-Paramedic (Tehnician Medical de Urgență- Paramedic, nivelul inițial).

NHS Trust – National Help Service Trust (Serviciul Național de Sănătate și de Încredere).

Introducere

Tehnicienii medicali de urgență (EMTs) și paramedicii constituie o componentă esențială în sistemul Serviciilor medicale de urgență (EMS) [10].

În anii 70–80 ai sec. XX, specialitatea de „paramedic” a început să evolueze ca profesie în medicina de urgență. În aceeași perioadă, s-au schimbat accentele în abordarea subiectului de competență profesională, care a evoluat de la un scop simplu de a transporta pacientul, la abordarea complexă a subiectului care, de fapt, prezenta un nivel mai avansat decât doar cel prespitalicesc și includea deja și examinare, și transport, și tratament preliminar.

Anume acest fapt a dus și la schimbarea denumirii serviciilor acordate în cadrul evaluării acestei profesii de la „servicii de ambulanță” la noțiunea complexă „servicii medicale de urgență”.

Datorită colaborării cu medicii specialiști din diverse domenii medicale, activitatea paramedicului a suportat o evoluare accelerată cu numeroase modificări de conținut,

cum ar fi efectuarea unor proceduri imagistice [2] și chiar chirurgicale.

De asemenea, putem menționa faptul că în colaborare cu unele asociații internaționale (AHA, ERC, NAEMT etc.), cercetătorii științifici din domeniu au elaborat mai multe documente ample și de o importanță majoră pentru dezvoltarea domeniului medicinei de urgență, cum ar fi protocoalele care au apărut în urma efectuării unor cercetări semnificative (ALS [3], CPR, PHTLS, PALS etc.).

Actualmente, paramedicul este un furnizor calificat de asistență medicală, care este instruit pentru a examina, trata preliminar și transporta victimele situațiilor de urgență. El oferă sprijin vital avansat, posedă abilități ce includ toate cele necesare pentru a acorda un prim ajutor calificat, cum ar fi: injecții, perfuzii intravenoase, infuzii intraosoase, toracostomie de urgență, cricotiroidotomie, management avansat al căilor respiratorii (ex.: intubația endotraheală) și alte intervenții și acțiuni de asistență medicală.

Paramedicii pot lucra în departamentele de urgență [3] și de pompieri, dar cea mai importantă activitate a lor a devenit în prezent acordarea calificată a serviciilor medicale de urgență (modelul ambulanței).

Trebuie de menționat, că sarcinile serviciului de urgență, deseori, sunt extrem de complicate și dificile, însă paramedicul este instruit anume pentru a acorda primul ajutor de urgență în orice situație și în orice loc. De aceea, la sosirea pe scena de urgență, paramedicul examinează leziunile și acuzele pacientului, oferă un tratament de urgență și apoi transportă pacientul la o unitate medicală de staționar, pentru continuarea tratamentului.

Concepte și modele ale dezvoltării profesiei ”paramedic” pe baza experienței existente în diferite țări

Actualmente, paramedicina se dezvoltă ca specialitate, evoluând ca o profesie medicală contemporană, cu propriile sale reglementări, proceduri și cerințe. Ceea ce la început era tratat ca un concept simplu de EMT, după ani de evoluție și perfecționare s-a dezvoltat, devenind o profesie acceptată de comunitatea medicală, care necesită educație preuniversitară, universitară și postuniversitară, ceea ce presupune perfecționare continuă a abilităților și cunoștințelor (tendință remarcată în Marea Britanie, Australia, în special în SUA și Canada).

Astfel, în diverse țări, practica de paramedici a început ca o specializare a personalului medical, care era nevoie să

supravegheze pacienții la nivel prespitalicesc, dar mai recent, atât în Marea Britanie cât și în unele provincii ale Canadei, paramedicii au căpătat un statut aparte de profesie separată, care este supravegheată de o autoritate de stat în domeniul ocrotirii sănătății și cu un statut juridic legal.

Să analizăm unele particularități ale dezvoltării profesiei de paramedic în țările economic dezvoltate.

Marea Britanie: paramedicii, de regulă, activează în cadrul legal stabilit de autoritatea de stat în domeniul ocrotirii sănătății, ca o parte a sistemului “Serviciul Național de Sănătate de Încredere” (**National Health Service Trust**) [9]. Acest sistem (NHS Trust) include atât asistența medicală primară la nivel prespitalicesc, cât și cea la nivel spitalicesc.

Organizarea serviciului începe la nivel regional cu inaugurarea serviciului de încredere al ambulanței” (**Ambulance Service Trusts**) care, de obicei, cuprinde mai multe regiuni. Menționăm faptul că 12 astfel de servicii, acoperă cu activitatea lor întreaga țară.

Serviciul de ambulanță din Țara Galilor funcționează pe baza unui sistem similar, în timp ce Serviciul de ambulanță din Scoția și Irlanda de Nord sunt entități unice, oferite populației de autoritatea de stat în domeniul ocrotirii sănătății. De remarcat faptul că în cazul unui accident în masă, pot fi furnizate servicii de ambulanță voluntare sau private, precum și cele ale Crucii Roșii din Marea Britanie sau ambulanța Sfântului Jhon.

Franța și Germania: în Franța paramedicii nu sunt folosiți așa ca în SUA și Marea Britanie, deși termenul de “paramedic” este, uneori, utilizat generic și se aseamănă cu un EMT-B în SUA. Echipa medicală, care în unele cazuri include asistente medicale, oferă toate serviciile medicale pacientului, iar cei care nu sunt membri ai echipei (șoferul) oferă pur și simplu servicii de conducere și de ridicare a pacientului.

În modelul german, de asemenea, nu există un echivalent al EMT-P din SUA [7].

SUA: paramedicii pot fi angajați de către structurile guvernamentale. Totodată, aceștia pot fi incluși ca parte a unui sistem spitalicesc public sau privat. De regulă, ei își desfășoară activitatea în cadrul serviciului de urgență (modelul ambulanței), dar în unele cazuri ei lucrează în cadrul spitalului. Paramedicii sunt supuși diverselor reglementări, în dependență de sistemul medical din statul, în care activează ei. În același timp, variază și drepturile de administrare a remediilor medicamentoase și de efectuare a manoperelor chirurgicale la nivel prespitalicesc.

Un alt nou domeniu, care se dezvoltă astăzi în SUA și în lume, este utilizarea paramedicalor în sistemul de apărare, în calitate de medici militari (Tactical Medics). Pentru ca un EMT-P să devină un astfel de specialist este necesar de o subspecializare “Emergency Medical Technician – Tactical”, care poate fi făcută doar dacă solicitantul deține o diplomă de paramedic.

Canada: paramedicii sunt angajați aproape în exclusivitate de sisteme publice, care oferă servicii medicale de urgență (EMS). Modul, în care astfel de sisteme sunt organizate și finanțate, variază de la o provincie la alta.

Serviciul de ambulanță British Columbia este organizat ca o ramură a guvernului provinciei respective, care acordă acest serviciu direct, fiind o subdiviziune a autorității de stat în domeniul ocrotirii sănătății. De exemplu, în Ontario, acest serviciu este administrat în cadrul municipalității.

Fiecare dintre aceste servicii (municipale, departamentale etc.) oferă asistență medicală de urgență proprie și are dreptul să furnizeze serviciile în mod direct, în cazuri rare pot activa ca subdiviziuni ale departamentului de pompieri sau în calitate de entitate privată sau atașată unui spital municipal. În cazurile menționate, guvernul acreditează serviciile EMS, oferă standarde de funcționare și suport financiar.

În unele provincii (Maritime Provinces), guvernele acestora au semnat acorduri pe termen lung cu o societate privată, care să ofere servicii medicale de urgență (EMS) [1].

Japonia: sistemul existent de servicii medicale de urgență depinde de două entități distincte: pompierii, care sunt responsabili de transportarea pacienților, precum și cea medicală de urgență, care acordă îngrijiri medicale. Sistemul de îngrijire prespitalicesc s-a dezvoltat ca o combinație între cel european și cel din SUA.

În 1991, Japonia a stabilit în mod oficial rolul paramedicalor ca lucrători medicali profesioniști și a adoptat reglementări conexe, care au stipulat că serviciile medicale de urgență cuprind atât îngrijiri medicale, cât și de transport. Facilitățile paramedicalor sunt licențiate la nivel național, constituind o nouă profesie medicală în drept și nu ca parte în cadrul departamentelor de pompieri [5].

Australia: paramedicii activează exclusiv în cadrul Serviciului de Ambulanță de Stat. Acest serviciu este reglementat și dirijat direct de către fiecare stat aparte. Spre deosebire de SUA, în Australia paramedicii nu sunt folosiți în spitale sau în calitate de pompieri, aceștia activând în cadrul serviciului medical de urgență (model ambulanță).

Specialiștii EMS: niveluri de bază și abilități

În continuare aducem la cunoștință unele detalii, care ar dovedi importanța și necesitatea implementării profesiei de “paramedic” și în Republica Moldova.

Clasificarea nivelurilor de bază ale instruirii în domeniul EMS. În conformitate cu cercetările științifice în domeniu [4], deosebim 4 niveluri de bază ale acestei instruirii:

1. EMT – (Technician Medical de Urgență).
2. EMT – P (Tehnician Medical de Urgență Paramedic, nivelul inițial).
3. CCEMTP – Critical Care Paramedic (studii suplimentare).
4. ECP – Emergency Care Practitioner (Paramedic practician – studii universitare).

Abilitățile EMT în dependență de nivelul de calificare

Există o varietate de metode de instruire în domeniul EMS, abilitățile pe care le posedă personalul și competențele ce le aparțin. Unele din ele sunt prezentate în tab. 1 [6].

Abilități comune pentru tehnicienii medicali de urgență și paramedici [6]

Fiecare tehnician medical de urgență și paramedic posedă

abilități conform nivelului de instruire, dar unele dintre ele sunt comune pentru acești lucrători în domeniul medicinei de urgență (model ambulanță):

1. Managementul injuriei coloanei vertebrale, ceea ce include imobilizarea și transportul în siguranță spre instituția specializată.
2. Managementul fracturilor, ceea ce include evaluarea gradului de gravitate și acordarea tratamentului necesar de urgență.
3. Evaluarea și asistarea urgențelor obstetricale, cum ar fi prezentarea pelvină, desprinderea de placentă.
4. Managementul arsurilor, cunoașterea clasificării, estimarea suprafețelor afectate, recunoașterea arsurilor grave și tratamentul lor.
5. Asistarea și evaluarea siguranței generale la locul incidentului.
6. Abilități de elaborare a rapoartelor scrise și verbale.
7. Proceduri de rutină pentru întreținerea echipamentului medical.
8. Triajul pacienților în caz de accident în masă.
9. Efectuarea operațiilor de urgență.

Remediile medicamentoase care pot fi administrate de EMT-P [6]

Gama remediilor medicamentoase, permise pentru utilizarea de către paramedici, este specifică preferințelor directorului instituției medicale în care activează, standardelor și legilor locale, și variază considerabil, dar poate include:

1. Adenosina, care este folosită în dereglările supraventriculare de ritm (A. Fib, A. Flutter și TSVP), deține o scurtă perioadă de înjumătățire, egală cu 12 secunde.

2. Atropina, preparat anticolinergic, utilizându-se în bradicardiile de tip bloc AV tip 1 și tip 2.

3. Simpatomimeticele, cum ar fi dopamina, epinefrina și norepinefrina.

4. D50W (Dextrose 50%) pentru tratamentul hipoglicemiei.

5. Sedative, cum ar fi Versed, Ativan sau Etomidat.

6. Miorelaxante, cum ar fi Succinilcolina, Rocuronium sau Vecuronium.

7. Antipsihotice ca Haldol sau Geodon.

8. Salbutamol și metilprednisolon în accesele de astm bronșic.

9. Analgetice și antivomitive.

10. Antiaritmice, cum ar fi Amiodarona, Lidocaina, Verapamilul și Procainamida.

11. Opiate, cum ar fi sulfatul de morfină, promedolul, fentanilul.

Propuneri privind preluarea experienței internaționale de instruire și aplicare a profesiei de "paramedic" în Republica Moldova.

Experiența internațională acumulată în domeniul serviciilor medicale de urgență, indică cert faptul că paramedicina este o specialitate, o profesie separată, care necesită înregistrarea de către o instituție specializată, creată în acest scop, cum ar fi, de exemplu, un Consiliu național în domeniul sănătății. Acest Consiliu ar stabili standardele de instruire pentru a obține competențe în profesia de "paramedic", cerințele cadrului normativ și abilitățile profesionale, care ar determina nivelurile serviciilor medicale de urgență, ar stipula legislația și reglementările de rigoare necesare pentru a evalua, atesta,

Tratament	Abilități comune pentru tehnicieni (nivelul 1)	Abilități mai avansate pentru tehnician / paramedic inițial (niveluri 1 – 2)	Abilități mult avansate ale paramedicilor (niveluri 3 – 4)
Managementul căilor respiratorii	Examinarea, re poziționarea manuală, îndepărtarea manuală a obstacolelor din căile respiratorii, aspirarea	Intubația oro-traheală (în unele cazuri și nazotraheală), managementul avansat al căilor respiratorii – tubul endotraheal (ETT), masca laringeană (LMA), și tubul combinat (combitube), aspirarea profundă, utilizarea forcepsului Magill	Tehnica de intubare endotraheală cu utilizarea miorelaxantelor (Rapid sequence induction- "RSI"), accesul căilor respiratorii prin tehnici chirurgicale (inclusiv cricotirotomia cu ac, cricotirotomia prin secționarea ligamentului cricotiroidian ș. a.)
Respirația	Evaluarea respirației (rata, efortul depus în actul respirator, simetria mișcării cutiei toracice, culoarea pielii), efectuarea manevrei necesare pentru a elibera căile respiratorii obstrucționate (laringoscopia), oxigenoterapia prin canulă nazală și mască, administrarea activă de oxigen cu ajutorul dispozitivului Bag-Valve-Mask (BVM)	Evaluarea datelor puls oximetriei, capnografiei (ETCO ₂), administrarea activă de oxigen prin tubul endotraheal sau alt dispozitiv, cum ar fi BVM	Utilizarea ventilatoarelor mecanice de transport, administrarea activă de oxigen, accesul căilor respiratorii prin manopere chirurgicale, decompresia cavității toracice, folosind ac/dispozitiv special cu supapă
Circulația sanguină	Evaluarea pulsului (umplerea, ritmul, amplitudinea), tensiunii arteriale, culoarea pielii, și umplerea capilară, poziționarea pacientului pentru îmbunătățirea circulației sanguine, recunoașterea și controlul tuturor tipurilor de hemoragie, utilizând metoda directă și indirectă, turnichet, și obținerea de acces venos	Capacitatea de a interpreta rezultatele de evaluare în ceea ce privește cantitatea de perfuzie administrată, administrarea soluțiilor înlocuitoare a sângelui (Hemohes), remedii medicamentoase vasoconstrictoare (Dopamina)	Transfuzii de sânge și plasmă intravenoase și intraosoase (IO), canularea (plasarea acului în spațiul măduvei osoase), acces venos central (cateter venos central prin jugulara externă sau subclavie)

Stop Cardiac	Resuscitare cardiopulmonară, managementul căilor respiratorii, ventilație manuală și cu BVM, defibrilator extern automat	Resuscitare dinamică, inclusiv cu remedii medicamentoase administrate intravenos (include antiaritmice) și intratubar, interpretarea ECG (3 derivații, fără cele precordiale), defibrilarea cu aparat semi-automat sau cu defibrilator manual, cardioversie și stimulare cardiacă externă	Opțiuni extinse în terapia cu remedii medicamentoase, interpretarea ECG (12 derivații), utilizarea defibrilatorului manual, sincronizarea cardioversiei, stimularea externă a inimii
Monitorizarea cardiacă	Monitorizarea cardiacă și interpretarea ECG	Monitorizarea și interpretarea ECG cu 12 derivații	Monitorizarea și interpretarea ECG cu 18 derivații
Administrarea remediilor medicamentoase (RM)	Administrarea orală, intramusculară și prin inhalare a RM	Administrarea orală și intramusculară, prin inhalare, subcutană, intravenoasă, injectabilă în bolus sau în perfuzii și intraosoasă a RM	Administrarea orală și intramusculară, prin inhalare, subcutană, intravenoasă injectabilă în bolus sau în infuzii, endotraheală prin tub și rectală a RM
Remediile medicamentoase permise pentru administrare	RM cu risc scăzut dar necesare în situațiile de urgență (de exemplu, acidul acetilsalicilic (durere în piept), nitroglicerină (durere în piept), glucoză orală (diabet zaharat), glucagon (diabet zaharat), epinefrină (reacție alergică), salbutamol (astmul bronșic). Notă: unele jurisdicții permit, de asemenea, naloxonă (în supradozaj de narcotice), oxid de azot (pentru durere)	Extinderea considerabilă în administrarea RM interzise dar, de obicei, se limitează la aproximativ 20, inclusiv analgezice opiate (pentru durere), antiaritmice (în dereglări ale ritmului cardiac), medicamente cardiace majore de resuscitare, bronhodilatatoare (pentru respirație), vasoconstrictori (pentru a îmbunătăți circulația), sedative	Lista de RM este destul de extinsă (până la 60). Notă: în anumite jurisdicții paramedicii au dreptul de a administra orice medicament, atât timp cât paramedicii sunt cunoscuți cu remediul medicamentos pe care îl administrează Notă: În alte jurisdicții paramedicii sunt limitați în administrarea remediilor medicamentoase
Evaluarea pacientului	Evaluarea fizică a semnelor vitale de bază, colectarea anamnezei	Evaluarea fizică mai detaliată și colectarea anamnezei, auscultația, interpretarea rezultatelor de evaluare [8], interpretarea ECG, glucometriei, capnografiei și pulsometriei	Interpretarea rezultatelor de laborator, interpretarea clișeelor radiologice efectuate cu raze X, tomografiilor computerizate (TC), stabilirea diagnosticului clinic
Managementul plăgilor	Evaluarea și controlul hemoragiei, aplicarea pansamentului de compresie și a altor tipuri de pansamente		Prelucarea, lavajul și suturarea plăgii

menține și dezvoltă nivelul înalt al serviciilor de urgență. Deoarece în sistemul medical autohton o astfel de profesie lipsește, am considera necesar de a aborda acest subiect sub aspect atât instituțional, cât și de conținut. O cercetare mai detaliată în acest aspect ar conduce ulterior la fundamentarea științifică a diverselor fațete, pornind de la aspectul teoretic și finalizând cu cel practic. Prin urmare, s-ar dori asigurarea implementării experienței internaționale la capitolul dat, unde este aplicat deja sistemul unic de instruire specializată a profesioniștilor în medicina de urgență, care are un cost mai ieftin decât cel alocat de stat pentru instruirea „tradițională” a unui medic de urgență, instruirea ar fi efectuată într-un timp mai scurt și cu o eficiență mai înaltă în acordarea serviciilor respective populației, pentru ca ulterior, profesia „paramedic” să prospere în cadrul Național al Medicinii de Urgență.

În același context, am sugera să fie format un corp didactic, gen „Colegiul de Paramedici”, care ar putea fi creat în cadrul unui program special, de exemplu, pe baza Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, sub jurisdicția

Ministerului Sănătății și Educației, în strânsă colaborare cu asociațiile internaționale (AHA, ERC etc.) și cu unele instituții specializate de peste hotare, care consideră paramedicina drept o disciplină aparte, studiată în cadrul facultății Medicină de urgență, iar paramedicul – un specialist cu profesie distinctă.

Deaceea, aplicarea unui astfel de program specializat pentru dezvoltarea medicinei de urgență și implementarea unei noi profesii de „paramedic” în Republica Moldova, este un imperativ al timpului, care ar constitui un obiectiv oportun, necesar și realizabil, în special dacă luăm în considerare experiența și modelul anglo-american de dezvoltare a serviciilor medicale de urgență, și care ar putea include atât nivelurile universitare, cât și cele prespitalicesc și spitalicesc.

De asemenea, trebuie să se țină cont de faptul, că la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” își fac studiile studenții, care au calificarea de paramedici și dețin experiență de activitate în acest domeniu, cunosc „pe viu” cadrul de activitate al unui paramedic, fapt de care s-ar putea beneficia (de această experiență, cunoștințe și practică)

în dezvoltarea unei specialități moderne, atât de importante și necesare în Republica Moldova.

Concluzii

Drept urmare a studiului dat, în cadrul căruia s-a evaluat literatura de specialitate din domeniul medicinei de urgență, precum și experiența de dezvoltare a profesiei de "paramedic" din statele dezvoltate și, ținând cont de starea actuală existentă în Republica Moldova a serviciului medical de urgență, am dedus:

1. Evoluția cerințelor și necesităților sistemului de asistență medicală de urgență în lume conduce cert la apariția unei noi profesii medicale – de paramedic.

2. Trecerea la un nou sistem, recunoscut pe arena internațională în domeniul EMS, cum ar fi serviciile acordate de paramedici, permite o colaborare strânsă între specialiștii autohtoni și cei occidentali, la nivel universitar, prespitalicesc și spitalicesc, cu preluarea și implementarea celor mai avansate practici medicale în domeniul de urgență.

3. Costurile economice de pregătire și de implementare în serviciul medical de urgență a profesiei "paramedic" sunt cu mult mai reduse, în comparație cu pregătirea tradițională a unui medic specializat în domeniu.

4. Elaborarea și aplicarea unui program de formare a paramedicului, poate fi efectuat de profesioniști și specialiști universitari, sub auspiciul Ministerului Sănătății, cu implicarea structurilor internaționale de profil, cu organizarea stagerii peste hotare a specialiștilor pregătiți, inclusiv în Moldova.

5. Implementarea unei noi profesii antrenate în medicina

de urgență la nivel național precum cea de paramedic, necesită legiferarea și instituționalizarea obligatorie a acesteia.

6. Sistemul național de medicină de urgență va avansa, se va perfecționa, în corespundere cu cele mai bune practici occidentale și conform necesităților stringente ale Republicii Moldova.

References

1. Newton Bruce, CPR "Toronto EMS: History". Toronto EMS. <http://www.torontoems.ca/main-site/about/history.html>
2. Bonadonna Peter. Paramedic Ultrasound EMT-P, CI/C, Monroe Community College Paramedic Program. <http://www.paramedicultrasound.com/>.
3. Salaries, Strong Recruitment Ease Area Paramedic Shortage Raymond McCaffrey Washington Post Staff Writer, Friday, April 4, 2008 .
4. Cuciuc V, Grumeza D, Turchin R. Experiența mondială în serviciile medicale de urgență [World-wide experience in the services of emergency medicine]. *Curierul medical*. 2011;4:65-66.
5. Issues and solutions in introducing Western systems to the Pre-hospital care system in Japan. *WestJEM*. 2008;9:166-170.
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/Paramedic>.
7. Dick WF. Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2003;18;1:29-37.
8. Cooper S, Barrett B, Black S. The emerging role of the emergency care practitioner. *Emergency Medical Journal*. 2004;21(5):614-618.
9. British Paramedic Association, College of Paramedicine, official site: www.britishparamedic.org.
10. Chapman Susan A, Lindler Vanessa, Kaiser Jennifer A. EMS Workforce for the 21st Century: A National Assessment, final report 2008. Prepared by: University of California San Francisco Center for the Health Professions University of Washington Center for Health Workforce Studies Department of Family Medicine, National Highway Traffic Safety Administration Office of Emergency Medical Services, National Highway Traffic Safety Administration Office of Emergency Medical Services.

The role of some adipokines as a marker in the early diagnostics of the arterial hypertension in overweight and obese children

S. Cojocari

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology
29/1, N. Testemitsanu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: svetlanacojocari@rambler.ru. Manuscript received November 22, 2012; accepted April 15, 2013

Abstract

For a long time the adipose cell was considered to be inert in respect to its secretory function and having an almost exclusive role in storing lipids. But the recent investigation has shown that it has the ability of secreting many active substances (adipokines, cytokines) which through different pathogenic mechanisms cause the development of arterial hypertension, insulin resistance, satiety disorder, inflammation, endothelial dysfunction, etc. The article focuses on some of adipokines, involving a short review of accessible information from nowadays sources. The investigation ascertains the importance of adiponectine, leptine and tumor necrosis factor (α -TNF) as informative biomarkers to early diagnostics of arterial hypertension, obesity and metabolic disorders in children with these diseases. Therefore including in the list of tests for these children such noninvasive diagnostic methods as the determination of serum of adipokine (leptine, adiponectine), as well as testing the chronic inflammation marker (α -TNF) will help in preclinical diagnosing of these pathologies. Thus, taking early measures in prophylaxis and treatment will allow us to reduce the rates of health disorders and mortality from cardio-vascular diseases in adults.

Key words: arterial hypertension, children, informative markers, adipokine, overweight, obesity.

Реферат

Жировая клетка долгое время считалась инертной с точки зрения своей активности и, в то же время, играющей почти исключительную роль в хранении липидов. Однако, в последние десятилетия была открыта ее способность выделять множество активных веществ (адипокины, цитокины), которые действуя посредством различных патогенетических механизмов, вызывают развитие артериальной гипертензии, инсулинорезистентность, нарушение чувства насыщаемости, функции эндотелия, воспаление и т. п. Выделены только некоторые из адипокинов, краткий обзор информации о которых имеется в современной литературе. Автор приходит к заключению о значительной роли адипонектина, лептина и фактора некроза опухоли (α -ФНО) в качестве информативных биомаркеров для ранней диагностики артериальной гипертензии, ожирения и нарушений метаболических обменов у детей с такими нарушениями, как артериальная гипертензия, ожирение и избыточная масса тела. Таким образом, включение в программу исследования у этих детей таких методов неинвазивной диагностики, как определение сывороточного уровня лептина, адипонектина, а также фактора некроза опухоли (α -ФНО), будут способствовать установке диагноза на доклинической стадии заболевания, а ранние меры профилактики и лечения позволят снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, информативные биомаркеры, адипокины, избыточный вес, ожирение.

Întroducere

Adipocitul sintetizează peste 50 de substanțe diferite, unele adipokine, cum ar fi leptina și adiponectina, au fost studiate și în contextul controlului tensiunii arteriale, iar alte citokine, pot contribui la inflamația cronică și rezistența la insulină, crescând dovezile care sugerează că producția aberantă și eliberarea acestor factori din adipocit, contribuie la prevalența înaltă a hipertensiunii arteriale în populația obeză [1].

Leptina

Leptina (din greacă: leptos – subțire), este un hormon constituit din 167 de aminoacizi, secretat în sânge aproape exclusiv de către adipocite în funcție de masa țesutului adipos, controlează aportul alimentar și consumul de energie. Receptorii leptinici sunt situați preponderent în hipotalamusul mediobasal, nucleele arcuate, ventromediale și dorsomediale. Prin intermediul receptorilor din aceste nuclee hipotalamice, leptina scade aportul alimentar și crește consumul de energie. Mediarea creșterii cheltuielilor energetice de către leptină rezultă din creșterea fluxului eferent al sistemului nervos simpatic. Prin urmare, mutațiile genetice, fie ale leptinei sau ale receptorilor săi conduc la dezvoltarea obezității [1]. Receptorii leptinici fac parte din clasa I, familia receptorilor de citokine, izoforma Ob-Rb este exprimată în hipotalamus și mediază efectul anorectic al leptinei. Alte izoforme ale receptorilor, cum ar fi, Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd și Ob-Rf sunt prezente în țesuturile periferice [2]. Studii clinice au examinat indicele leptinic liber (raportul dintre concentrația leptinei și receptorii solubili leptinici în plasmă), ca indicator al statutului prehipertensiv la subiecții normoponderali. Rezultatele studiului au demonstrat că indicele leptinic poate oferi o valoare de prognostic față de hipertensiunea arterială și evenimentele cardiovasculare, sugerând că leptina este capabilă să regleze tensiunea arterială [3]. Totodată, concentrația leptinei serice variază în diferite perioade ale vârstei, precum și în funcție de gen, greutatea corporală, iar normativele disponibile sunt destinate doar persoanelor cu vârsta de peste 18 ani. Aceste diferențe de sex, în opinia unor autori sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenelor, progesteronului și efectului supresiv al androgenilor [4]. Astfel, un studiu care a inclus 357 de copii supraponderali (vârsta medie 9,5 ani), a constatat niveluri serice ale leptinei semnificativ legate de sex (media: fete 48,0 ng/ml, băieți 34,4 ng/ml; $p = 0,003$); sexul feminin și indicele masei corporale (IMC) mai mare au fost semnificativ

și independent asociate cu valorile leptinei serice crescute [5]. Într-o altă cercetare efectuată pe un lot de 63 de copii obezi, prepubertari, de ambele sexe și un grup de control, format din același număr de copii normoponderali, s-a obținut o valoare medie a concentrației serice a leptinei mai mică decât în studiul precedent, însă, de asemenea, semnificativ mai mare la copiii obezi ($19,9 \pm 7,4$ ng/ml), vizavi de grupul de control ($7,9 \pm 5,1$ ng/ml) [6].

Leptina reflectă masa țesutului adipos și este mult crescută în obezitate. Într-un studiu prospectiv de cohortă, care a inclus 268 de băieți și 251 de fete cu vârsta de 9-10 ani, urmăriți pe o perioadă de 3 ani, s-a demonstrat că valorile de referință ale leptinei, adiponectinei și IMC, înregistrate la vârsta de 9-10 ani, au corelat cu măsurările efectuate trei ani mai târziu. Totodată, valorile serice ale adiponectinei au scăzut, iar valorile leptinei au crescut la copiii ale căror IMC s-a majorat în această perioadă [7]. Rezultate similare s-au obținut într-o altă cercetare, care a înrolat 3505 copii, cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani, 1722 de fete și 1783 de băieți, constatând creșterea concentrației leptinei și scăderea adiponectinei serice paralel cu gradul obezității, ambele fiind influențate de pubertate, iar obezitatea centrală având un efect aditiv asupra nivelului leptinei [8]. Totodată, autorii unui alt studiu, care a inclus 86 de copii supraponderali și obezi au înregistrat în 53% din cazurile investigate leptinorezistență. Indiferent de tipul de depunere a grăsimii s-a constatat o corelație semnificativă statistic între leptină și IMC, circumferința taliei și circumferința șoldurilor [4].

După cum s-a demonstrat anterior, concentrația leptinei plasmatică este elevată la persoanele obeze, însă, unele studii indică faptul că leptina serică este crescută la subiecții hipertensivi, independent de greutatea corporală. Astfel, un studiu, care a inclus 3505 copii chinezi, cu vârsta între 6-18 ani, a demonstrat rolul leptinei și adiponectinei ca biomarkeri informativi de risc pentru obezitate, sindrom metabolic, profiluri metabolice anormale la copiii cu greutate normală [8]. Rezultate similare s-au obținut și într-o altă cercetare, care a înrolat 321 de copii (din ei 200 de băieți și 121 de fete normoponderale) și 109 băieți și 212 fete obeze, cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani, constatând în analizele de regresie, că nivelurile majorate ale leptinei au fost predictive pentru factorii de risc cardiovascular, atât în grupul cu greutate normală cât și la subiecții obezi. Un nivel ridicat al leptinei a servit

drept factor de predicție a prezenței sindromului metabolic în ambele loturi. Prin urmare, autorii concluzionează că leptina este cel mai sensibil indicator pentru estimarea factorilor de risc cardiovascular și prezenței sindromului metabolic [9].

Totodată, riscul crescut de boli cardiovasculare la persoanele obeze, fac adipokinele, inclusiv, leptina un instigator atractiv de ateroscleroză. În studiile *in vitro* pe animale au fost atribuite leptinei diferite proprietăți aterogene, inclusiv, stresul oxidativ crescut, insuficiența de vasorelaxare, creșterea trombozei. Există dovezi precum că leptina ar putea juca un rol etiologic în bolile cardiovasculare prin stimularea inflamației vasculare, stres oxidativ și hipertrofia musculaturii netede vasculare [10]. Într-un studiu prospectiv mare, leptina a fost asociată independent cu un risc crescut de boli coronariene [11]. Doze mari de leptină contribuie la creșterea excreției de Na^+ în termen scurt, parțial, prin scăderea activității Na/K ATP-azei renale (pompa de sodiu). Acest efect este mediat de fosfatidilinozitol 3-kinază (PI3K). Spre deosebire de creșterile acute, creșterea cronică a nivelului de leptină în plasmă, observată la pacienții cu sindrom metabolic, afectează excreția renală de Na^+ , care este asociată cu creșterea activității renale a Na/K -ATP-azei [2]. Totodată, leptina modulează răspunsul imun T-celular, stimulează proliferarea celulelor T-helper și potențează producția de citokine proinflamatorii: secreția factorului necrozei tumorale, interleukinelor 2 și 6, precum și CRP în hepatocitele umane [12]. Astfel, leptina, prin citokinele proinflamatorii, ar putea contribui la disfuncția endotelială, ateroscleroză și rezistența la insulină în starea de hiperleptinemie.

Adiponectina

Adiponectina este o altă proteină plasmatică, derivată din adipocit, care a fost descoperită în anul 1995, fiind compusă din 244 de resturi de aminoacizi, cu o structură omoloagă cu cea a colagenului VII și X (domeniul N-terminal) și a complementului Cq1 (domeniul globular). În circulație se găsește sub formă de oligomer sau multimer, forma majoră se consideră a fi cea de multimer. Diferiți oligomeri adiponectinici dețin funcții distincte biologice. Cele mai multe efecte ale adiponectinei insulinsensibilizante au fost legate de izoenzima HMW, întrucât la efectele centrale ale adiponectinei contribuie izoformele hexamer și trimer. Unele studii au demonstrat oligomerul HMW invers asociat cu riscul de diabet, independent de adiponectina totală, fiind și responsabil pentru sindromul metabolic [13].

Adiponectina își exercită efectele prin intermediul receptorilor transmembranari de două tipuri (AdipoR1 și AdipoR2). AdipoR1 este predominant exprimat în mușchii scheletici, cu o preferință pentru legarea de adiponectină globulară, iar AdipoR2 se află predominant în ficat [12]. Concentrația plasmatică a adiponectinei la persoanele adulte este cuprinsă între 3-30 $\mu\text{g}/\text{ml}$, fiind o proteină antiinflamatoare, insulinosensibilizantă și antiaterogenă, secretată exclusiv de către adipocite [8]. Principalele efecte ale adiponectinei sunt: reglarea metabolismului glucozei, îmbunătățirea sensibilității la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea transformării în celule spumă a macrofagelor, scăderea prolifera-

rării și migrării celulelor musculare netede [14]. Se raportează capacitatea adiponectinei de îmbunătățire a sensibilității la insulină prin creșterea cheltuielilor energetice și oxidarea acizilor grași, prin AMP activarea protein kinazei (AMPK), precum și prin creșterea expresiei genelor țintă PPAR α , cum ar fi: CD36, acil-coenzim oxidaza și decuplarea proteinei 2 [12]. De asemenea, adiponectina crește producția de NO endotelial, sporind astfel vasodilatația și inhibarea agregării plachetare. Adiponectina influențează remodelarea cardiacă și se crede că ar avea un efect protector asupra prejudiciului cardiac ischemic/reperfuzie. Studiile anterioare au stabilit rolul protector al adiponectinei împotriva hipertensiunii arteriale printr-un mecanism endotelial dependent. Adiponectina promovează vasodilatația endotelial dependentă, iar aceste efecte sunt diminuate de obezitate [1, 14]. Unele cercetări au analizat relația dintre adiponectină și hipertensiunea arterială la copii. Astfel, un mic studiu realizat pe 41 de adolescenți obezi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, a constatat niveluri serice mai mici ale adiponectinei totale asociată cu valori majorate ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice, obținute la monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 de ore [15]. Rezultate similare au fost obținute de un alt studiu, care a inclus 68 de copii de sex feminin (vârsta $16,1 \pm 1,8$ an), constatând corelarea semnificativă a nivelurilor adiponectinei serice, atât cu tensiunea arterială sistolică, cât și cu tensiunea arterială diastolică. În modele liniare de regresie, cu ajustarea pentru vârstă și alți factori antropometrici sau metabolici, doar tensiunea arterială sistolică a fost independent legată de nivelurile plasmatică ale adiponectinei. Prin urmare, autorii au constatat că tensiunea arterială sistolică este invers proporțională cu adiponectinemia, independent de alte variabile ale sindromului metabolic și alți factori de risc cardiovascular la adolescentele sănătoase. Acest fapt întărește rolul potențial al adiponectinei în fiziopatologia sindromului metabolic și bolilor coronariene [16]. Deși mecanismele, prin intermediul cărora hipoadiponectinemia influențează tensiunea arterială, nu sunt complet înțelese, se discută, în ultimul timp, implicarea următoarelor mecanisme: activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, disfuncția endotelială și activitatea crescută a sistemului nervos simpatic. Dovezile pentru rolul adiponectinei în reglementarea activității sistemului nervos simpatic se limitează la studiile, care demonstrează că injectarea acută de adiponectină reduce activitatea renală a sistemului nervos simpatic și valorile tensiunii arteriale [12, 14]. Nivelurile adiponectinei sunt mai mici la copiii și adolescenții obezi, în timp ce markerii de inflamație și citokinele proinflamatorii sunt mai mari. Hipoadiponectinemia poate contribui la inflamația cronică sistemică asociată cu obezitatea din copilărie. Astfel, un studiu care a inclus un grup multiethnic din 589 de copii și adolescenți obezi a demonstrat un nivel scăzut de adiponectină asociat, nu numai cu niveluri elevate ale CRP (proteinei C-reactive), dar și cu componentele sindromului metabolic. Prin urmare, conform autorilor, adiponectina poate fi unul dintre semnalele care leagă inflamația și obezitatea, putând funcționa și ca un biomarker al sindromului metabolic din copilărie [17]. Totodată, concentrația plasmatică a adiponectinei este scăzută

nu numai la pacienții obezi și hipertensivi, dar și la cei cu diabet zaharat tip 2, la persoanele cu rezistență la insulină și cu dislipidemie. O cohortă pediatrică mediteraneană, care a cuprins 1138 de copii sănătoși (vârsta medie $11,2 \pm 0,7$ ani) prin analiza de regresie a demonstrat că adiponectina ($\beta = -0,501$, $p = 0,003$) și leptina ($\beta = 0,184$, $p < 0,0001$) prezic independent caracteristicile sindromului metabolic [18]. Rezultatele unui alt studiu, efectuat pe un lot de 79 de copii obezi, cu vârsta de 10-18 ani și 35 de copii sănătoși (grupul de control) au constatat la fetele obeze cu insulinorezistență o concentrație mai mare a leptinei, în comparație cu fetele obeze fără insulinorezistență ($p < 0,05$) și o concentrație mai mică a adiponectinei a fost prezentă la copiii cu insulinorezistență și sindrom metabolic ($p < 0,05$). În acest studiu s-a observat o relație legată de sex între leptina plasmatică și insulinorezistență. Hipoadiponectinemia a corelat cu tulburările metabolice, independent de IMC [19].

În afară de acțiunile periferice, adiponectina posedă efecte centrale în reglementarea homeostaziei de energie. Astfel, adiponectina a fost prezentă în lichidul cefalorahidian, în mare parte, sub formă de trimer și hexamer, în contrast cu distribuția adiponectinei în ser, care constă într-o masă moleculară mai mare. Prin urmare, se presupune că adiponectina sporește aportul alimentar prin creșterea activității hipotalamice a AMPK, în condiții de repaus alimentar [20].

TNF- α (factorul necrozei tumorale)

Mecanismul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale este extrem de complex. Relația obezitate-inflamație este unul dintre probabili factori responsabili pentru hipertensiunea arterială [14]. La mijlocul anilor 1990, a fost descris TNF, o citokină proinflamatoare a cărei expresie este crescută în țesutul adipos la obezi. Această citokină este produsă, în principal, de macrofagele țesutului adipos, precum și de către înseși adipocite [12, 14]. Există o relație între TNF- α și efectul lipoprotein lipazei, care este responsabilă pentru descompunerea trigliceridelor circulante și a colesterolului cu densitate foarte scăzută. În sindromul metabolic, există o creștere a expresiei TNF- α în macrofage și o scădere a activității lipoprotein lipazei, cauzând astfel hipertrigliceridemie. TNF- α induce rezistență la insulină prin diminuarea activității tirozin kinazei receptorilor insulinici și fosforilarea serinică a substratului 1 insulinic, care convertește această proteină într-un inhibitor al receptorilor de insulină în țesutul adipos. De asemenea, TNF- α joacă un rol important în stimularea expresiei altor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-6, și reduce expresia mediatorilor antiinflamatori, cum ar fi adiponectina. TNF- α activează, de asemenea, transcrierea factorului nuclear kappa beta (NF- $\kappa\beta$), care induce modificări inflamatorii în peretele vascular [14].

Concluzii

Prin urmare, includerea în programul de examinare a copiilor hipertensivi, supraponderali și obezi aprecierea leptinei, adiponectinei și TNF α va condiționa recunoașterea hipertensiunii arteriale esențiale și a complicațiilor definite de aceasta, la etape preclinice, contribuind astfel, la inițierea pre-

coce a măsurilor de profilaxie și tratament, reducând astfel din morbiditatea și mortalitatea prin patologii cardiovasculare.

References

1. Yiannikouris Frederique, Gupte Manisha, Putnam Kelly, et al. Adipokines and Blood Pressure Control. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):195-200.
2. Betowski Jerzy. Leptin and the Regulation of Renal Sodium Handling and Renal Na⁺-Transporting ATPases: Role in the Pathogenesis of Arterial Hypertension. *Current Cardiology Reviews*. 2010;6:31-40.
3. Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Papazachou O, et al. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study. *Hypertension*. 2009;53:965-972.
4. Mynalova NN, Sundukova EL, Rovda YuI. Hiperleptinemia i ee kliniko-metabolicheskie assotsiatsii pri sindrome insulinorezistentnosti i detei i podrostkov [Hyperleptinemia and its clinic-metabolic associations in case of insulin resistant syndrome in children and teenagers]. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2009;88(6):6-13.
5. Antunes Henedina, Santos Cristina, Carvalho Susana. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *British Journal of Nutrition*. 2009;101:1262-1266.
6. Aygun Denizmen, Gungor Serdal, Ustundag Bilal, et al. Proinflammatory Cytokines and Leptin Are Increased in Serum of Prepubertal Obese Children. *Mediators of Inflammation*. 2005;3:180-183.
7. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, et al. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2009;8:30.
8. Jie Mi, Munkonda Mercedes Nancy, Ming Li, et al. Adiponectin and Leptin Metabolic Biomarkers in Chinese Children and Adolescents. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity*. 2010. Article ID 892081.
9. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circulation Journal*. 2008;72(11):1874-1878.
10. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation*. 2008;117:3238-3249.
11. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104:3052-3056.
12. Rasouli Neda, Kern Philip A. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(Suppl 1):S64-S73.
13. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med*. 2008;149:307-316.
14. Barbosa José Augusto A, Rodrigues Alexandre B, Mota Cleonice Carvalho C, et al. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:287-295.
15. Shatat IF, Freeman KD, Vuguin PM, et al. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res*. 2009;65:691-695.
16. Kuo-Chin Huang, Chi-Ling Chen, Lee-Ming Chuang, et al. Plasma Adiponectin Levels and Blood Pressures in Nondiabetic Adolescent Females. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4130-4134.
17. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4415-23.
18. Papoutsakis C, Yannakoulia M, Ntalla I, et al. Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin. *Metabolism*. 2012;61(2):140-5.
19. Chrzanowska J, Zubkiewicz-Kucharska A, Noczyńska A. Adipocytokines concentration and metabolic parameters in obese children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2011;17(3):145-51.
20. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007;6:55-68.

Diabetic encephalopathy

*M. O. Myronenko, T. V. Myronenko

Department of Neurology and Neurosurgery, State Medical University of Lugansk, Ukraine

*Corresponding author: mironenkomira@mail.ru. Manuscript received January 25, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

Diabetic encephalopathy is a heterogeneous clinical complex of syndromes in the development of which not only a hyperglycaemia and the metabolic changes related to it but also early cerebral atherosclerosis, arterial hypertension, diabetic autonomic neuropathy of heart and concomitant somatic pathology are involved. That is why the clinical description of this type of encephalopathy does not have specific markers and represents the traditional reaction of cerebral tissue to chronic hypo perfusion. The authors focus on some aspects of pathogeny, clinical data and diagnostics. The necessity of diagnostic research of functional activity of sensory, vestibular and visual analyzers, allowing defining the specification of the damage of the concrete areas of brain in chronic hyperglycemia is well proven. The accent is made on the expedience of the usage of neurovisualisation and the determination of the state of the cerebral hemodynamics to make the data about the pathomorphologic changes in cerebrum objective.

Key words: diabetic encephalopathy, diagnostics.

Реферат

Диабетическая энцефалопатия представляет собой гетерогенный клинический комплекс синдромов, в развитии которого принимают участие не только гипергликемия и связанные с ней метаболические изменения, но и ранний церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, диабетическая автономная невропатия сердца, сопутствующая соматическая патология. Именно поэтому клиническая характеристика данного вида энцефалопатии не имеет специфических маркеров и отображает традиционную реакцию мозговой ткани на хроническую гипоперфузию. Авторами уделено внимание некоторым аспектам патогенеза, клиники и диагностики. Доказана необходимость диагностического исследования функциональной активности сенсорных, вестибулярных и зрительных анализаторов, позволяющих определить избирательность поражения отдельных зон мозга при хронической гипергликемии. Сделан акцент на целесообразность использования нейровизуализации и определение состояния мозговой гемодинамики для объективизации данных морфо-структурных изменений в головном мозге.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, диагностика.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из актуальных проблем современной медицины [1, 2, 3]. В настоящее время в мире насчитывается около 239 млн. больных СД, из них 98% СД 2 типа. В соответствии с литературными данными возрастает распространенность СД с 2,8% в 2000 году во всех возрастных группах до 4,4% к 2030 году. Число больных СД составит 366 миллионов человек к концу 2030 года. Высокая распространенность диабета во всех странах мира позволяет говорить о глобальной эпидемии СД [4, 5]. Социальное значение этой проблемы заключается в ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений диабета: микроангиопатии (нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, гангрена нижних конечностей), нейропатии [1, 6]. Вместе с тем, наиболее ранним и частым осложнением СД является диабетическая нейропатия (ДН) [1, 7]. ДН оказывает значимое влияние на клиническое течение заболевания, его прогноз, увеличивая общую летальность при СД в два-три раза. Диабетическая нейропатия была дифференцирована Прихожан В. М. в виде центральной и периферической формы [7].

К центральной форме нейропатии автор отнес острые нейropsychические нарушения при гипогликемических, кетоацидотических, гиперосмолярных и лактатацидотических состояниях, острые нарушения мозгового кровообращения, невротические и психопатоподобные состояния, энцефалопатию, миелопатию.

Эта классификация базируется на клинко-анатомических принципах. Вместе с тем, выделение изолированных синдромов в виде психоневротических расстройств и эпилепсии, вероятно, нецелесообразно, так как они являются клинической составляющей энцефалопатии или хронической церебральной ишемии.

Классификация Дуск Р. J. и соавт., 1987, весьма удачно обобщает варианты неврологических нарушений у больных СД [8]. Однако, в этой классификации значительное внимание уделено рассмотрению поражений периферической нервной системы при СД, и недостаточное – центральной форме нейропатии, в частности, энцефалопатии. Балаболкин М. И. в своей классификации выделил субклиническую и клиническую стадии нейропатии, что является ценным для практикующих врачей. Клиническая стадия нейропатии включает центральную форму (энцефалопатию, миелопатию), периферическую форму (диффузную нейропатию, диффузную автономную нейропатию). Таким образом, Балаболкин М. И. впервые предложил рассматривать поражение внутренних органов при СД как результат вегетативной дисрегуляции и дисавтономии [4]. Котов С. В. и соавторы (2000 г.), предложили классификацию диабетической нейропатии, также основанную на клинко-анатомических принципах, с выделением центральной и периферической нейропатии при СД. Центральная нейропатия включила диабетическую энцефалопатию; острые нервно-психические расстройства на фоне декомпенсации метаболизма (кетоацидотические, гиперосмолярные, лактатацидемиче-

ские, гипогликемические состояния) и острые нарушения мозгового кровообращения (преходящие формы и мозговые инсульты) [9].

ДЭ развивается в любом возрасте при СД. Тяжелая энцефалопатия может развиваться вследствие лабильного течения СД, с частыми гипогликемиями. Гипергликемия индуцирует поражение головного мозга у больных СД 1 типа, однако патофизиология ДЭ при СД 1 и СД 2 типов недостаточно изучена. По мнению ряда исследователей, у больных СД 1 типа церебральные симптомы и психоэмоциональные расстройства чаще связывают с проявлениями декомпенсации углеводного обмена или соматической патологии, у больных СД 2 типа – с сопутствующими сосудистыми поражениями, обусловленными атеросклерозом и артериальной гипертензией. Несмотря на то, что СД 1 и 2 типов являются этиологически неоднородными, разделить метаболическую и сосудистую энцефалопатию практически невозможно. Многочисленные авторы полагают, что ведущим патогенетическим фактором ДЭ для клеток мозга выступает глюкоза. А поскольку при СД, несмотря на наличие гипергликемии, нарушается утилизация глюкозы, то создаются условия для развития хронического энергодефицита. Именно поэтому при диабете часто нарушается энергетический метаболизм в клетках нервной системы и активируется сорбитоловый путь окисления глюкозы с последующим повышением в нейронах коллоидно-осмотического давления и накоплением воды.

Современные представления о механизмах повреждающего действия хронической церебральной ишемии связаны с пониманием сложных соотношений между сосудистым обеспечением и морфофункциональным состоянием тканей головного мозга [7]. Диабетическая микро-, макроангиопатия, артериальная гипертензия, церебральный ангиоатеросклероз обуславливают морфологические изменения в головном мозге при СД [8, 10].

Распространенное поражение мелких артерий головного мозга проявляется следующими основными типами изменений: диффузное симметричное поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) и множественные лакунарные инфаркты.

Риск развития расстройств мозгового кровообращения у больных СД при наличии микрососудистых осложнений возрастает, особенно при большой длительности заболевания. Вследствие поражения артерий мелкого калибра у больных СД повышен риск развития «немых» инсультов-инфарктов небольшого размера, расположенных в глубинных отделах белого вещества больших полушарий. СД ассоциируется с лакунарным (очаговым) инсультом. Если лакунарные очаги чаще обусловлены локальной окклюзией мелких артерий, то в генезе диффузного поражения белого вещества ведущая роль принадлежит повторяющимся эпизодам гипоперфузии, которые возникают в силу взаимодействия ряда причин.

Поражение мелких пенетрирующих сосудов, приводят к диффузному поражению белого вещества. В ре-

зультате микроангиопатий, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, артериальной гипертензии, мелкие сосуды утрачивают способность расширяться. Арреактивность сосудов приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, обеднению гемодинамического резерва и сужению «коридора» допустимых изменений перфузии (рис. 1).

Преимущественное страдание белого вещества в перивентрикулярных и глубинных отделах мозга при церебральной гипоперфузии объясняется особым характером их кровоснабжения, обеспечиваемого сосудами терминального типа, не имеющими коллатералей (рис. 2), в которых часто наблюдается ремоделирование.

В результате хронической гипоперфузии или повторных преходящих сосудистых эпизодов гипоперфузии в глубинных слоях белого вещества полушарий развиваются, так называемые, неполные инфаркты, характеризующиеся демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов, утратой аксонов, глиозом, но (в отличие от ишемического инсульта) без формирования очагов некроза. Кроме того, в зонах диффузного поражения белого вещества при патоморфологическом исследовании обнаруживают множественные мелкие инфаркты и кисты, расширение периваскулярных пространств, периваскулярный отек, явления валлеровской дегенерации, снижение численности нейронов, аксонов, глиоз (рис. 3).

Наряду с поражением глубинных отделов мозга у больных с церебральной микроангиопатией могут выявляться гранулярная атрофия корковых отделов и корковые микроинфаркты. Микроинфаркты – небольшие ишемические очаги до 5 мм в диаметре, выявляемые только при микроскопии. Они часто включают изменения, характерные для неполного инфаркта и локализованы как в коре, так и в подкорковых структурах. Микроинфаркты обычно связаны с артериолосклерозом, атеросклерозом крупных мозговых артерий, микроэмболией [8, 10] (рис. 4).

Прогрессирование макроангиопатии нередко приводит к истончению мышечного слоя сосудов, увеличению толщины интимы, формированию гемодинамически значимых стенозов крупных артерий с повышенным риском пристеночного тромбообразования и угрозой полной окклюзии сосуда. Риск развития мозгового инфаркта возрастает при недостаточном функционировании анастомозов, в частности, неполноценности сосудов Виллизиева круга. Распространенное поражение артериальной системы мозга сопровождается снижением сосудистой реактивности, что также неблагоприятно сказывается на состоянии мозговой гемодинамики. Таким образом, патоморфологическим субстратом при ДЭ является комплекс морфоструктурных изменений в сосудах головного мозга, как крупного, так и мелкого калибра атеросклеротического типа и мозговой ткани корково-подкоркового уровня с очагами демиелинизации, лейкоареоза, некроза. Эти изменения являются неспецифическими, они характеризуют энцефалопатию любого генеза и дают осно-

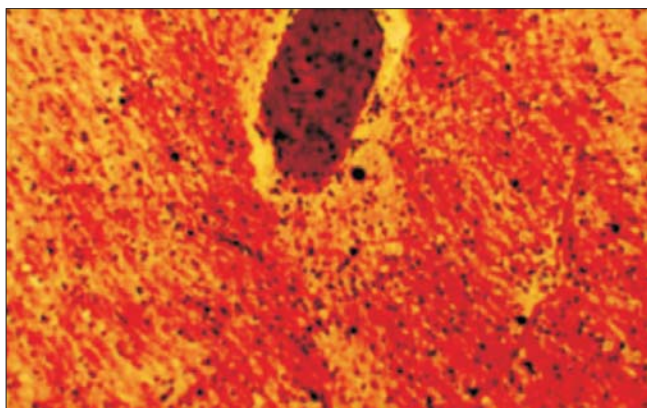


Рис. 1. Лакуны в веществе головного мозга, демиелинизация белого вещества. Окраска гематоксилином и эозином, x 100.

вание утверждать о единых патогенетических механизмах хронической церебральной ишемии, независимо от этиологического фактора.

Основные диагностические критерии ДЭ базируются на выявлении клинических признаков неврологического и нейропсихологического дефектов, признаков цереброваскулярного заболевания и установления причинно-следственной связи между ними [11].

Критериями диагноза ДЭ являются следующие признаки:

- наличие заболевания (СД), приводящего к прогрессирующему нарушению кровообращения головного мозга;
- рассеянные очаговые неврологические симптомы и нарушения когнитивных функций (внимания, памяти и интеллекта);
- наличие причинно-следственной связи между нарушением церебральной гемодинамики и развитием клинической симптоматики;
- изменения, выявляемые при функциональных методах исследования головного мозга.

Клинические проявления ДЭ, в зависимости от стадии процесса, могут варьировать от субклинических до признаков стойкого неврологического дефицита в сочетании с эмоционально-личностными и когнитивными расстройствами [12]. Субклиническим проявлением ДЭ являются начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, в виде головной боли, повторяющейся минимум один раз в неделю в течение трех месяцев, головокружения, шума в голове, снижения памяти и работоспособности (необходимо не менее двух из выше перечисленных признаков).

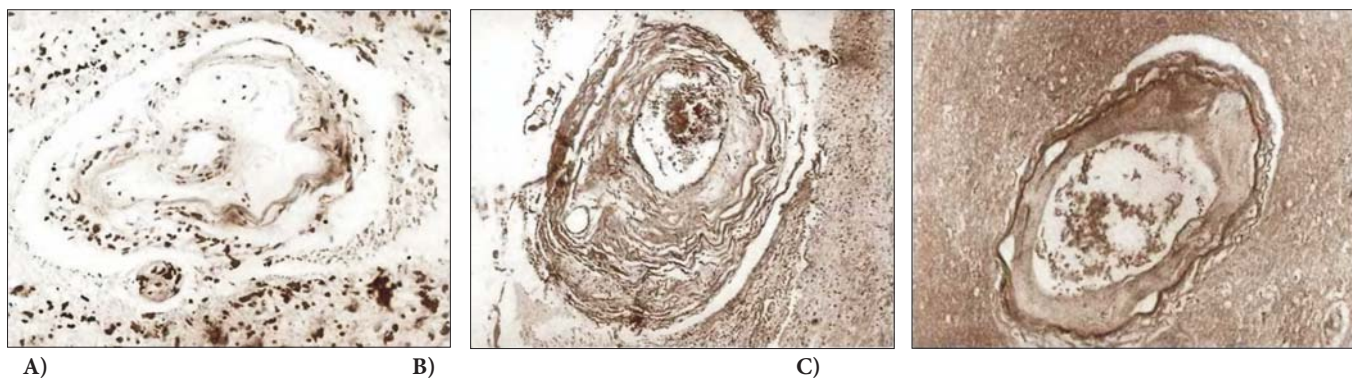


Рис. 2. А, В – перекалибровка интрацеребральной артерии с формированием склероза (окраска гематоксилином и эозином, x 100). С – интрацеребральная артерия с тонкой эластической мембраной, прилежащей непосредственно к наружной оболочке (окраска фукселином на эластические волокна, x 100).

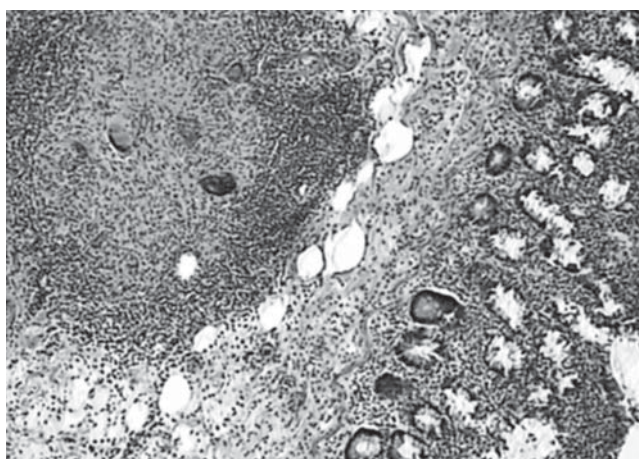


Рис. 3. Выраженный периваскулярный отек в стволе головного мозга (окраска гематоксилином и эозином, x 400).



Рис. 4. Лакунарный микроинфаркт головного мозга (окраска гематоксилином и эозином, x 100).

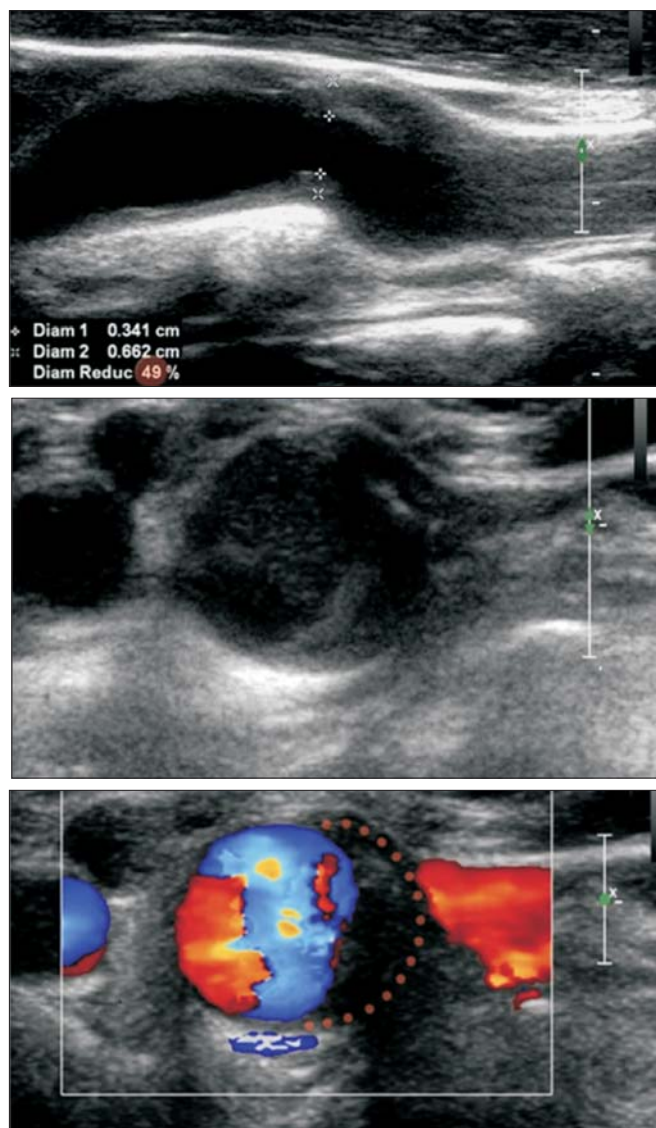


Рис. 5. А, В – склеротические изменения в каротидном бассейне с формированием стеноза. С – дефект заполнения сосуда при дуплексном сканировании.

Для диабетической энцефалопатии [11], прежде всего, характерен традиционный церебрастенический синдромокомплекс в виде общей слабости, повышенной утомляемости, снижения работоспособности, эмоци-

ональной лабильности, тревожности, нарушения концентрации внимания. Часто ему сопутствует цефалгический синдром, по типу головной боли напряжения (сжимающая, стескивающая, в виде «тесного головного убора») или ишемически-гипоксической (чувство тяжелой головы и невозможность сосредоточиться). У пациентов часто наблюдается синдром вегетативной дисфункции с развитием вегетативных пароксизмов, липотимий и синкопы. Кроме астенических и вегетативных проявлений обнаруживаются очаговые нарушения: верхнестебельные – синдром Аргайла-Робертсона, анизокория, пирамидная недостаточность, нередко является вестибулярно-атактический синдром. Указанные изменения сочетаются со снижением когнитивных функций: нарушением памяти, внимания, замедлением мышления, апатией, депрессией, связанных с дисфункцией неспецифических срединных структур головного мозга. Имеется мнение, что значительные колебания постпрандиальной глюкозы приводят к дезорганизации нейрональных связей в гиппокампе, нарушению обучения и функции внимания [13]. В отдельных эпидемиологических исследованиях показано, что СД и снижение функции мозга (когнитивной), являются социальной проблемой [14, 15, 16]. Считают, что когнитивные нарушения у больных СД 1 типа связаны с нарушением углеводного обмена [16]. Развитие когнитивных нарушений у больных СД 1 типа зависит от срока заболевания, контроля гипергликемии и эпизодов гипогликемии [17]. В одной из работ исследователи утверждают, что СД 1 типа у детей ассоциируется с центральной мозговой атрофией и значительными интеллектуальными нарушениями в будущем [17]. В формировании когнитивных дисфункций у пациентов СД 2 типа имеет значение уровень гликемии, инсулина, липидов, артериального давления [13, 17]. Нарушение когнитивных функций у пациентов СД 2 типа связаны, как с микро-, макроvasкулярными осложнениями, так и являются проявлением общего нейродегенеративного процесса. В исследовании, включающем 5687 больных, сравнивались когнитивные функции у лиц с СД 2 типа, с нарушенной толерантностью к углеводам и нормогликемией. При этом у пациентов СД 2 типа выявлены самые тяжелые когнитивные нарушения среди мужчин и

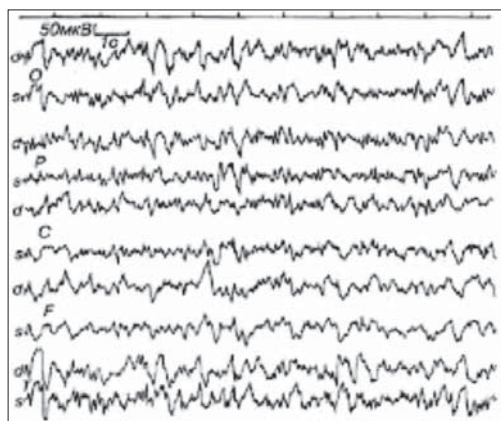
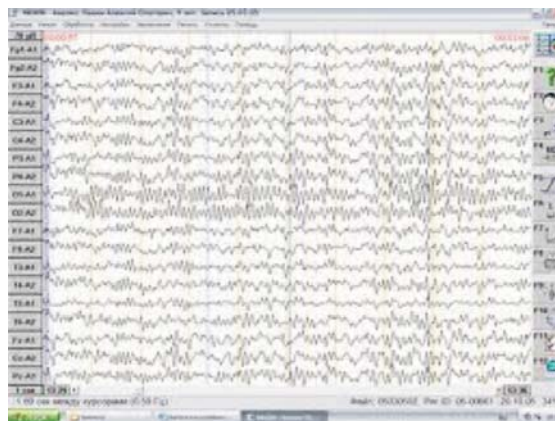


Рис. 6. Выраженные диффузные изменения на ЭЭГ при диабетической энцефалопатии.



женщин среднего возраста [15]. При этом, кроме нарушения когнитивной функции, СД повышает риск развития васкулярных деменций [15, 18]. Результаты клинического анализа когнитивной функции у пожилых больных с СД установили, что снижение мозговых функций обусловлено нарушением мозгового кровотока, особенно в лобно-височной области. Одной из причин нарушения памяти при СД, по мнению исследователей, является уменьшение размеров гиппокампа [13, 19]. Установлена связь между уровнем гипергликемии и объемом гиппокампа у пациентов с СД. Несмотря на значительное количество работ, посвященных данной проблеме, механизмы поражения головного мозга, приводящие к когнитивным нарушениям, остаются еще недостаточно изученными [19].

При СД часто встречаются депрессивные расстройства. Как показывают наблюдения, более 32% пациентов, страдающих СД, подвержены депрессии. Наличие депрессивного синдрома, снижение внимания и памяти рассматривают как предикторы диабетической энцефалопатии [20]. Длительное заболевание СД ускоряет старение головного мозга, развитие неврологического дефицита и депрессии. По мнению специалистов, одной из причин депрессии при СД являются изменения в организме, связанные с нарушением метаболизма серотонина и дофамина. [20, 1, 11, 13]. Другая причина – это постоянная зависимость от приема сахароснижающих препаратов, инсулина, боязнь передачи СД по наследству.

Различают три стадии клинических проявлений диабетической энцефалопатии.

В I стадии (начальной) – преобладают жалобы на головные боли, головокружения, тяжесть и шум в голове, нарушение сна, повышенную утомляемость, раздражительность. В неврологическом статусе определяется «микроочаговая» симптоматика в виде оживления глубоких рефлексов с возможной их асимметрией, наличие субкортикальных рефлексов, нарушения конвергенции, умеренные когнитивные расстройства, в виде нарушения внимания, познавательной активности, снижения памяти на текущие события без нарушения профессиональной и социальной адаптации.

Во II стадии (субкомпенсации) характеризуется наличием стойкой очаговой неврологической симптоматики с формированием клинических синдромов (вестибуло-атактического, пирамидного, акинетико-ригидного). Усугубляются когнитивные расстройства в этой стадии, что выражается снижением памяти, в том числе профессиональной, а также нарушением внимания, замедлением психических процессов (брадифрения), ограничением способности к планированию и контролю. Эмоционально-личностные расстройства проявляются эмоциональной лабильностью, депрессиями, снижением критики к своему состоянию. Нарушается профессиональная и социальная адаптация больного, однако сохраняется возможность самообслуживания.

В III стадии (декомпенсации), кроме синдрома или сочетания синдромов, характерных для II стадии, часто

определяются псевдобульбарные расстройства, остаточные явления перенесенных транзиторных ишемических атак в виде пирамидной и экстрапирамидной симптоматики. Появление церебральной атаксии связывают с перенесенной гипогликемией. Когнитивные расстройства характеризуются прогрессирующим снижением критики с явлениями деменции [16]. Эмоционально-личностные нарушения проявляются апатико-абулическим синдромом, депрессией, расторможенностью. Больные утрачивают способность к самообслуживанию и нуждаются в постороннем уходе.

Приведенная градация степеней тяжести ДЭ является неспецифической, поскольку может быть использована для диагностики хронической ишемии головного мозга. Следует обратить внимание на то, что определенные клинические синдромы, такие как церебрастенический, когнитивной и вегетативной дисфункции, цефалгический присущи каждой степени дисциркуляторной энцефалопатии и являются сравнительно хорошо изученными, кроме вестибуло-атактического синдрома.

Имеет клинический интерес определение особенностей поражения вестибулярного анализатора при СД, дальнейшее изучение вопросов, связанных с его патогенезом, клинической рубрификацией, диагностикой и лечением. В доступной литературе существуют разноречивые мнения по этой проблеме. Отдельные исследователи рассматривают вестибуло-атактический синдром как частное проявление диабетической полиневропатии, которое проходит субклиническую стадию своего развития в виде стойких головокружений. Другие авторы полагают, что вестибулярная дисфункция обусловлена демиелинизацией проводящих путей между вестибулярными ядрами продолговатого мозга и мозжечком и поэтому является облигатным симптомом ДЭ и плохо поддается медикаментозной коррекции. Несомненно то, что при СД страдают как центральный, так и периферический отделы вестибулярного анализатора, при этом имеет значение и продолжительность СД, его тип, уровень гликемии, наличие гипо-, гиперкетонацидотических состояний, сопутствующей патологии и целый ряд других патогенных влияний. Поэтому исследование патофизиологических механизмов вестибулярной дисфункции при СД является перспективным, поскольку позволит своевременно корректировать одно из принципиальных клинических проявлений ДЭ.

Для определения функционального состояния головного мозга при ДЭ в настоящее время пользуются многочисленными методиками.

Методы неинвазивного исследования кровотока в артериях дуги аорты и сосудах мозга позволяют объективно оценить состояние внутримозговой гемодинамики на всех этапах ДЭ [21, 11, 10]. Метод транскраниальной доплерографии может быть использован для мониторинга мозгового кровообращения [10]. Экстракраниальная доплерография представляет информацию о состоянии кровотока по магистральным артери-

ям головы и шеи. Информативность метода также связана с возможностью получения объективных характеристик, включающих величину диаметра сосудов, толщину (КИМ) комплекс интима-медиа. КИМ в настоящее время рассматривается как сонографический маркер атеросклеротического поражения сосудистой стенки и отражает не только изменение сонных артерий, но и свидетельствует о распространенности атеросклероза, в том числе, у больных СД. Во многих исследованиях показано, что толщина КИМ взаимосвязана с риском мозгового инсульта [21, 10].

Интракраниальная доплерография позволяет исследовать скорость кровотока в артериях, формирующих Виллизиев круг: в интракраниальном отделе внутренней сонной, передней, средней и задней мозговых артерий. В одной из работ установлено, что повышение пульсового индекса интракраниальных артерий может быть следствием церебральных микроваскулярных осложнений СД.

Установлено, что изолированное поражение интракраниальных артерий головного мозга составляет менее 20% в структуре причин цереброваскулярной патологии при СД. Значительно чаще встречаются комбинированные поражения магистральных артерий головы (на шее) и интракраниальных сосудов (рис. 5).

Электроэнцефалография – метод прямого отображения функциональной активности ЦНС, основанный на регистрации электрических потенциалов головного мозга. Метод позволяет определить функциональные нарушения нервной системы, сосудистые и дисциркуляторные изменения (оценка степени тяжести нарушений) [22, 6, 2, 23, 19]. У больных с СД весьма часто выявляются общемозговые изменения, характеризующиеся как отсутствием регулярной доминирующей активности, нарушением типичного регионарного распределения ритмов и их амплитудных взаимоотношений, появлением патологической активности (рис. 6).

Типичным для ДЭ является преимущественно диффузный характер патологических изменений на ЭЭГ, очаговые изменения, как правило, отсутствуют. Плохой метаболический контроль рассматривают как основную причину развития изменений на ЭЭГ [19]. Установлена корреляция между медленной активностью у больных СД 1 типа и эпизодами гипогликемии [2, 19]. У больных СД 1 типа снижение биоэлектрической активности головного мозга лежит в основе снижения когнитивной функции.

В литературе имеются отдельные работы, посвященные изучению мультимодальных потенциалов у больных СД [17, 24]. Изменение вызванных потенциалов может быть выявлено у пациентов с асимптоматической центральной нейропатией, что рассматривается как предиктор будущей энцефалопатии [19]. Особое место занимает изучение вестибулярных вызванных потенциалов, которые незаслуженно игнорируются в комплексном обследовании пациентов с СД, осложненным ДЭ.

Появление компьютерной техники позволило состав-

ить карту мозговой активности, определить расположение зон аномальной ритмики. Метод ЭЭГ-картирования увеличил ее информативность, как в клинической, так и в научно-исследовательской работе [2, 23, 19, 17].

Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография – методы прижизненной визуализации головного мозга. КТ позволяет выявить состояние белого и серого вещества мозга, определить наличие очагового процесса, изменение размеров желудочковой системы, подболобочечных пространств, оценить выраженность отека мозга [14]. Имеется сообщение о проведении КТ у больных с СД 2 типа. Опубликованы результаты компьютерно-эмиссионной томографии у больных СД [24]. В исследовании установлено, что у больных СД наблюдаются признаки церебральной гипоперфузии и снижение цереброваскулярного резерва даже при отсутствии неврологической симптоматики.

Для изучения функционального состояния головного мозга у больных СД применяется МРТ головного мозга. Развитие микроваскулярных осложнений приводит к манифестирующим нарушениям на МРТ [14]. Изменения на МРТ головного мозга коррелируют с уровнем HbA1c и длительностью СД. Неконтролируемый СД может привести к неконтролируемой гипоперфузии и атрофии головного мозга. Авторами установлено, что СД сопровождается снижением регионарной церебральной перфузии и вазореактивности. При МРТ у больных с дисциркуляторной энцефалопатией обычно обнаруживаются мелкоочаговые очаги, локализующиеся в белом веществе, явления лейкоареоза. При проведении МРТ головного мозга пациентам с СД было выявлено двустороннее повреждение участков серого и белого вещества височно-затылочных областей, а также многочисленные мелкие повреждения белого и серого вещества в области базальных ганглиев [24]. С помощью МРТ установлена разница в объеме головного мозга у пациентов с СД 1 типа с гипергликемией у пациентов с тяжелой гипогликемией. У больных с СД с тяжелой гипогликемией выявлено уменьшение серого вещества в передних отделах левой передней височной области. У больных с тяжелой гипогликемией установлено уменьшение серого вещества в области правого островка, уменьшение белого вещества в задних отделах правой теменной области. СД 2 типа считают независимым фактором риска корковой атрофии, независимо от наличия микроангиопатий. На МРТ головного мозга у больных СД 2 типа выявляется уменьшение объема серого вещества и увеличение белого, расширение желудочковой системы [14, 24]. Увеличение белого вещества рассматривают как маркер васкулярного поражения, а общую или гиппокампулярную атрофию, как маркер дегенеративного процесса головного мозга (рис. 7).

Некоторые исследователи считают, что изменения на картине МРТ головного мозга могут быть ранними индикаторами последующих когнитивных нарушений, или установлена корреляция между степенью нарушений на

МРТ и когнитивными функциями при СД 2 типа [7, 25, 19, 24, 17, 26, 27].

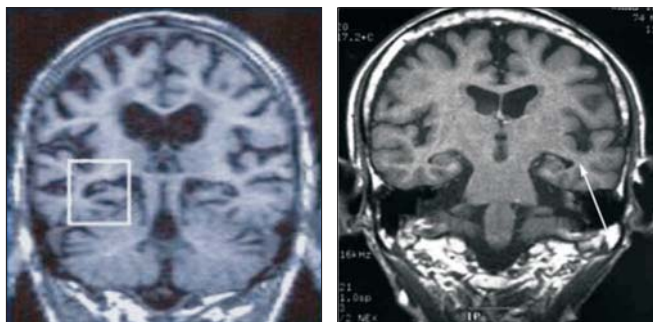


Рис. 7. МРТ головного мозга. Картина атрофии гиппокампа.

Заключение

Диабетическая энцефалопатия является частым осложнением сахарного диабета. Она представляет собой гетерогенный клинический синдромокомплекс, в развитии которого принимает участие не только гипергликемия и связанные с ней метаболические изменения, но и ранний церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, диабетическая автономная невропатия сердца, сопутствующая соматическая патология. Именно поэтому, клиническая характеристика данного вида энцефалопатии не имеет специфических маркеров и отображает традиционную реакцию мозговой ткани на хроническую гипоперфузию. Вместе с тем, поиск новых клинических особенностей диабетической энцефалопатии, усовершенствование ранней диагностики субклинической стадии ее развития, разработка методов прогнозирования ее исходов являются актуальным для практикующих врачей. Существующие методы диагностики позволяют в достаточной мере объективизировать степень гемодинамических внутримозговых изменений, состояние электрогенеза головного мозга, его морфоструктурные перестройки в условиях сахарного диабета.

Результаты указанных методов исследования подтверждают патоморфологический субстрат диабетической энцефалопатии с позиций гипоксически-ишемических и некротически-пролиферативных изменений в эндотелии внутримозговых сосудов мелкого и крупного калибра, нейрональной ткани, как коры головного мозга, так и субкортикальных отделов. Можно предположить, что перспективным диагностическим направлением в изучении диабетической энцефалопатии является исследование функциональной активности отдельных сенсорных анализаторов, вестибулярных или зрительных, позволяющих определить избирательность поражения отдельных зон мозга в ответ на хроническую гипергликемию. Однако эти вопросы требуют проведения новых научных исследований.

References

1. Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, et al. Depressia v nevrologicheskoj praktike [Depression in neurological practice]. M.: Meditsina, 1998;126.
2. Levtova VB. Topograficheskoe raspredelenie spontannoi i vyzvannoi elektricheskoi aktivnosti mozga pri ishemijskikh insul'takh (kliniko-elektrofiziologicheskoe issledovanie) [Topographic distribution of spontaneous and generated electric activity of brain in ischemic stroke (clinic-electrophysiologic investigation)]: Diss. kand. med. nauk [Thesis of PhD degree]: 14.00.15. M., 1990;189.
3. Prichogan VM. Porazhenie nervnoi sistemy pri sakharnom diabete (osnovi neurodiabetologii) [Affection of nervous system in diabetes mellitus (fundamentals of neurodiabetology)]. M.: Meditsina, 1981;296.
4. Balabolkin MI. Diabetologiya [Diabetology]. M.: Meditsina, 2000;672.
5. Bezdedko PA, Gorbacheva EB. Epidemiologiya i chastota sakharnogo diabeta [Epidemiology and frequency of diabetes mellitus]. *Mizhnarodnii endokrinologichnii zhurnal [International endocrinology journal]*. 2006;4:76-80.
6. Girmunskay EA. Klinicheskaya elektroencefalografiya (chifry, gistogrammy, illustratsii) [Clinical electroencephalography (numerals, histograms, images)]. M.: MNIITU "Skan", 1993;44.
7. Verehagin NV, Bragina LK, Vavilov SB, et al. Kompyuternaya tomografiya mozga [Computerized tomography of brain]. M.: Meditsina, 1986;125-133.
8. Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PS. Diagnosis, staging, and classification of diabetic neuropathy and association with other complications [Text]. *Diabetic neuropathy*. 1987; 4:36-44.
9. Kotov SB, Kalinin AP, Rudakova IG. Diabeticheskaya neiropatiya [Diabetic neuropathy]. M.: Meditsina, 2000;229.
10. Inoue K, Matsumoto M, Shono T, et al. Increased intima media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts [Text]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16(1):14-20.
11. Ruchanov AA. Distsirkulyatornaya entsefalopatiya pri gipertonicheskoj bolezni i ateroskleroze (klinicheskie, elektroentsefalograficheskie, kompyuterno-tomograficheskie issledovaniya) [Discirculatory encephalopathy in hypertension diseases and atherosclerosis (clinical, electroencephalographic and computerized tomography investigation)]: Diss. ... d-ra med. nauk [Thesis of PhD degree]: 14.01.14. M., 1991;408.
12. Efimov AS. Tridtsatiletnii opyt izucheniya sakharnogo diabeta [Experience of thirty years of diabetes study]. *Endokrinologiya*. 1996;1:64-72.
13. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes [Text]. *Diabetologiya*. 2007;50(4):711-9.
14. Manschot SM, Brands AM, Grond van der J, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group [Text]. *Diabetes*. 2006; 55(4):1106-13.
15. Korf ES, White LR, Scheltens P, et al. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study [Text]. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2268-2274.
16. Musen G. Cognition and brain imaging in type 1 diabetes [Text]. *Curr Diab Rep*. 2008;8(2):132-137.
17. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function [Text]. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1431-1437.
18. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, et al. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab*. 2006;32(5):403-14.
19. Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, et al. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study [Text]. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(5):343-350.
20. Volchegorskiy IA, Mester NV, Zotova OG. Prediktory diabeticheskoy entsefalopatii [Predictors of diabetic encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of neurology and psychiatry of S. S. Korsakov]*. 2006;9:48-52.
21. Efimova IY, Belokopytova NV, Triss SV. Perfuziya golovno mozga pri arterial'noy gipertenzii, assotsirovannoi s sakharnym diabetom 2 tipa [Perfusion of brain in arterial hypertension associated with diabetes mellitus of type 2]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]*. 2007;85(3):33-37.
22. Girmunskay EA. Klinicheskaya elektroentsefalografiya [Clinical encephalography]. M.: Meibi, 1991;118.
23. Brismar, T, Hyllienmarc L, Ekberg K. Loss of temporal lobe beta

power in young adults with type 1 diabetes mellitus [Text]. *Neuroreport*. 2002;13(18):2469-2473.

24. Manschot SM, Biessels GJ, Valk H de, et al. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetology*. 2007;50(11):2388-2397.

25. Tronko ND. Gosudarstvennaya kompleksnaya programma "Sakharnyi diabet" [State complex program "Diabetes mellitus"]. *Doktor*. 2003;5:9-10.

26. Tronko ND. Sovremennye problemy diabetologii [Modern problems of diabetology]. *Zhurnal AMN Ukrainy*. 2000;6(3):23-25.

27. Tronko ND, Orlenko VL. Po materialam 42 kongressa evropeyskoy assotsiatsii po izucheniyu diabeta [Materials of the 42nd Congress of European Association for Study of Diabetes]. *Zdorovy Ukrainy*. 2006;21:210-241.

Allergology in Ukraine

B. M. Pukhlyk¹, *S. M. Pukhlyk², Y. V. Korytskaya¹, O. K. Yakovenko¹, B. Ya. Buleza¹, N. A. Urevich³

¹Department of Phthysiology, Pulmonology and Allergology, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

²Department of Otorhinolaryngology, National Medical University of Odessa, Ukraine

³Department of Otorhinolaryngology, National Medical University of Kharkiv, Ukraine

Corresponding author: lor@te.net.ua. Manuscript received February 03, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

The article describes the present state of allergology service in the Ukraine: detection, investigation and treatment of allergic diseases as well as negative and positive aspects of the management of the service. The authors particularly point out the shortage of allergists and the fact that a large number of patients are examined and treated by general practitioners, otorhinolaryngologists and dermatologists what does not comply with the standards of diagnostics and treatment. The authors pay great attention to newly developed diagnostic methods of treatment of allergic diseases that currently do not have direct analogues in the world. These methods are the following: arranging screening for allergic diseases using plastic compact-lancet kits for prick tests preliminary filled with allergen mix and specific peroral immunotherapy of allergic diseases by means of allergen mix incorporated in sugar dragees. The new methods have proved to be efficient by experimental and clinical trials. Due to the active work of the allergists and "Ukrainian association of allergists" the number of patients using skin allergic tests has substantially increased and nearly 20 thousand patients are treated by allergen-specific immunotherapy.

Key words: hypersensibilization, screening, allergens, immunotherapy.

Реферат

В Украине основной массой больных с аллергическими заболеваниями занимаются врачи общей практики, а также отоларингологи и дерматологи, что не всегда соответствует стандартам диагностики и лечения. Указано на ряд недостатков, имеющих место в работе аллергологической службы Украины. Особое внимание обращено на новые, не имеющие прямых аналогов в мире, методы диагностики и лечения аллергических заболеваний. Данные методы включают организацию скрининга аллергических заболеваний с помощью набора пластиковых компакт-ланцетов с предварительным введением в них смешанных аллергенов и пероральную специфическую иммунотерапию аллергических заболеваний с помощью смесей аллергенов, введенных в сахарные драже, эффективность которых доказана экспериментальными и клиническими исследованиями. Описана пероральная специфическая иммунотерапия, которая в Украине проводится уникальными, пероральными медленно рассасывающимися драже, в которые методом холодной накатки включены смеси бытовых или пыльцевых аллергенов, что дает все основания считать такой подход более эффективным, нежели другие методы специфической иммунотерапии. Благодаря активной работе аллергологов и общественной организации «Ассоциация аллергологов Украины», охват пациентов кожной аллергологической диагностикой в Украине постоянно улучшается. Отмечено, что около 20 тысяч больных лечатся с использованием аллергеноспецифической иммунотерапии, которая оказывает больший, не только лечебный, но и экономический эффект по сравнению с обычной фармакотерапией аллергических заболеваний.

Ключевые слова: гиперсенсibilизация, скрининг, аллергены, иммунотерапия.

Есть много оснований утверждать, что развитие аллергологии в Украине не отстает от такового в развитых странах мира, а в некоторых аспектах – является передовым. Отставание наблюдается в сфере научных исследований. Что же касается развития аллергологической службы, подготовки кадров, технологических и методологических аспектов, то эти аспекты находятся на современном уровне.

Организация выявления аллергических заболеваний

В отличие от периода 1980-1995 гг., когда в Украине проводились широкие клинко-эпидемиологические ис-

следования, активные акции, направленные на выявление аллергических заболеваний (АЗ), в настоящее время, как и в большинстве стран мира, выявление АЗ в Украине проводится пассивно, хотя есть все основания утверждать, что наличие 5 климато-географических зон, различный уровень урбанизации и техногенной нагрузки на экологию обуславливают различный уровень распространенности аллергических заболеваний.

Располагая многолетними отчетными материалами из регионов, немногочисленными выборочными эпидемиологическими исследованиями, можно считать, что распространенность АЗ в Украине колеблется в пределах 25-30%. Среди них у взрослых частота поллиноза ко-

леблется в пределах 6-8%, круглогодичного (персистирующего) аллергического ринита (АР) – в пределах 6-8%, аллергической бронхиальной астмы – 4-6%, атопического дерматита – 3-4%, хронической крапивницы – 2-3%, лекарственной аллергии – 2%, инсектной аллергии – 0,5%. Среди детей существенно ниже частота поллиноза, крапивницы, но выше – атопического дерматита.

В Украине обеспеченность специалистами-аллергологами на 10000 жителей является низкой и составляет, соответственно, 0,05 для взрослого и 0,12 для детского населения (в среднем – 0,07 на 10000 человек). Низкой является и обеспеченность аллергологическими кабинетами (табл. 1), которые сосредоточены, в основном, в областных центрах или крупных городах.

Таблица 1

**Обеспеченность населения Украины (на 10000 чел.)
кабинетами и инфраструктурой**

Аллергологическая служба	Кабинеты		Кровати	
	Абс.	На 10000	Абс.	На 10000
Терапевтическая	107	0,03	935	0,27
Педиатрическая	75	0,07	580	0,56
Всего	182	0,04	1515	0,33

Поэтому, основную массу больных АЗ выявляют врачи общей практики (в основном, терапевты и педиатры, т.к. институт семейных врачей в Украине только развивается), а также оториноларингологи и дерматологи. С этим связано не всегда удовлетворительное качество диагностики АЗ и их лечения.

Недостаточной является до- и последипломная подготовка в ВУЗах врачей в области клинической аллергологии. Весьма несовершенна официальная статистика АЗ, регистрирующая только бронхиальную астму, аллергический ринит, атопический и контактный дерматит.

Для улучшения ситуации нами был создан набор для скрининга АЗ. Первоначальный его вариант включал 7 флаконов с микст-аллергенами (наиболее распространенные пыльцевые и бытовые аллергены, контрольные растворы, пластиковые ланцеты для прик-теста). Современный вариант набора для скрининга АЗ представляет пластиковые компакт-ланцеты для прик-теста, в колпачок которых предварительно введены соответствующие микст-аллергены и контрольные растворы. Ланцеты выпускаются в 2-х модификациях (с одной и пятью иглами) и, как и сам набор, не имеют прямых аналогов в мире. К сожалению, несмотря на наличие соответствующего приказа Минздрава Украины, этот метод в Украине не «прижился». Возможно сейчас, в связи с периориентацией здравоохранения Украины на семейную медицину, этот метод «примут на вооружение» семейные врачи.

**Обследование больных с подозрением на АЗ
аллергологами**

Объем обследования больных в кабинете аллерголога включает опрос, осмотр, кожное тестирование соот-

ветствующими аллергенами, спирографию (у лиц с подозрением на бронхиальную астму – БА), при необходимости – консультирование у смежных специалистов (оториноларингологов, дерматологов) и лабораторные обследования. При этом следует указать, что в Украине, Винницким предприятием «Иммунолог» зарегистрировано около 180 наименований пыльцевых, бытовых, пищевых, эпидермальных, инсектных, грибковых аллергенов, изготовленных из регионального сырья и имеющих достаточно высокую специфичность. В большинстве медицинских учреждений есть возможность произвести также определение общего и специфического IgE. Как правило, этого бывает достаточно для постановки диагноза или же за такими лицами проводится мониторинг. К сожалению, в Украине нет института аллергологии или другого высшего консультативного центра, который мог бы оказывать помощь в сложных диагностических случаях. Кроме того, экономический кризис, который коснулся и медицинских учреждений Украины, негативным образом сказывается на работе аллергологической службы Украины.

Тем не менее, как это видно из таблицы 2, охват пациентов кожной аллергологической диагностикой в Украине ежегодно улучшается.

Сожаление вызывает лишь факт, что доля пациентов аллергологических кабинетов, обследованных методом прик-теста, все еще не превышает 30%. И это при том, что прик-тест является наиболее объективным, унифицированным, безопасным и эстетичным методом кожной аллергодиагностики. Тем более что в Украине выпускаются 2 модификации ланцетов для прик-теста, не имеющих прямых аналогов в мире.

Мы не обсуждаем вопросы лабораторной аллергодиагностики, поскольку в Украине с этой целью используются зарубежные тест-системы, которые изготовлены с применением исключительно сырья, собранного за пределами Украины. В связи с этим они недостаточно специфичны, да и по их результатам невозможно проводить специфическую иммунотерапию (СИТ).

Лечение больных АЗ

Необходимо подчеркнуть, что аллергологи (и не только аллергологи) в Украине хорошо знают о соглашениях, принимаемых международными организациями в отношении большинства АЗ (GINA ARIA и др.). Они положены в основу отечественных протоколов по оказанию помощи при отдельных АЗ. Причем, в Украине изданы и переизданы протоколы оказания помощи больным (отдельно взрослым и детям) с АЗ, имеются соответствующие формуляры. Проводится и реабилитация больных с респираторными АЗ в условиях спелеолечебницы.

К сожалению, как и везде, имеет место конкуренция в отношении подхода к терапии больных АЗ. Несмотря на то, что ежегодно около 20 тысяч больных АЗ в Украине лечатся с использованием аллерген-специфической

Таблица 2

Специфическая диагностика и аллерген-специфическая иммунотерапия (СИТ) АЗ в Украине

Годы	Проведена кожная аллерго-диагностика		Получали СИТ в регионах Украины (без НИИ, кафедр)	В том числе парентеральным методом	В том числе пероральным методом
	Всего	В том числе методом прик-теста			
2007	49920	25600	7000	4000	3000
2008	54480	30840	15302	11459	3843
2009	61200	33260	14113	10582	3531
2010	88880	41120	15037	11346	3691
2011	53840	42540	15132	11951	3181
2012	181360	55360	17422	13180	4242

иммунотерапии (СИТ) (табл. 2), это, по расчетам, не превышает лишь 8% от числа больных, которые подлежат лечению этим методом.

В 2011 году в Украине в условиях эксперимента в Институте отоларингологии Национальной Академии медицинских наук проведено экспериментальное исследование, в котором доказана эффективность применения парентеральной и пероральной СИТ аллергенами отечественного производства. Следует отметить, что пероральная СИТ в Украине проводится не имеющими прямых аналогов в мире пероральными медленно рассасывающимися драже, в которые методом холодной накатки включены смеси бытовых или пыльцевых аллергенов. Есть все основания считать такой подход более эффективным, нежели СИТ посредством внесения под язык водно-глицериновых капель.

Постоянная учеба аллергологов, вышедшие важные международные документы («Белая книга ВАО», «Декларация ЕААСИ по СИТ», 2011), как мы надеемся, должны увеличить охват методом СИТ больных в нашей стране.

Украина принадлежит к числу стран с развивающейся экономикой, поэтому для наших больных очень важное значение имеют экономические аспекты лечения АЗ. В этой связи нужно отметить, что при наличии всех групп самых современных препаратов для лечения АЗ, предпочтение чаще получают наиболее дешевые препараты.

Но даже при этом, СИТ оказывается существенно экономичнее, нежели постоянная фармакотерапия АЗ. Поэтому мы постоянно ведем работу по улучшению раннего выявления АЗ, более широкому применению специфических методов и проведению, рациональной фармакотерапии.

К вышеуказанному следует добавить, что аллергологи Украины объединены в общественную организацию «Ассоциация аллергологов Украины». Ее члены регулярно проводят научно-практические конференции, провели 3 национальных съезда аллергологов, постоянно участвуют в зарубежных форумах, в том числе постоянно контактируют с коллегами из Молдовы.

References

1. Zabolotny DI, Mel'nikov OF, Goguns'ka IV, i dr. Sposib formuvannya stanu specifichnoy giposensibilizatsii v eksperimenti pri polivalentnick alergiy [Method of the formation of the state of specific hyposensitization in the experiment with polyvalent allergies]. [Patent No 65022, Ukraine, published 25.11.2011, Bul. No. 22].
2. Puhlik BM. Konspekt allergologa [Abstract of the allergist]. Vinnitsa, Ukraina. TOV «ITI» [Vinnitsa, Ukraine], 2008;95.
3. Puhlik BM. 100-letie allergen-spetsificheskoy immunoterapii allergicheskikh zabolevaniy [100 years of the allergic-specific immunotherapy of the allergic diseases]. *Klinichna imunologiya. Allergologiya. Infektologiya* [Clinical immunology. Allergy. Infectology]. 2011;2(Special vIP) [Special issue]:6-10.
4. Puhlik BM. Dovidnik z alergologii [Handbook on Allergology]. «Vidavniy dim «Zdorovya Ukraini» [Publishing House "Health of Ukraine"]. 2011;394.

RESEARCH STUDIES

The clinical evolution and dynamics of laboratory indices in HIV/AIDS infected patients who are treated with first-line antiretroviral therapy

T. Holban¹, *I. Bistrichi¹, C. Spinu², A. Nagits³¹Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy. 165, Stefan cel Mare Street, Chisinau²National Center of Public Health. 67/a, Gh. Asachi Street³Dermatologic and Centagious Diseases Hospital. 5/1, Costiujeni Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ina.bistrichi@yahoo.com. Manuscript received December 18, 2012; accepted April 15, 2013

Abstract

The clinical, immunological, virological and epidemiological data obtained from 48 adult patients diagnosed with HIV/AIDS infection have been estimated. The late diagnostics is defined by the presence of AIDS associated diseases and/or the level of T-lymphocytes CD4 < 350 cells/ μ l. More than half (66.67%) of the investigated patients showed severe immunity suppression and/or clinical AIDS associated diseases. The most frequent AIDS related diseases were tuberculosis, oropharynx candidiasis, HIV depletion, Herpes Zoster, HIV encephalopathy and Kaposi's sarcoma. The effectiveness of the applied antiretroviral therapy (ART) schemes appreciated in terms of virological response is higher for the scheme Tenofovir+Emtricitabin+Efavirenz, and in terms of immunologic response it is higher for the second scheme Zidovudin+Lamivudin+Nevirapin. The dissociated virological and immunological response to highly active antiretroviral therapy (HAART) registered for some of the patients is in many cases the result of insufficient susceptibility to the treatment, which increases the risk of the progression of the disease.

Key words: HIV/AIDS infection, antiretroviral therapy, late diagnosis.

Реферат

Оценены клинические, иммунологические, вирусологические и эпидемиологические данные 48 взрослых пациентов с ВИЧ/СПИД инфекцией. Поздняя диагностика определяется наличием СПИД-ассоциированных заболеваний и/или уровнем Т-лимфоцитов CD4 < 350 кл/ μ л. У более половины (66,67%) обследованных пациентов обнаружено наличие тяжелого иммунодефицита и/или СПИД-ассоциированных заболеваний. Наиболее распространенными СПИД-ассоциированными заболеваниями были туберкулез, кандидоз ротоглотки, ВИЧ истощение, опоясывающий герпес, ВИЧ-энцефалопатия и саркома Капоши. Эффективностью применяющихся схем высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) с точки зрения вирусологического ответа оказалась выше для схемы Tenofovir+Emtricitabin+Efavirenz, а с точки зрения иммунологического ответа она оказалась выше для схемы Zidovudin+Lamivudin+Nevirapin. Диссоциированный вирусологический и иммунологический ответ на ВААРТ, зарегистрированный у некоторых больных, во многих случаях является результатом плохой восприимчивости организма к лечению, что повышает риск прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД инфекция, антиретровирусная терапия, поздняя диагностика.

Actualitatea temei

Infecția HIV/SIDA reprezintă o problemă prioritară pentru sănătatea publică atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. Conform datelor UNAIDS, peste 35,7 milioane de persoane trăiesc cu HIV, dintre care 5 milioane sunt copii [1].

În Republica Moldova, de la debutul epidemiei HIV/SIDA (anul 1987) până în anul 2011, au fost înregistrate 7125 de persoane infectate cu HIV. În 2011, au fost depistate 721 de cazuri noi de infecție HIV (13,87 la 100000 populație), în 2010 au fost depistate 704 cazuri. De la debutul epidemiei, maladia SIDA a fost diagnosticată la 1597 de persoane, ceea ce constituie 25,43% din numărul persoanelor infectate cu HIV. În 2011, SIDA s-a depistat la 420 de persoane (în 2010 – la 290). Cele mai frecvente maladii SIDA indicatoare: infecția pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis* – la 49,19%, candidoza esofagiană – la 20,0% și sindromul de istovire HIV – la 6,66% [2].

În 2008, CDC a stabilit că din 1,2 mln de persoane estimate cu infecția HIV/SIDA în SUA, numai 80% sunt depistate și

diagnosticate cu această maladie. Ultimele studii clinice, efectuate în SUA, au demonstrat că din toate persoanele bolnave de HIV/SIDA, care au beneficiat de asistență medicală, 89% au administrat tratament antiretroviral (TARV), iar din acestea 77% au avut încărcătura virală nedetectabilă la ultima testare. Astfel, luând în considerație aceste date, savanții estimează că numai 35% din cei diagnosticați cu infecția HIV și numai 28% din cei care trăiesc cu HIV/SIDA, ating supresie virusologică durabilă [3].

În decada a III-a de la debutul epidemiei HIV/SIDA, progresele în vederea studierii și controlului asupra acestei maladii au fost substanțiale. Astfel, după cum evaluarea infecției HIV și gestionarea acesteia se extinde, iar raportul risc-beneficiu al disponibilității regimurilor medicamentoase este orientat în favoarea beneficiului, Ghidurile internaționale pentru managementul cazului HIV sunt axate pe inițierea cât mai precoce a TARV. Astfel de orientare este benefică pentru toți cei care sunt identificați și diagnosticați timpuriu [4, 5, 6, 7].

Ghidurile curente ale Societății Clinice Europene SIDA recomandă, ca orice pacient cu numărul T-limfocitelor CD4 < 350 de celule/ μ l, să administreze TARV, chiar dacă el este asimptomatic, iar cei cu numărul T-limfocitelor CD4 < 200 de celule/ μ l, fiind cu infecție HIV avansată, trebuie să beneficieze imediat de TARV. În plus, pacienții cu numărul T-limfocitelor CD4 între 350 – 500 de celule/ μ l și ARN-HIV > 100000 copii/ml trebuie să administreze TARV [4].

Terapia combinată antiretrovirală (TARV) pentru tratamentul bolnavilor cu infecția HIV este utilizată din 1995, când Departamentul asupra controlului utilizării produselor alimentare și produselor medicamentoase al SUA (FDA) a aprobat pentru utilizare primul preparat antiretroviral din grupul inhibitorilor de protează HIV (Saquinavir). Schemele de TARV indicate pacienților „naivi” (I linie) conțin: 2 INRT (inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) și 1 INNRT (inhibitori non-nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) sau 1 IP (inhibitor al proteazei) [3, 7].

În Republica Moldova este asigurat accesul universal la TARV al persoanelor infectate cu HIV/SIDA, care a început să fie aplicat din 2003. În prezent, în TARV sunt incluse 1606 persoane cu infecție HIV/SIDA, dintre care 771 de persoane au inițiat TARV în anul 2011. Astfel, tendințele curente ale infecției HIV/SIDA în Republica Moldova sunt: numărul crescut al cazurilor de infecție în rândul populației adulte prin transmitere heterosexuale, dar cu extindere rapidă a numărului beneficiarilor de TARV.

Obiectivele lucrării: a stabili caracteristica clinică și indicii paraclinici (hematologici, biochimici, imunologici și virusologici) la bolnavii „naivi” infectați cu HIV/SIDA, aflați în tratament antiretroviral (TARV) cu 3 regimuri terapeutice de primă linie, pe o durată de 48 de săptămâni (12 luni).

Material și metode

Au fost evaluați 48 de pacienți (19 (39,58%) femei și 29 (60,42%) de bărbați) „naivi” adulți cu infecția HIV/SIDA, aflați sub supravegherea medicilor în secția de profil a Spitalului Dermatologic și Maladii Comunicabile precum și în Cabinetul teritorial de supraveghere medicală și tratament antiretroviral în condiții de ambulatoriu al persoanelor cu infecție HIV/SIDA, în cadrul aceleiași spital. Dintre ei, 17 (35%) pacienți au inițiat TARV cu AZT (zidovudină) + 3TC (lamivudină) + EFV (efavirenz) (I schemă); 13 (27%) pacienți cu AZT (zidovudină) + 3TC (lamivudină) + NVP (nevirapină) (II schemă) și 18 (38 %) pacienți cu TDF (tenofovir) + FTC (emtricitabină) + EFV (efavirenz) (III schemă), fiind evaluați pe durata a 48 de săptămâni (12 luni).

Vârsta medie a bolnavilor pentru I schemă constituie 36,76 \pm 1,83 ani, pentru a II schemă – 33,92 \pm 2,62 ani, pentru a III schemă – 34,56 \pm 1,89 ani. Calea de infectare pentru pacienții lotului studiat reprezintă: heterosexuale – 39 (81,25%) de pacienți și UDI (utilizarea drogurilor injectabile) – 9 (18,75%). La pacienții incluși în studiu au fost identificate următoarele stadii ale infecției HIV: A2 (asimptomatic) – 8 (16,67%), A3 (asimptomatic) – 4 (8,33%), B2 – 6 (12,5%), B3 – 14 (29,17%), C2 – 2 (4,16%) și C3 – 14 (29,17%) (clasificarea infecției HIV

CDC, 1993). Dintre toți pacienții 34 (70,83%) se aflau în stadiul SIDA (A3+B3+C2+C3). Criteriul de includere în studiu a fost inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) în 2011 (CD4 < 350 de celule/ μ l). Toți pacienții incluși în studiu au semnat fișa de acceptare a TARV, inclusiv utilizarea datelor pentru efectuarea studiului.

Au fost colectate următoarele date de la pacienți (la depistare sau la momentul primei adresări, la momentul inițierii TARV și la 1, 3, 6, 9 și 12 luni de TARV): date generale, epidemiologice, clinice și paraclinice (analize: generală a sângelui, urinei, biochimică a sângelui, numărul T-limfocitelor CD4, CD8, ARN-HIV, markerii serologici ai hepatitelor virale; ultrasonografia organelor interne, radiografia cutiei toracice, tomografia computerizată) inițiale și în dinamică.

Datele statistice au fost analizate cu ajutorul programului Excel, veridicitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost determinată cu ajutorul t-criteriului Student.

Rezultate și discuții

Dintre cei 48 de pacienți, care au inițiat TARV, 32 (66,67%) de pacienți au fost depistați tardiv cu numărul CD4 < 350 de celule/ μ l, dintre care 17 (53,13%) pacienți au fost depistați foarte tardiv cu numărul CD4 < 200 de celule/ μ l. Cele mai frecvente infecții oportuniste prezente la pacienții lotului nostru au fost: candidoză orofaringiană – la 20 (41,67%) de pacienți, tuberculoză pulmonară – 8 (16,67%), Herpes Zoster – 4 (8,33%), Wasting sindrom – 3 (6,25%), encefalopatie HIV – la 2 (4,16%) pacienți, sarcom Kaposi – la 1 (2,08%) pacient. Comorbidități s-au determinat: hepatită cronică virală C – la 9 (18,75%) pacienți, hepatită cronică virală B+C – la 3 (6,25%) pacienți, pneumonie – 3 (6,25%), hipertensiune arterială – 2 (4,16%), hepatită cronică virală B – 1 (2,08%) și artrită – la 1 (2,08%) pacient.

Cele mai frecvente acuze și date obiective obținute de la pacienții lotului studiat sunt prezentate în tabelul 1.

Atât la momentul depistării, cât și la momentul inițierii tratamentului și pe parcursul celor 48 de săptămâni de TARV, indicii hemoleucogramei sunt în limitele normei, cu mici devieri. Procentul leucocitelor nesegmentate și VSH-ul în hemoleucogramă la depistare, inițierea tratamentului și la 48 de săptămâni de TARV, practic sunt ușor crescute pentru toți pacienții și în toate cele trei scheme terapeutice utilizate.

Analiza generală a urinei la toți pacienții la depistare, la momentul inițierii TARV și, ulterior, timp de 48 de săptămâni a fost în limitele normei.

Analiza biochimică a sângelui a prezentat o creștere considerabilă a probei cu timol față de normă, atât la momentul depistării sau primei adresări, cât și la momentul inițierii TARV și pe durata tratamentului, alți indici rămânând în limitele normei.

Concomitent au fost testați markerii serologici ai hepatitelor virale, atât la depistare, cât și la inițierea TARV. Astfel, AgHBs a fost pozitiv la 4 (8,33%) pacienți la ambele testări, iar antiHCV sumar a fost pozitiv la 12 (25%) pacienți la inițierea TARV.

Tabelul 1

Semnele clinice la pacienții în infecția HIV/SIDA (n = 48) la depistare, inițierea TARV și 48 de săptămâni de TARV

Date	Depistare sau la prima adresare	Inițierea TARV	1 lună (4 săpt.) de TARV	3 luni (12 săpt.) de TARV	6 luni (24 săpt.) de TARV	9 luni (36 săpt.) de TARV	12 luni (48 săpt.) de TARV
Astenie	16(33,33%)	28(58,33%)	5(10,42%)	8(16,67%)	5(10,42%)	6(12,5%)	5(10,42%)
Vertijuri	0	1(2,08%)	0	2(4,16%)	1(2,08%)	1(2,08%)	0
Febă	12(25%)	8(16,67%)	3(6,25%)	4(8,33%)	2(4,16%)	1(2,08%)	3(6,25%)
Transpirații nocturne	2(4,16%)	3(6,25%)	1(2,08%)	0	0	0	0
Cefalee	5(10,42%)	5(10,42%)	0	0	1(2,08%)	0	1(2,08%)
Insomnie	0	2(4,16%)	1(2,08%)	0	0	0	0
Scădere ponderală	5(10,42%)	7(14,58%)	0	0	0	1(2,08%)	0
Hiporexie	2(4,16%)	4(8,33%)	2(4,16%)	1(2,08%)	1(2,08%)	0	0
Grețuri	4(8,33%)	7(14,58%)	3(6,25%)	2(4,16%)	1(2,08%)	0	0
Vomă	4(8,33%)	2(4,16%)	0	1(2,08%)	0	0	0
Dureri în epigastru	2(4,16%)	3(6,25%)	1(2,08%)	0	1(2,08%)	0	1(2,08%)
Dureri în hipocondrul drept și stâng	3(6,25%)	8(16,67%)	2(4,16%)	2(4,16%)	1(2,08%)	1(2,08%)	1(2,08%)
Hepatospleno-megalie	10(20,83%)	15(31,25%)	1(2,08%)	2(4,16%)	1(2,08%)	1(2,08%)	1(2,08%)
Erupții cutanate	6(12,5%)	6(12,5%)	1(2,08%)	3(6,25%)	0	0	0
Tuse	7(14,58%)	7(14,58%)	2(4,16%)	0	0	2(4,16%)	2(4,16%)
Sclere subicterice	0	1(2,08%)	0	0	0	0	0
Dispnee	2(4,16%)	2(4,16%)	1(2,08%)	1(2,08%)	1(2,08%)	0	0

Pentru inițierea TARV se iau în considerație numărul T-limfocitelor CD4, datele clinice și nivelul încărcăturii virale (ARN HIV). De regulă, conform recomandărilor tuturor ghidurilor internaționale și naționale, inițierea TARV se efectuează în baza celui mai important indice – numărul T-limfocitelor CD4. Pragul recomandat de inițiere a TARV este CD4 < 350 de celule/μl. Încărcătura virală este cel mai precoce indicator al succesului sau eșecului TARV, urmată de numărul T-limfocitelor CD4, aproximativ cu o lună mai târziu.

Astfel, referitor la nivelul T-limfocitelor CD4 la depistare, doar 5 (10,42%) pacienți au avut CD4 > 500 de celule/μl și 11 (22,92%) au avut nivelul CD4 între 350 – 499 de celule/μl, ceilalți 32 (66,66%) au avut CD4 < 350 de celule/μl.

Toți pacienții cu numărul CD4 < 200 de celule/μl, concomitent cu TARV au administrat Co-trimoxazol 960 mg/zi pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*, până la creșterea nivelului CD4 > 200 de celule/μl, pentru o perioadă de cel puțin 3 luni.

Nivelul încărcăturii virale (ÎV) la depistare a constituit pentru I schemă: 15 (88,24%) pacienți au avut ÎV < 100000 copii/ml, iar 2 (11,76%) pacienți au avut ÎV > 100000 copii/ml; pentru schema II: 1 (7,69%) pacient a avut ÎV nedetectabilă, 10 (76,93%) au avut ÎV < 100000 copii/ml, 2 (15,38%) au avut ÎV > 100000 copii/ml; iar pentru a III schemă: 4 (22,22%) au avut ÎV nedetectabilă, 11 (61,11%) ÎV < 100000 copii/ml, 3 (16,67%) ÎV > 100000 copii/ml.

Valoarea medie a T-limfocitelor CD4 la inițierea TARV

a fost: I schemă – 187,47 ± 20,68 de celule/μl, cu schema II – 82,82 ± 17,62 celule/μl, iar cu a III schemă – 169,94 ± 26,21 de celule/μl. Valoarea medie a limfocitelor CD4 la momentul inițierii TARV în lotul pacienților care au inițiat TARV cu schema II, există diferențe semnificative atât față de numărul mediu al CD4 din I schemă (p < 0,001), cât și din schema III (p < 0,05).

Valoarea ÎV la inițierea tratamentului a fost: I schemă – 5 (29,41%) pacienți au avut ÎV nedetectabilă, 9 (52,94%) pacienți au avut ÎV < 100000 copii/ml și 3 (17,65%) au avut ÎV > 100000 copii/ml; pentru a II schemă – 2 (15,38%) pacienți au avut ÎV nedetectabilă, 7 (53,85%) pacienți au avut ÎV < 100000 copii/ml și 4 (30,77%) pacienți au avut ÎV > 100000 copii/ml; iar pentru a III schemă – 2 (11,11%) pacienți au avut ÎV nedetectabilă, 15 (83,33%) ÎV < 100000 copii/ml, 1 (5,56%) pacient ÎV > 100000 copii/ml.

Dinamica numărului limfocitelor CD4 sub acțiunea TARV, comparativ cu valorile inițiale, este reflectată în tabelul 2.

Creșterea CD4 a fost pentru I schemă până la 249,6 ± 22,97 de celule/μl, constituind o creștere de la valoarea inițială de 1,33 ori (p > 0,05), pentru a II schemă – 141,8 ± 15,2 celule/μl și constituie o creștere de 1,71 ori de la valoarea inițială, ceea ce reprezintă o diferență semnificativă (p < 0,05), iar pentru a III schemă – 233,06 ± 40,08 de celule/μl, de 1,37 ori mai mult de la valoarea inițială (p > 0,05).

Evoluția încărcăturii virale sub acțiunea TARV, comparativ cu valorile inițiale, este reprezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Dinamica numărului limfocitelor CD4 sub acțiunea TARV (celule/ μ l)

Schema	Inițierea	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
I	187,47 \pm 20,68	245,55 \pm 45,39	265,71 \pm 26,81	277,25 \pm 35,99	249,6 \pm 22,97
II	82,82 \pm 17,62	104,44 \pm 21,28	214,25 \pm 37,32	191,2 \pm 50,59	141,8 \pm 15,2
II	169,94 \pm 26,21	236,58 \pm 55,69	213,6 \pm 43,09	206,9 \pm 31,69	233,06 \pm 40,08

Tabelul 3

Evoluția ARN HIV sub influența TARV

Schema	Valoarea ARN HIV	Inițierea	1 lună	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
I	Nedetectabil	5(29,4%)	5(29,4%)	5(29,4%)	9(52,9%)	9(52,9%)	10(58,8%)
II	Nedetectabil	2(15,4%)	6(46,2%)	9(69,2%)	8(61,5%)	5(38,5%)	8(61,5%)
III	Nedetectabil	2(11,1%)	1(5,5%)	11(61,1%)	5(27,8%)	9(50%)	12(66,7%)

La momentul evaluării, la 4 săptămâni de la inițierea TARV, viremie nedetectabilă au avut 12 pacienți, iar ponderea cea mai mare a fost în rândul pacienților cu a II schemă – 46,2%; la 12 săptămâni – viremie nedetectabilă au avut 25 de pacienți, iar ponderea cea mai mare au avut-o la fel pacienții cu a II schemă – 69,2%); la 24 de săptămâni – 22 de pacienți au avut viremie nedetectabilă cu pondere crescută în rândul celor cu schema a II – 61,5%; la 36 de săptămâni – 23 de pacienți au avut încărcătura virală nedetectabilă, iar ponderea cea mai mare i-a revenit pacienților cu schema I – 52,9%; la 48 de săptămâni – 30 de pacienți au avut viremie nedetectabilă (62,5% – mai mult de jumătate din numărul total de pacienți) cu ponderea cea mai mare în schema III – 66,7%.

Astfel, analizând datele obținute, am stabilit că din punct de vedere imunologic o creștere mai mare (de 1,71 ori de la valoarea inițială) s-a înregistrat la pacienții aflați în tratament cu schema II (AZT+3TC+NVP), iar din punct de vedere virusologic – la pacienții cu schema III (TDF+FTC+EFV), ceea ce reprezintă un răspuns imunologic și virusologic disociat. Un răspuns virusologic și imunologic disociat am determinat pentru I schemă la 4 (23,53%) pacienți, pentru schema a II – la 4 (30,8%) pacienți și pentru schema a III – la 3 (16,67%) pacienți. Acest răspuns virusologic și imunologic disociat la TARV, înregistrat la o parte dintre bolnavi, în multe cazuri este rezultatul unei aderențe insuficiente la tratament, fapt care crește riscul de progresare a maladiei.

În rezultatul investigației lotului de 48 de persoane, care au inițiat TARV în 2011, conform criteriilor recomandate atât de Ghidurile actuale internaționale [4, 5, 6, 7, 8], cât și de Ghidul Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV/SIDA [10], au fost obținute rezultate care corespund cu rezultatele altor studii. Astfel, s-a înregistrat o depistare tardivă a infecției HIV/SIDA în Republica Moldova (66,67%), ceea ce reprezintă un nivel semnificativ mai înalt decât cel înregistrat în Europa (15-38%) [8, 9].

Cu cât depistarea infecției HIV/SIDA este mai tardivă și inițierea TARV întârzie, cu atât prognosticul pacientului este mai rezervat [8]. Astfel, mortalitatea este mai înaltă în depistarea tardivă, decât în depistarea precoce. Respectiv,

rata mortalității la pacienții, care au inițiat TARV la nivelul CD4 < 50 de celule/ μ l reprezintă 70 de cazuri la 1000 de persoane/an, comparativ cu 3,2 cazuri la cei cu CD4 \geq 200 de celule/ μ l [8].

Pacienții cu infecția HIV/SIDA, depistați tardiv la un nivel scăzut al CD4 prezintă dificultăți în tratament din diferite motive: riscul efectelor toxice ale TARV (anemie toxică, hepatotoxicitate, pancreatită, neuropatii, afecțiuni renale și cardiovasculare), iar cel mai frecvent se atestă eșec terapeutic și recuperare imunologică foarte lentă [8, 10].

Sub acțiunea preparatelor antiretrovirale contemporane eradicarea virusului HIV este imposibilă, dar acestea, la rândul lor, permit inhibarea replicării virusului HIV până la niveluri nedetectabile de test-sistemele existente, ceea ce duce la reducerea morbidității asociate SIDA, prelungirea duratei vieții și ameliorarea calității ei, restabilirea și menținerea funcției sistemului imun și, nu în ultimul rând, reprezintă o metodă importantă pentru profilaxia transmiterii infecției HIV [4, 5, 7, 10].

În acest context, urmează a fi monitorizați și în continuare pacienții aflați în tratament antiretroviral, în vederea stabilirii eficacității TARV administrat pacienților cu infecția HIV/SIDA, cu diferit nivel al T-limfocitelor CD4.

Concluzii

1. La bolnavii cu infecția HIV/SIDA la depistare, cele mai frecvente manifestări clinice au fost candidoza orofaringiană – la 41,67% de pacienți, tuberculoza pulmonară – la 16,67%, Herpes Zoster – la 8,33%, Wasting sindrom – la 6,25%, encefalopatia HIV – la 4,16%, sarcom Kaposi – la 2,08% pacienți.

2. Circa două treimi (66,67%) dintre pacienții cu infecția HIV/SIDA sunt depistați tardiv, cu numărul T-limfocitelor CD4 < 350 de celule/ μ l, cu sau fără boli definitorii SIDA, ceea ce sugerează necesitatea ameliorării strategiilor de testare HIV.

3. La inițierea tratamentului antiretroviral, 34 (70,83%) din 48 de pacienți investigați se aflau în stadiul SIDA (A3 – 4 (8,33%) pacienți, B3 – 14 (29,17%) pacienți, C2 – 2 (4,16%) pacienți și C3 – 14 (29,17%) pacienți).

4. Tratamentul antiretroviral (TARV) trebuie inițiat tuturor pacienților, care prezintă numărul T-limfocitelor CD4 < 350 de celule/μl, cu sau fără stări SIDA definitorii. Pacienții cu infecția HIV avansată (CD4 < 200 de celule/μl) necesită regimuri TARV corect selectate, luând în considerație toate efectele toxice posibile ale preparatelor antiretrovirale și interacțiunile medicamentoase posibile.

5. Eficiența schemelor de medicație antiretrovirală aplicate, apreciată din punct de vedere al răspunsului virusologic, este mai ridicată în cazul schemei III (TDF+FTC+EFV), iar din punct de vedere al răspunsului imunologic, este mai ridicată în cazul schemei II (AZT+3TC+NVP). Răspunsul virusologic și imunologic disociază la TARV, înregistrat la o parte dintre bolnavi, în multe cazuri este rezultatul unei aderențe insuficiente la tratament, fapt care crește riscul de progresare a maladiei.

6. Tratamentul antiretroviral reprezintă o metodă importantă și eficientă de profilaxie pentru transmiterea infecției HIV.

References

1. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010, (http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf, accessed December 12, 2010).
2. CNSP, Buletin informativ privind situația în infecția HIV/SIDA în 2011 [Information bulletin regarding the situation with HIV/AIDS infection

- in 2011] (<http://www.aids.md/aids/index.php?cmd=item&id=961>) [accessed February 17, 2012].
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital Signs: HIV prevention through care and treatment – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;2(60):1618.
 4. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9:65-71.
 5. Gizzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2008;9:563-608.
 6. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendation of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2008;300:555-570.
 7. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents: guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, accessed December 12, 2010).
 8. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. Late diagnoses of HIV in Europe: definitional and public health challenges. *AIDS Care.* 2009;21:284-293.
 9. Florea D, Paraschiv S, Fratila M, ș. a. Diagnosticarea tardivă a infecției HIV la pacienții din România [The late diagnosis of HIV infection in patients from Romania]. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology; European HIV/AIDS & infectious diseases Academy, International Congress HIV/AIDS, ed. V. Bucureshti, 2010;14(Supplement 2):16.*
 10. Ghid Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova [The national guide of treatment and care for infections of HIV and AIDS. Ministry of Health of the Republic of Moldova]. Chișinău, 2010;454.

The identification of the optimal method of general anaesthesia based on the multifactorial analysis of hemodynamic parameters in the surgery of herniated intervertebral disc

Iu. Bazeliuc

Valeriu Ghereg Department of Anaesthesiology and Reanimation

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy. 165, Stefan cel Mare Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: Bazeliuc_iurie@yahoo.com. Manuscript received December 07, 2012; revised April 05, 2013

Abstract

In this paper the investigation method and the algorithm of the multifactorial statistical analysis of hemodynamic parameters are presented. The given method is subdivided into two classes: 1) traditional statistical estimation (mean value, standard error, Student t-test) and 2) non-traditional mathematical method (correlation matrix, initial parameters "tree", tree clustering, selection of diagnostic parameters used to identify the optimal method of anaesthesia). Hemodynamic parameters are investigated according to seven stages: tetrapolar integral reography after M. I. Tiscenco, oxygen delivery, oxygen consumption and oxygen utilization coefficient four methods of intravenous general anaesthesia applied in three steps-in pre-, intra- and postoperative surgery of the herniated disc in the lumbar spine. The used method allows to produce the mathematical processing of rheological data and indices of heart functioning in the real-time mode directly in the process of anaesthesia.

Key words: anaesthesia, haemodynamics, matrix of correlation, herniated intervertebral disk.

Реферат

В статье представлен метод исследования и алгоритм многофакторного статистического анализа гемодинамических параметров. Используемый метод разделен на две категории: 1) традиционный статистический расчет (среднее значение, стандартная ошибка, t-критерий Стьюдента) и 2) нетрадиционный математический подход (матрица корреляций, "дерево" показателей, кластеризация "дерева", отбор диагностических признаков, идентификация оптимального метода анестезии). Гемодинамические параметры изучены на основе 7 этапов: тетраполярная интегральная реография по М. И. Тищенко, доставка кислорода, потребление кислорода и коэффициент утилизации кислорода и 4 метода общей внутривенной анестезии, используемой в три этапа – до операции, во время операции и после операции – при грыжах диска поясничного отдела позвоночника. Используемый метод позволяет производить математическую обработку реологических данных и показателей работы сердца в режиме реального времени непосредственно в процессе выполнения анестезии.

Ключевые слова: анестезия, гемодинамика, матрица данных, грыжа межпозвоночного диска.

Introducere

Dezvoltarea tehnicilor de anestezie necesită noi tehnologii în monitorizarea hemodinamicii, deoarece doar monitorizarea presiunii arteriale (PA) și a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) nu este suficientă. Practic, tuturor tipurilor de anestezie generală intravenoasă le este caracteristică scăderea debitului cardiac (DC). Pentru stabilitatea hemodinamică este necesară elaborarea noilor metode neinvazive de monitorizare. În anul 1973, M. I. Tișcenko [17] a elaborat metoda reografiei integrale tetrapolare. Administrarea metodelor contemporane de monitorizare dau apreciere stării pacientului pe masa de operație. Această metodă include investigarea parametrilor hemodinamici-reograf-polianalizator REAN-POLI Medicom MTD, Rusia (**Реан-Поли Медиком-МТД, Россия**), care este indicată pentru aprecierea stării funcționale a sistemului cardiovascular, reacției lui de adaptare.

Reografia este o metodă neinvazivă de explorare, care înregistrează variațiile sistolo-diastolice ale impedanței electrice ale unui segment al organismului (sincrone cu variațiile de volum ale segmentului respectiv), la trecerea prin țesut a unui curent electric alternativ. La obținerea reogramei este utilizat un dispozitiv special, care emite curentul electric alternativ cu o frecvență mare de 50-100 kHz și o intensitate mică (mai mică de 10 μ A) care, la rândul lor, oferă informație veridică despre tonusul vascular, elasticitatea acestuia, rezistența vasculară periferică (Studiul hemodinamicii evaluează factorii care întrețin, modifică și reglează curgerea sângelui prin sistemul circulator. ROL asigură nevoile tisulare, transportul oxigenului, substanțelor nutritive spre țesuturi și preia catabolizii, menține homeostazia mediului intern).

Utilizarea acestor metode de monitoring neinvaziv măresc posibilitățile anestezistului de a manevra administrarea preparatelor, dirijarea și coordonarea discordanțelor apărute în timpul intervenției în sistemul cardiovascular. Mai mult ca atât, monitorizarea neinvazivă a sistemului cardiovascular oferă posibilitatea de a evalua și sistemul nervos central, precum și luarea măsurilor de rigoare pentru corijarea imediată a parametrilor hemodinamici în perioada pre-, intra- și postoperatorie în chirurgia herniilor de disc lombare (HDL). Totodată, acest monitoring favorizează reglarea în dinamică a parametrilor și optimizarea stării funcționale a sistemului cardiovascular, servind ca bază a unui nou concept de anestezie generală intravenoasă adecvată [13, 19]. Coloana vertebrală este formată din oase numite vertebre, legate între ele prin discuri intervertebrale. Discurile au rolul de a menține mobilitatea coloanei și funcționează ca un amortizor, preluând șocurile. Discul intervertebral este format dintr-un inel fibros, situat în exterior și nucleul pulpos (gelatinos) situat în interior. Când inelul exterior se deteriorează din cauza îmbătrânirii sau a traumatismelor, nucleul pulpos iese din cadrul discului, fenomen numit hernie de disc. Afecțiunea poate să apară la orice nivel al coloanei vertebrale, dar apare cu precădere la nivelul discurilor intervertebrale din regiunea lombară. Uneori, apare și la nivel cervical, mai rar – la nivel toracic. Nucleul pulpos herniat poate comprima nervii sau maduva spinării, prezentând simptome caracteristice.

Scopul acestui articol este examinarea abordărilor metodologice, utilizate pentru identificarea parametrilor informativi pentru analiza stării funcționale a sistemului cardiovascular, parametrilor diagnostici, prezentarea algoritmului de analiză multifactorială cu proiectarea indexului integral și, în baza lui, identificarea metodei optime de anestezie generală intravenoasă în chirurgia herniilor de disc lombare (HDL).

Material și metode

Analiza multifactorială: algoritmul, elaborat în baza unor cercetări ample, a servit drept instrument matematico-statistic de prelucrare a datelor care a stat la baza elaborării noului concept anestezic în chirurgia herniilor de disc lombare (HDL) [2, 3, 4, 5]. Indicii de bază ai hemodinamicii sistemice: PAS (Presiunea arterială sistolică), PAD (Presiunea arterială diastolică), PAM (Presiunea arterială medie), FCC (frecvența contracțiilor cardiace), PP (presiunea pulsatilă), au fost apreciați prin metoda integral noninvazivă propusă de M. I. Tișcenko, partea tehnică fiind asigurată de către Reograf-polianalizator (REAN-POLI Medicom MTD). Metoda neinvazivă de reografie integrală tetrapolară după M. I. Tișcenko, oferta de oxigen (DO_2), transportul de oxigen (O_2) și coeficientul de utilizare a oxigenului (EO_2) [13, 18, 19], permit analiza stării funcționale a hemodinamicii în timpul anesteziei și oferă posibilitatea de a evita efectele negative asociate cu hipotensiunea, hipertensiunea, scăderea debitului cardiac (DC), reacțiile posturale etc.

Materialul clinic utilizat în investigații: acordul pacienților, datele de laborator, actele medicale ale tratamentului în staționar au fost evaluate în cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă (CNȘDMU). Studiul este bazat pe un lot de 104 pacienți operați, cu hernii de disc lombare (HDL), care au fost supuși monitorizării neinvazive a sistemului cardiovascular în perioada 2005-2009.

Metoda neinvazivă de reografie integrală tetrapolară după M. I. Tișcenko (Sistemul reograf-polianalizator REAN-POLI Medicom MTD) a fost studiată în coordonare cu 4 tipuri de anestezii generale intravenoase:

- * 27 de pacienți, anestezie cu Thiopental Na (sodium);
- * 30 de pacienți, anestezie cu Propofol;
- * 23 de pacienți, anestezie cu Diazepam;
- * 24 de pacienți, anestezie cu Ketamin.

Sarcinile pentru identificarea metodei optime de anestezie au la bază șapte etape consecutive:

Etapa 1. Construirea matricei parametrilor inițiali.

Etapa 2. Construirea matricei de corelație.

Etapa 3. Construirea „arborelui” parametrilor inițiali din matricea de corelație.

Etapa 4. Divizarea „arborelui” în clustere (cluster).

Etapa 5. Identificarea parametrilor diagnostici.

Etapa 6. Diferența statistică a indicatorilor de diagnostic în dinamică t – test Student.

Etapa 7. Identificarea metodei optime de anestezie în baza parametrilor diagnostici (indexul integral).

ETAPA I. Construirea matricei parametrilor inițiali

Matrița datelor inițiale a fost elaborată sub formă de tabel, în care au fost prezentați parametrii investigațiilor cu utilizarea metodei de reografie integrală tetrapolară (M. I. Tișcenko, Rusia). Această metodă include parametrii utilizați în evaluarea stării funcționale a sistemului cardiovascular [1, 2, 3, 4]. Datele privind perfuziile sanguine obținute prin această metodă sunt indirecte. Este utilizată în studiile neinvazive de investigare a fluxului sanguin și a tonusului vascular (tab. 1).

Tabelul 1
Parametrii sistemului cardiovascular

Nr d/o	Parametrii	Unitatea de măsură
1	VB – volum bătaie VS – volum sistolic	ml/b
2	TH – tip hemodinamic	l/min
3	RVS – rezistență vasculară sistemică	Dyne. s. cm ⁻⁵ /m ²
4	PAS – presiune arterială sistolică	mm/Hg
5	PAD – presiune arterială diastolică	mm/Hg
6	PAM – presiune arterială medie	mm/Hg
7	ImB – impedanță bazală	om
8	IB – indice bătaie (SI – stroke index)	ml/b/m ²
9	IC – indice cardiac (CI – cardiac index)	l/min/m ²
10	RVPS – rezistență vasculară periferică specifică	unitate relativă
11	PP – presiune pulsatilă (pulsatil pressure)	mm/Hg
12	PE – perioada ejeției	Mili/sec
13	FCI – funcția de contracție a inimii	l/min/m ²
14	PUVS – presiunea de umplere a ventriculului stâng	mm/Hg
15	PTDVS – presiune telediastolică a ventriculului stâng	mm/Hg
16	VVE – viteză volumetrică de ejeție	ml/sec
17	LVS – lucrul ventriculului stâng	kGm
18	ILVS – indice de lucru al ventriculului stâng	g.m/m ²
19	IBLVS – indice bătaie de lucru a ventriculului stâng	g.m/m ²
20	CE – consum de energie	mVt.sec/l
21	FIC – faza izometrică de contracție	sec
22	CP – componentă a puterii	mm/Hg
23	CMC – coeficientul mediu de corelare	
24	DImB – diferența impedanței bazale	msec
25	TRUP – timp de răspândire a unei pulsatile	msec
26	TUVR – timp de umplere vasculară rapidă	msec
27	TUVL – timp de umplere vasculară lentă	msec
28	TMUS – timp maximal de umplere sistolică	%
29	EA – elasticitate arterială	%
30	IEV – indicele elasticității vasculare	mOm
31	AUVR – amplitudinea de umplere vasculară rapidă	om
32	IR – index reografic	om

33	ASFCV – amplitudinea sistolică a fazei componente venoase	mOm
34	AI – amplitudinea incizurii	mOm
35	IDC – indice dicrotic	%
36	IDS – indice diastolic	%
37	ADFF – amplitudinea diastolică, faza finală	mOm
38	IDV – indice al drenării venoase	%
39	IRVS – indice al rezistenței vasculare sistemice	%
40	IDCD – indice dicrotic-diastolic	%
41	VMUVI – viteza medie de umplere vasculară lentă	om/sec
42	VMUVR – viteza maximă de umplere vasculară rapidă	om/sec

Parametrii dați au fost analizați în dinamică (perioada pre-, intra-, postoperatorie), aplicând metode de anestezie generală intravenoasă. Matrița datelor inițiale: 27 de pacienți, metoda de anestezie cu Thiopental Na; 30 de pacienți, anestezie cu Propofol; 23 de pacienți, anestezie cu Diazepam; 24 de pacienți, anestezie cu Ketamin.

Fiecare matriță a celor patru tipuri de anestezie a constituit patruzeci și doi de parametri ai stării funcționale a sistemului cardiovascular, prezentați în tabelul 1.

Fiecare parametru a fost supus prelucrării matematice:

- numărul de pacienți (n);
- valoarea minimă (min);
- valoarea maximă (max);
- valoarea medie (M);
- deviația standardă (σ);
- dispersia (σ^2);
- eroarea standardă (m).

Extrem de important este faptul că nu toți parametrii (42 de variabile) au o contribuție egală în optimizarea stării funcționale a hemodinamicii. În acest scop, a fost elaborată tehnologia de selectare a parametrilor informativi, numiți indicatori diagnostici. Selectarea indicatorilor diagnostici a fost efectuată în baza a două criterii:

1. Reducerea parametrilor inițiali.
2. Selectarea metodei de anestezie în baza indicatorilor diagnostici.

Un fragment al matriței parametrilor inițiali în investigațiile pacienților prin metoda de anestezie cu Thiopental Na este prezentat în tabelul 2.

ETAPA II. Construirea matricei de corelație

Selectarea parametrilor informativi include stabilirea indicatorilor care se dublează, având o legătură strânsă între ei, identificată în baza calculului coeficientului de corelație. Calcularea coeficienților de corelație dintre indicatorii inițiali a constituit baza pentru construirea matricei de corelație [1, 5, 6, 7, 8, 9].

Pentru calcularea coeficientului de corelație dintre doi indicatori a fost selectată formula computerizată descrisă de I. D. Morozov [1]. Calcularea coeficientului de corelație a fost realizată cu ajutorul programului computerizat Microsoft® Office EXCEL 2007.

Tabelul 2

Matrița parametrilor inițiali. Metoda de anestezie cu Thiopental Na. Perioada preoperatorie

Nr.	Inițiala pacientului	VB – volum bătaie	TH – Tip Hemodinamic	RVS – Rezistență Vasculară Sistemică	PAS – Presiune Arterială Sistolică	PAD – Presiune Arterială Diastolică
		ml/b	l/min	Dyne.s. cm ⁻⁵ /m ²	mm/Hg	mm/Hg
1	U.	59	5,5	1471	130	80
2	T.	42	3,3	2813	120	80
3	B.	91	8,1	905	120	70
4	G.	70	4,7	1658	120	80
5	P.	60	4,8	1472	110	70
6	R.	130	7,8	1858	120	80
7	P.	40	3,0	2711	120	80
8	P.	59	5,1	1535	120	80
9	V.	79	7,3	1319	140	80
10	S.	83	4,5	2085	140	90
11	M.	76	5,9	1397	120	80
12	R.	109	7,9	1036	130	80
13	B.	60	4,7	2180	160	100
14	T.	57	2,9	2613	120	80
15	C.	53	3,6	2321	130	80
16	D.	56	5,4	2416	120	70
17	B.	49	5,6	1965	130	80
18	B.	85	4,7	2046	130	80
19	C.	75	3,5	1586	120	80
20	M.	64	4,9	2314	120	80
21	L.	73	5,2	1468	110	70
22	L.	72	5,6	1398	120	70
23	R.	64	3,6	2044	130	80
24	C.	81	4,7	1670	160	100
25	A.	54	5,2	1474	140	80
26	P.	59	3,5	2230	120	80
27	P.	76	4,9	1057	110	70
	Numărul de observații	27	27	27	27	27
	Minimum	40	2,9	905	110	70
	Maximum	130	8,1	2813	160	100
	Mediu (M)	69,48	5,03	1816,37	126,30	79,63
	Deviația standard (σ)	68,30	5,83	1762,89	122,48	77,67
	Dispersia (σ²)	4664,38	33,94	3107777,23	15001,71	6032,11
	Eroare standard (m)	13,14	1,12	339,27	23,57	14,95

Formula 1:

$$r_{xy} = \frac{n \times \sum xy - \sum x \times \sum y}{[\{n \times \sum x^2 - (\sum x^2)\} [n \times \sum y^2 - (\sum y^2) \}}^{1/2} \quad (1)$$

unde: r_{xy} – coeficientul de corelație dintre parametrul x și parametrul y; x – valoarea parametrului x (tab. 2 x – presiunea arterială sistolică); y – valoarea parametrului y (tab. 2)

y – presiunea arterială diastolică); n – numărul de pacienți (tab. 2, n = 27).

Coeficientul de corelație are trei particularități:

1. Coeficientul de corelație permite aprecierea puterii relației dintre 2 parametri (tab. 2 – puterea relației dintre presiunea arterială sistolică și presiunea arterială diastolică).
2. Coeficientul de corelație apreciază puterea în limitele – 1

până la + 1. Cu cât coeficientul de corelație este mai apropiat de ± 1 , cu atât relația dintre parametri este mai puternică. Cu cât valoarea coeficientului este mai aproape de 0, cu atât relația dintre parametri este mai slabă.

3. Coeficientul de corelație poate fi mai mare decât 0 și mai mic de 1. Dacă rezultatul calculării coeficientului de corelație este mai mare de 0, atunci relația dintre acești parametri poate fi apreciată drept corelație pozitivă, dacă este mai mică de 0 – corelație negativă.

În modul acesta, coeficientul de corelație arată:

- relația dintre 2 fenomene/parametri;
- nivelul puterii acestei relații;
- tipul relației (pozitivă sau negativă).

Datele inițiale pentru calcularea coeficientului de corelație dintre presiunea arterială sistolică x și presiunea arterială diastolică y sunt prezentate în tabelul 3 (exemplu).

Din tabelul 3 observăm: X – fenomenul care caracterizează nivelul presiunii arteriale sistolice; Y – fenomenul care caracterizează nivelul presiunii arteriale diastolice.

Presupunem, că între indicii – presiunea arterială sistolică și presiunea arterială diastolică există o relație (dependentă)

Tabelul 3

Calcularea coeficientului de corelație a parametrilor inițiali, metoda de anestezie cu Thiopental Na

Nr de ordine	Inițiala pacientului	PAS – Presiunea Arterială Sistolică X	PAD – Presiunea Arterială Diastolică Y
		mm/Hg	
1	U.	130	80
2	T.	120	80
3	B.	120	70
4	G.	120	80
5	P.	110	70
6	R.	120	80
7	P.	120	80
8	P.	120	80
9	V.	140	80
10	S.	140	90
11	M.	120	80
12	R.	130	80
13	B.	160	100
14	T.	120	80
15	C.	130	80
16	D.	120	70
17	B.	130	80
18	B.	130	80
19	C.	120	80
20	M.	120	80
21	L.	110	70

22	L.	120	70
23	R.	130	80
24	C.	160	100
25	A.	140	80
26	P.	120	80
27	P.	110	70

– științifică. Pentru dovada științifică a acestei relații este necesară realizarea următorului algoritm:

Etapa 1. Calcularea coeficientului de corelație.

Etapa 2. Determinarea tipului de corelație (pozitivă sau negativă).

Etapa 3. Semnificația coeficientului de corelație.

Etapa 4. Analiza rezultatelor obținute.

Etapa 1. Coeficientul de corelație, calculat conform formulei 1, $r_{xy} = +0,86$.

Etapa 2. Coeficientul de corelație dintre presiunea arterială sistolică și presiunea arterială diastolică este pozitiv.

Etapa 3. Pentru semnificația coeficientului de corelație se aplică următoarea formulă:

3.1. Se calculează numărul de grade după formula $/2/$, $\gamma = n - 2/2/$, unde: n – numărul de pacienți.

În cercetarea prezentată mai sus, numărul de observații a alcătuit $n = 27$. De aici rezultă, numărul de grade este $\gamma = 27 - 2 = 25$.

3.2. În tabelul matematic special este prezentat coeficientul de corelație tabelară, luând în considerație că $\gamma = 25$.

3.3. Coeficientul de corelație tabelară are diferite niveluri de semnificație.

Cercetările medicale sunt veridice în cazul predicțiilor exacte, care au nivelul de 95%, sau mai mare. La nivelul de probabilitate de 95% și mai mare, corelația dintre fenomene va fi semnificativă pentru colectivitatea generală (toți pacienții Republicii Moldova cu hernii de disc lombar). Deci, coeficientul de corelație tabelară se află în tabelul matematic special la nivel de 95% și mai mult.

3.4. Cu predicții exacte de 95% sau mai mult și $\gamma = 25$ a fost stabilit coeficientul de corelație tabelară, care a alcătuit $r_{st} = /0,38/$.

3.5. Urmărind regula indicată mai jos, se poate aprecia semnificația coeficientului de corelație calculat:

☞ dacă $/r_{xy \text{ calculat}}/ \geq /r_{xy \text{ tabelară}}/$, atunci coeficientul de corelație calculat este semnificativ;

☞ dacă $/r_{xy \text{ calculat}}/ < /r_{xy \text{ tabelară}}/$, atunci coeficientul de corelație calculat nu este semnificativ.

Dacă coeficientul de corelație este semnificativ, atunci se definește nivelul de semnificație a coeficientului de corelație calculat.

În exemplul nostru coeficientul de corelație calculat este: $r_{xy} = +0,86$.

Coeficientul de corelație tabelară a fost: $r_{st} = /0,38/$.

$$/r_{xy \text{ calculat}}/ \geq /r_{xy \text{ tabelară}}/, 0,86 \geq 0,38.$$

Deci rezultatele cercetării au arătat că coeficientul de corelație calculat este semnificativ.

Nivelul de semnificație este egal cu 95% și mai mult. Este necesar de menționat faptul, că în limbajul științific nivelul de semnificație se scrie ca $p \leq 0,05$, și invers, nivelul de nesemnificație se scrie ca $p > 0,05$.

În baza rezultatelor obținute rezultă:

- a fost descoperită corelația dintre presiunea arterială sistolică și presiunea arterială diastolică prin metoda de anestezie cu Thiopental Na;
- coeficientul de corelație a fost $r_{xy} = +0,86$;
- coeficientul de corelație calculat este semnificativ la nivel de probabilitate de 95% ($p < 0,05$).

Rezultatele cercetării au descoperit corelația: cu cât mai mare este nivelul presiunii arteriale sistolice, cu atât mai mare este nivelul presiunii arteriale diastolice la pacienții care au fost operați cu hernie de disc lombară (HDL) prin metoda de anestezie cu Thiopental Na. Rezultatul obținut poate fi extrapolat la colectivitatea generală (toți pacienții, care vor folosi metoda de anestezie cu Thiopental Na în Republica Moldova). Rezultatul obținut va fi de 95% cazuri de cercetări din 100 ($p < 0,05$).

Rezultatul de corelație a fost calculat pentru doi parametri (presiunea arterială sistolică și presiunea arterială diastolică). Pentru selectarea parametrilor informativi au fost calculați coeficienții de corelație dintre patruzeci și doi de indicatori inițiali, prezentați în tabelul 1.

Numărul total de corelații dintre 42 de indicatori inițiali a fost calculat conform formulei:

$$K = \frac{n \times (n - 1)}{2} \quad (1)$$

unde: K – numărul total de coeficienți de corelații; n – numărul parametrilor studiați ($n = 42$).

Astfel, pentru construirea matricei de corelație din 42 de variabile s-au calculat:

$$K = \frac{42 \times (42 - 1)}{2} = 861$$

861 de coeficienți de corelație s-au calculat cu ajutorul soft-ului computerizat.

Remarcăm, că pentru selectarea parametrilor informativi (diagnostici) este foarte importantă valoarea puterii coeficientului de corelație.

Tipul coeficientului de corelație, (corelație pozitivă sau negativă) nu are importanță în selectarea indicatorilor diagnostici. În tabelul 4 este prezentată matricea de corelație fără semn (+ sau -).

Matricea de corelație are două particularități:

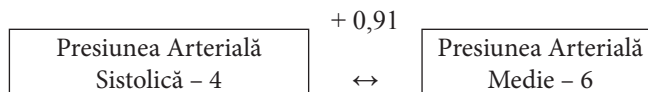
1. Corelația dintre aceiași indicatori are rezultat «1»;
2. Matricea de corelație este speculară, partea de sus este egală cu partea cea de jos.

Matricea de corelație este baza proiectării «arborelui» parametrilor inițiali.

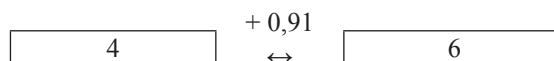
ETAPA III. Construirea «arborelui» parametrilor inițiali din matricea de corelație

Construirea «arborelui» parametrilor inițiali din matricea corelațiilor a fost îndeplinită în baza algoritmului descris [8, 14, 15, 16, 17]. Din matricea de corelație se caută cel mai mare coeficient de corelație din toți coeficienții calculați.

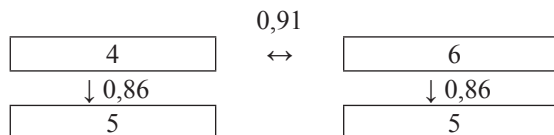
Tabelul 2 reflectă cel mai mare coeficient de corelație 0,91 dintre presiunea arterială sistolică (parametrul nr. 4) și presiunea arterială medie (parametrul nr. 6). Construirea «arborelui» parametrilor inițiali este prezentată mai jos:



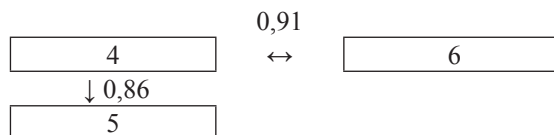
Varianta scurtă de construire a «arborelui» poate fi prezentată:



Coeficientul de corelație $r_{4,6} = 0,91$ în calculele următoare nu participă. În continuare se selectează cei mai mari coeficienți de corelație, care se află spre parametrul 4 și 6.



Din cei doi coeficienți de corelație se selectează cel mai mare coeficient de corelație. Dacă coeficienții de corelație sunt egali, atunci cercetătorul selectează parametrul în baza cunoștințelor adiționale. În exemplul dat, cercetătorul selectează coeficientul de corelație dintre presiunea sistolică (4) și presiunea diastolică (5), deci $r_{4,5} = 0,86$.



Coeficientul de corelație $r_{4,5} = 0,86$ nu se folosește mai departe în construirea «arborelui». Algoritmul descris mai sus continuă până se culeg toți coeficienții de corelație. În rezultat obținem «arborele» parametrilor inițiali ai sistemului cardiovascular (fig. 1).

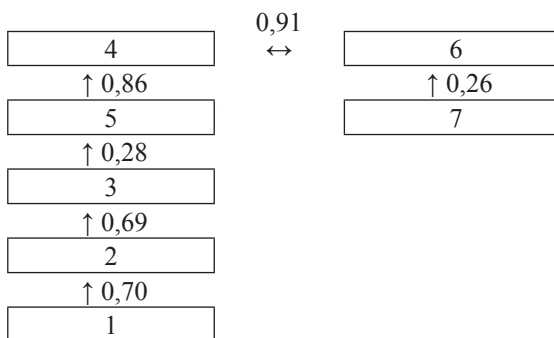


Fig. 1. «Arborele» parametrilor inițiali ai sistemului cardiovascular.

ETAPA IV. Împărțirea «arborelui» în clustere

Cluster (cluster) este grupul parametrilor omogeni. Grupul omogen include parametrii cu coeficienți de corelație înalți.

Tabelul 4

Matrița de corelație a parametrilor hemodinamici

Denumire	1. VB – volum bătaie	2. TH – Tipul Hemodinamic	3. RVS Rezistența Vasculară Sistemică	4. PAS – Presiunea Arterială Sistolică	5. PAD – Presiunea Arterială Diastolică	6. PAM – Presiunea Arterială Medie	7. ImB – Impedanța Bazală
1. VB – volum bătaie	1	0,70	0,52	0,04	0,02	0,11	0,26
2. TH – Tipul Hemodinamic	0,70	1	0,69	0,04	0,20	0,07	0,19
3. RVS – Rezistența Vasculară Sistemică	0,52	0,69	1	0,07	0,28	0,05	0,17
4. PAS – Presiunea Arterială Sistolică	0,04	0,04	0,07	1	0,86	0,91	0,20
5. PAD – Presiunea Arterială Diastolică	0,02	0,20	0,28	0,86	1	0,86	0,14
6. PAM – Presiunea Arterială Medie	0,11	0,07	0,05	0,91	0,86	1	0,26
7. ImB – Impedanța Bazală	0,26	0,19	0,17	0,20	0,14	0,26	1

Selectarea clusterelor constă în unirea coeficienților de corelație în conformitate cu regula:

“Coeficientul de corelație în interiorul grupului este necesar să fie strict mai mare decât coeficientul de corelație dintre grupuri”.

Selectarea clusterului I se începe cu cel mai mare coeficient de corelație, $r_{4-6} = 0,91$.

Cluster I. Presiunea arterială. Include 3 parametri omogeni:

1. Presiunea arterială medie – parametrul nr. 6.
2. Presiunea arterială sistolică – parametrul nr. 4.
3. Presiunea arterială diastolică – parametrul nr. 5.

Cluster II. Hemodinamică. Include 3 parametri omogeni:

1. Rezistența Vasculară Sistemică – parametrul nr. 3.
2. Tipul hemodinamic – parametrul nr. 2.
3. Volum bătaie – parametrul nr. 1.

Cluster III. Parametrul 7 „impedanța bazală” n- a fost inclusă în grupul I sau II. Deci, rezultatele cercetării au permis selectarea a 3 cluster (3 grupuri omogene):

1. Cluster I. Presiune (sistolică – 4, distolică – 6, medie – 5).

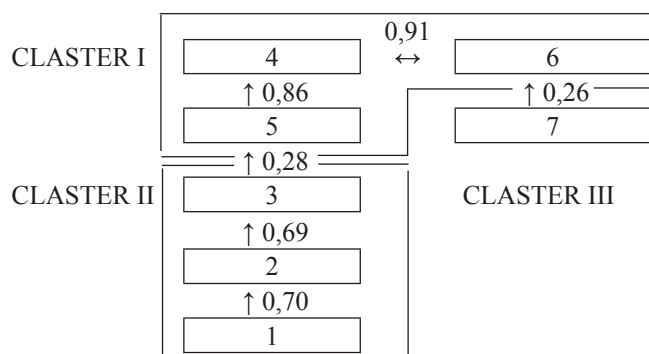


Fig. 2. Împărțirea „arborelui” în cluster.

2. Cluster II. Hemodinamică (rezistența vasculară sistemică – 3; tipul hemodinamic – 2; volum bătaie – 1).

3. Cluster III. Impedanța bazală este înglobat ca parametru independent. Rezultatele împărțirii „arborelui” în cluster sunt prezentate în fig. 2.

ETAPA V. Selectarea parametrilor diagnostici

Parametrii diagnostici se selectează în cluster. Algoritmul de selectarea al parametrului diagnostic include 4 pași:

Passul 1. Din matrița corelării se exclud indicii izolați.

Passul 2. Din matrița corelării se selectează clusterelor cu numărul de indici mai mare decât 2.

Passul 3. Din matrița corelării se selectează clusterelor cu numărul de indici 2.

Passul 4. Construirea matriței de corelație cu numărul de indicatori mai mare decât 2 (tab. 5).

În tabelul 5 se sumează pe rând toți coeficienții de corelație, exclusiv „1”. Parametrul cu suma mai mare este indicatorul diagnostic. Dacă în tabel doi indici au suma egală, atunci cercetătorul selectează indicatorul diagnostic în baza cunoștințelor profesionale. În exemplul dat, demonstrăm că presiunea sistolică este un indicator mai important decât presiunea arterială medie. Deci, parametrul „presiunea arterială sistolică” a fost selectat de către cercetător ca indicator diagnostic.

În clusterul II, tabelul 6 (exemplu) a fost selectat indicatorul diagnostic “Rezistența vasculară sistemică”. Indicatorul diagnostic acumulează informația altor indicatori din cluster, se află mai aproape de centrul clusterului, până se transformă în “inima” clusterului. Indicatorii izolați sunt indicatorii diagnostici.

Din șapte parametri inițiali au fost selectați trei parametri diagnostici, inclusiv:

- * presiunea arterială sistolică – 4
- * rezistența vasculară sistemică – 2
- * impedanța bazală – 7.

Parametrii diagnostici sunt analizați în dinamică.

Tabelul 5

Selecția parametrului diagnostic în clusterul I „Presiune”

Denumire	4. PAs – presiunea arterială sistolică	5. PAd – presiunea arterială diastolică	6. PAm – presiunea arterială medie	Σ	Indicatorul diagnostic
4. PAs – presiunea arterială sistolică	1	0,86	0,91	1,77	+
5. PAd – presiunea arterială diastolică	0,86	1	0,86	1,72	
6. PAm – presiunea arterială medie	0,91	0,86	1	1,77	

Tabelul 6

Selectarea indicatorului diagnostic în clusterul II

Denumirea	1. TH – tipul hemodinamic	2. RVS – rezistența vasculară sistemică	3. VB – volum bătaie	Σ	Indicatorul diagnostic
1. TH – tipul hemodinamic	1	0,70	0,52	1,22	
2. RVS – rezistența vasculară sistemică	0,70	1	0,69	1,39	+
3. VB – volum bătaie	0,52	0,69	1	1,21	

ETAPA VI. Diferența statistică a indicatorilor diagnostici în dinamică t – test Student

Scopul folosirii t-test Student este de a analiza diferența statistică a indicatorilor diagnostici în dinamică [10, 11, 12]. S-au analizat cinci perioade:

- * inițială;
- * premedicație;
- * inducție în anestezie;
- * intraoperatorie;
- * postoperatorie.

Algoritmul calculului t-test Student a inclus 7 etape, inclusiv:

1. calcularea valorii medii a indicatorului diagnostic în perioada inițială;
2. calcularea valorii erorii standard a indicatorului diagnostic în perioada inițială;
3. calcularea valorii medii a indicatorului diagnostic în perioada de premedicație;
4. calcularea valorii standard a indicatorului diagnostic în perioada de premedicație;
5. calcularea t-test Student;
6. compararea rezultatului „t” calculat al criteriului Student cu valoarea tabelară a lui „t”;
7. evaluarea diferenței statistice între perioada inițială și perioada premedicație.

Aprecierea semnificației diferenței statistice dintre perioada inițială și perioada premedicație. Etapele 1-4 au fost prezentate în tab. 2. Calcularea valorii „t” a criteriului Student a fost efectuată conform formulei (3):

$$t_{\text{Student-calculat}} = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} / 4$$

unde: M_1 – valoarea medie a presiunii arteriale sistolice în perioada preoperatorie ($M_1 = 124$ mm/Hg);

M_2 – valoarea medie a presiunii arteriale sistolice în perioada de premedicație ($M_1 = 121,7$ mm/Hg);

m_1 – eroarea standardă a presiunii arteriale sistolice în perioada preoperatorie ($m_1 = \pm 2,6$ mm/Hg);

m_2 – eroarea standardă a presiunii arteriale sistolice în perioada de premedicație ($m_2 = \pm 3,0$ mm/Hg).

Rezultatele calculelor sunt prezentate în tabelul 7.

Din tabelul 7 determinăm că valoarea lui t calculat a constituit $t_{\text{Student-calculat}} = 0,63$. Compararea valorilor calculate t cu valorile tabelare t_{tabelar} se determină în baza tabelului valorilor lui t. Tabelul valorilor lui t se determină în baza numărului de pacienți în perioada inițială ($n_1 = 27$) și numărului de pacienți în perioada de premedicație ($n_2 = 27$).

Aceiași pacienți au fost evaluați în perioada inițială și premedicație. Gradul de libertate pentru diferența a două grupuri de observații se determină conform formulei (5):

$$\gamma = n_1 - 1 \quad (5)$$

unde: γ – gradul de libertate; n_1 – numărul de pacienți ($n_1 = 27$).

În baza datelor reprezentate mai sus, gradul de libertate este egal cu:

$$\gamma = 27 - 2 = 25$$

Din tabelul 7 observăm că la $\gamma = 27$, valoarea tabelară a criteriului Student constituie:

$t_{\text{tabelar}} = 2,1$ în funcție de nivelul de probabilitate 95%;

$t_{\text{tabelar}} = 2,8$ în funcție de nivelul de probabilitate 99%;

$t_{\text{tabelar}} = 3,7$ în funcție de nivelul de probabilitate 99,9%.

Analiză. Dacă valoarea calculată a criteriului Student $t_{\text{Student-calculat}}$ este egală sau este mai mare decât valoarea tabelară a criteriului Student $t_{\text{Student-tabelar}}$, atunci diferența statistică între perioada preoperatorie și cea de premedicație se consideră veridică.

Dacă valoarea calculată a criteriului Student $t_{\text{Student-calculat}}$

Tabelul 7

t-test Student al presiunii arteriale sistolice în perioada inițială (baseline) și premedicație

Indicatorul diagnostic	Unitatea de măsură	Bărbați. Perioadă				t-test Student	Dinamica indicatorilor diagnostici			Predicția precisă (criteriu de veridicitate)
		Inițială		Premedicație			A crescut veridic	A scăzut veridic	Nu s-a schimbat	
		Valoarea medie (M ₁)	Eroarea standard (m ₁)	Valoarea medie (M ₂)	Eroarea standard (m ₂)	t _{calculat}				
PAS – Presiunea Arterială Sistolică	mm/Hg	124,2	2,6	121,7	3,0	0,63			*	p > 0,05

este mai mică decât valoarea tabelară a criteriului Student $t_{\text{Student-tabelar}}$ atunci diferența statistică între perioada preoperatorie și premedicație nu este veridică.

Rezultatele calculelor prezentate mai sus, au arătat că valoarea calculată a criteriului Student a constituit $t_{\text{Student-tabelar}} = 0,63$.

Rezultatul obținut a fost mai mic decât $t_{\text{Student-tabelar}} = 2,1$.

Rezultatele cercetărilor au arătat că diferența statistică între presiunea arterială sistolică la bărbați în perioada preoperatorie ($124,2 \pm 2,6$) și premedicație ($121,7 \pm 3,0$) nu a fost veridică ($p > 0,05$). Deci, nivelul presiunii sistolice nu s-a schimbat semnificativ de la perioada de premedicație, în comparație cu perioada preoperatorie. Nivelul presiunii arteriale sistolice a rămas la aceleași valori.

ETAPA VII. Selectarea metodei optime de anestezie în baza indicatorilor diagnostici

Selectarea metodei de anestezie a fost construită în baza algoritmului de proiectare a indexului Integral al indicatorilor diagnostici descriși [2].

Algoritmul de proiectare a Indexului Integral include 5 pași:

Pasul 1. Construirea matricei parametrilor diagnostici;

Pasul 2. Determinarea valorilor maxime și minime;

Pasul 3. Calcularea „pierderilor” pentru fiecare parametru diagnostic.

Pasul 4. Calcularea „pierderilor” medii pentru fiecare metodă de anestezie;

Pasul 5. Selectarea metodei optimale de anestezie.

Pasul 1. Construirea matricei parametrilor diagnostici. În tabelul 8 sunt prezentate rezultatele “Presiunii Arteriale Sistolice” în 5 perioade ale intervenției chirurgicale la pacienții care au administrat patru metode de anestezie.

Pasul 2. Determinarea valorilor maxime «MAX_i» și valorilor minime «MIN_i» în fiecare coloană prezentată în tabelul 8.

În rezultatul calculării este determinată presiunea arterială sistolică:

Thiopental: max = 124,2 în perioada preoperatorie;
min = 114,2 în perioada premedicație.

Propofol: max = 136,0 (premedicație);
min = 122,5 (intraoperatorie).

Diazepam: max = 124,0 (preoperatorie);
min = 117,0 (inducție).

Ketamin: max = 124,0 (preoperatorie);
min = 116,0 (inducție).

Tabelul 8

Matrița Presiunii Arteriale Sistolice cu patru metode de anestezie

Perioada intervenției chirurgicale	Thiopental Na	Propofol	Diazepam	Ketamin
Inițială	124,2	126,5	124,0	124,0
Premedicație	121,7	136,0	120,0	120,0
Inducție	114,2	128,0	117,0	116,0
Intraoperatorie	122,1	122,5	120,0	120,0
Postoperatorie	123,3	127,5	120,0	122,0
«MAX _i »	124,2	136,0	124,0	124,0
«MIN _i »	114,2	122,5	117,0	116,0

Pasul 3. Calcularea „pierderilor” pentru fiecare parametru diagnostic. Pentru calcularea „pierderilor” se selectează etalonul metodei de anestezie. Drept etalon este considerată metoda de anestezie sintetică, care include cei mai buni parametri diagnostici. Valoarea „pierderilor” reprezintă devierea indicatorului obținut de la indicatorul etalon.

Cu cât mai mari sunt pierderile metodei de anestezie, cu atât mai mic este Indexul Integral, și invers, cu cât mai puține pierderi are metoda de anestezie, cu atât mai mare este Indexul Integral. Rezultă că metoda de anestezie cu pierderi minime pentru toți indicatorii diagnostici este metoda optimă de anestezie pentru pacienții operați cu hernie de disc lombară. Valoarea pierderilor se calculează conform formulei (5), descrise în „Aprecierea calității serviciilor primare și remunerarea medicului de familie” [15].

$$L_{xy} = \frac{(MAX_i - X_{ij})}{(MAX_i - MIN_i)} (5)$$

unde: L_{xy} – valoarea pierderilor i , metoda de anestezie y ;

MAX_i – valoarea maximală a indicatorului i ;

MIN_i – valoarea minimală a indicatorului i ;

X_{ij} – valoarea indicatorului „ i ”, metoda de anestezie y .

Rezultatele valorilor „pierderilor” sunt prezentate în tab. 9.

Tabelul 9

Valorile pierderilor parametrilor diagnostici

Metoda de anestezie	Valoarea pierderilor 0 – min. 1 – max				
	Perioada inițială	Premedicație	Inducție	Intraoperatorie	Perioada postoperatorie
1. Thiopental Na	0,23	0,89	1,00	0,81	0,84
2. Propofol	0,00	0,00	0,00	0,77	0,64
3. Diazepam	0,25	1,00	0,80	1,00	1,00
4. Ketamin	0,28	1,00	0,84	1,00	0,91

Pasul 4. Calculele „pierderilor” medii pentru fiecare metodă anestezică. Valoarea pierderilor medii se calculează conform formulei (6), descrise în “Aprecierea calității serviciilor primare și remunerarea medicului de familie”.

$$L_j = 1/n \sum_{j=1}^n L_{ij} \quad (6)$$

unde: L_j – valoarea pierderilor pentru metoda de anestezie j ;

L_{ij} – valoarea pierderilor „ i ” pentru metoda de anestezie j ;

n – numărul metodelor de anestezie ($n = 4$).

Rezultatele calculării pierderilor medii pentru fiecare metodă de anestezie sunt arătate în tab. 10.

Pasul 5. Identificarea metodei optime de anestezie. Selectarea metodei începe cu proiectarea Indexului Integral al metodei de anestezie. Indexul Integral al metodei de anestezie se determină conform formulei (7):

$$I_j = (1 - L_j) \times 100 \quad (7)$$

unde: I_j – Indexul Integral al metodei de anestezie j ;

L_j – valoarea pierderilor medii pentru metoda de anestezie j .

Rezultatele calculării Indexului Integral sunt prezentate în tab. 11.

Locul I. Metoda de anestezie cu Propofol este cea mai bună. Indexul Integral a constituit ($I = 71,7\%$). Locul II. Metoda de anestezie cu Thiopental Na ($I = 24,6\%$). Locul III. Metoda de anestezie cu Ketamin ($I = 19,2\%$). Locul IV. Metoda de anestezie cu Diazepam ($I = 19,1\%$).

Concluzii

În acest articol a fost elaborat algoritmul de analiză statistică multifactorială pentru identificarea parametrilor informativi ai hemodinamicii, în baza metodei neinvazive a reografiei integrale tetrapolare conform lui M. I. Tișcenco [17].

Această metodă oferă posibilitatea de investigare și prelucrare matematică computerizată a datelor reogramei, de analiză a indicilor reologici și a lucrului cardiac în regim real. Analiza multifactorială a parametrilor investigați a inclus 7 etape:

- construirea matricei parametrilor inițiali;
- construirea matricei de corelație;
- construirea “arborelui” parametrilor inițiali din matricea de corelație;
- împărțirea “arborelui” în clustere;
- selectarea parametrilor diagnostici;
- evaluarea parametrilor diagnostici în dinamică;
- selectarea metodei optime de anestezie în baza parametrilor diagnostici.

Utilizând aceste metode de identificare a parametrilor diagnostici, faza finală – indexul integral, după care a fost identificată metoda de anestezie generală în chirurgia herniilor de disc lombare.

Tabelul 10

Valoarea Pierderilor Medii a parametrilor diagnostici

Metoda de anestezie	Pierderi. 0 – min. 1 – max					Voloarea Pierderilor Medii
	Perioada inițială	Premedicație	Inducție	Intra operatorie	Perioada postoperatorie	
1. Thiopental Na	0,23	0,89	1,00	0,81	0,84	0,75
2. Propofol	0,00	0,00	0,00	0,77	0,64	0,28
3. Diazepam	0,25	1,00	0,80	1,00	1,00	0,81
4. Ketamin	0,28	1,00	0,84	1,00	0,91	0,81

Tabelul 11

Selectarea metodei optime de anestezie

Metoda de anestezie	Voloarea pierderilor medii	Indexul Integral	Rating-ul metodei de anestezie	Metoda optimă de anestezie
1. Tiopental Na	0,75	24,6	2	
2. Propofol	0,28	71,7	1	*
3. Diazepam	0,81	19,1	4	
4. Ketamin	0,81	19,2	3	

References

- Morozov ID. Matrichnye raschety v statistike [Matrix-like calculations in statistics]. M.: Finansy i statistika [M: Finance and statistics], 1983;107.
- Plyuta V. Sravnitel'nyi mnogomernyi analiz v ekonomicheskikh issledovaniyakh: Metody taksonomii i faktornogo analiza. Per. s polskogo V.V. Ivanova [The comparative multidimensional analysis in economic researches: Methods of taxonomy and factorial analysis]. Translation from the Polish V.V. Ivanov. M.: Statistika, 1980.
- Plokhinsky ON. Biometriya [Biometrics]. M.: Izd. Moskovskogo Universiteta [Ed. Moscow University], 1970;352.
- Polyudov SI, Moroshanu MI. Proektirovanie kompyuternykh tekhnologiy v zdravookhraneni [Design of computer technologies in health care]. Kishinev, 1993;93-142.
- Poliudov S, Moraru C. Aprecierea calitatii serviciilor primare si remunerarea medicului de familie. Indicații metodice [Assessment of the quality of primary medical care and the family doctor fee. Methodical recommendations]. Chișinău, 2001;7-9.
- Bolshev LN, Smirnov NV. Tablitsy matematicheskoy statistiki [Tables of mathematical statistics]. M.: Science, 1983;248.
- Dempster AP. Elements of Continuous Multivariate Analysis. San Francisco: Addison-Wesley, 1969.
- Derringer G, Suich R. Simultaneous optimization of several response variables. Journal of Quality Technology. 1980;12:214-219.
- Durbin J. Testing for serial correlation in least-squares regression when some of the regressors are lagged dependent variables. *Econometrica*. 1970;38:410-421.
- Finn JD. Multivariate analysis of variance and covariance. In K. Enslein, A. Ralston and H. S. Wilf (Eds.). Statistical methods for digital computers. New York: Wiley, 1977;3:203-264.
- Gifi A. Nonlinear multivariate analysis. New York: Wiley, 1990.
- Yunkerov VI, Grigorev SE. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical-statistical data processing of medical researches]. Sankt-Petersburg, 2002.
- Roy J. Step-down procedure in multivariate analysis. *Annals of Mathematical Statistics*. 1958;29:1177-1187.
- Lebedinsky KM. Anesteziya i sistemnaya gemodinamika: otsenka i korrektsiya sistemnoy gemodinamiki vo vremiya operatsii i anestezii [Anesthesia and systemic haemodynamics: assessment and correction of systemic haemodynamics during operation and anesthesia]. SPB: Chelovek, 2000;200.
- Voineagu Virgil, Lilea Eugenia. Statistică economică. Teorie și aplicații. [Statistical economy. Theories and applications]. Bucuresti: Tribuna Economică [Economic tribune], 2002;55-73.
- Pesarin F. Multivariate Permutation Tests: With Applications in Biostatistics. John Wiley and Sons. Chichester, 2001.
- Tishchenko MI, Smirnov AD, Danilov LN, i dr. Kharakteristika i klinicheskoe primenenie integralnoy reografii - novogo metoda izmereniya udarnogo obyema [The characteristic and clinical application of an integrated reography - a new method of measurement of shock volume]. *Kardiologiya*. 1973;11:54-62.
- Vohra A, Thomas AN, Harper NJ, et al. Noninvasive measurement of cardiac output during induction of anaesthesia and tracheal intubation: thiopentone and propofol compared. *BJA*. 1991;67:64-68.
- Gologorsky VA, Usvatova IYa, Akhundov AA. Metabolicheskie izmeneniya kak kriterii adekvatnosti nekotorykh vidov kombinirovannoy obshchey anestezii [Metabolic changes as a criterion of the adequacy of some types of the combined general anesthesia]. *AiR*. 1986;2:13.

The morphofunctional changes of hemomicrocirculatory bed of small intestine of rats after modeling the acute obstruction

N. E. Kovalchuk

Department of Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy
National Medical University of Ivano-Frankovsk, Ukraine

Corresponding author: kovalchuk-natalja@ro.ru. Manuscript received January 25, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

We have presented the results of the study of the morphofunctional state of the hemomicrocirculatory bed of small intestine on the subsequent days following the removal of acute temporal (80 min) strangulation obstruction. The experiment was conducted on 30 mature rats weighing from 160 to 180 g, 5 animals were in the control group. The changes of hemomicrocirculatory bed were identified by the method of injection of ether - chloroform mixture of parisian blue. For histological research the pieces of small intestine were cut off going back by 1.5 and 10 cm in proximal and distal directions from the place of strangulation. Microtomical cuts were coloured with the mixtures of hematoxilin-eosin and fuxelin-picrofuxin. In the investigated structures from the first and to the third day of the experiment the swelling and destructive processes could be seen. On the seventh day the dystrophic and necrotic transformations of the nuclei and organelles were visualized. From the thirteenth to the fourteenth day such compensation and regeneration processes as the regeneration of hemomicrocirculatory bed and intraorgan microcirculation were identified.

Key words: small intestine, hemomicrocirculatory bed, intestinal obstruction.

Реферат

Исследовано морфофункциональное состояние гемомикроциркуляторного русла тонкой кишки в разные сроки после устранения острой временной (80 мин.) странгуляционной непроходимости, эксперимент был проведен на 30 половозрелых крысах, массой 160-180 г., контрольная группа состояла из 5 животных. Изменения гемомикроциркуляторного русла выявляли методом инъекции эфирно-хлороформной смеси парижской сини. Для гистологических исследований вырезали кусочки тонкой кишки, отступая на 1,5 и 10 см в проксимальном и дистальном направлениях от места странгуляции. Микротомные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и фукселин-пикрофуксином. В исследуемых структурах с первых по третьи сутки эксперимента выявлялись отечно-деструктивные явления. На седьмые сутки определялись дистрофические и некротические изменения ядер и органелл. С четырнадцатых по тридцатые сутки наблюдались такие компенсаторно-приспособительные процессы, как восстановление гемомикроциркуляторного русла и интраорганный гемодинамики.

Ключевые слова: тонкая кишка, гемомикроциркуляторное русло, кишечная непроходимость.

Актуальность темы

В абдоминальной хирургии острая непроходимость кишки занимает особое место. Несмотря на значительный интерес к изучению этой проблемы, послеоперационная летальность достигает 30-35% и не имеет тенденции к снижению [1, 2, 3, 4]. Нарушения гемомикроциркуляции в кишечной стенке в патогенезе острой непроходимости тонкой кишки являются главным звеном, которое определяет тяжесть течения и прогноз заболевания [5]. При острых хирургических заболеваниях гемомикроциркуляторные расстройства наступают раньше клинических проявлений и исчезают позже них [6]. Микроциркуляторные нарушения в кишке до ликвидации непроходимости имеют однотипный характер и зависят, прежде всего, от длительности ишемии и степени сдавливания кровеносных сосудов, а после устранения непроходимости определяют направленность морфологических изменений в кишке и динамику течения послеоперационного периода, оставаясь главной причиной летальности в виде постишемических осложнений в оставшейся кишке [6, 7]. Светооптически установлено, что патоморфологические изменения гемомикроциркуляторного русла тонкой кишки обнаруживаются через 6-9 часов после ущемления ее петли. В то же время, отсутствуют работы по исследованию морфологической перестройки и развития компенсаторно-восстановительных процессов гемомикроциркуляторного русла тонкой кишки после устранения острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости. У больных с острой непроходимостью тонкой кишки невозможно проследить динамику течения этих процессов. В связи с этим изучение морфологических изменений после странгуляционной непроходимости было проведено на крысах.

Цель работы – установление закономерностей морфологических изменений гемомикроциркуляторного русла отделов тонкой кишки, расположенных проксимальнее и дистальнее места сдавливания после 80 минут странгуляционной непроходимости.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 30 белых беспородных половозрелых крысах, массой 160-180 г, которые были разделены на две группы: 1) в контрольную группу вошли 5 животных (интактные крысы, находящиеся в обычных условиях вивария), 2) у 25 животных смоделирована странгуляционная тонкокишечная непроходимость по предложенной нами методике [8]. Последняя достигалась перевязкой петли тонкой кишки шелковой лигатурой № 8 вместе с прилежащей брыжейкой. Это вызвало полное прекращение кровотока и пассажа кишечного содержимого. Длительность непроходимости составляла 80 минут. Пройдимость кишки восстанавливалась после удаления лигатуры. Забор материала проводился на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки после эксперимента. Эвтаназия крыс выполнялась методом передозирования эфирного наркотика. Изменения гемомикроциркуляторного русла

выявлялись методом инъекции эфирно-хлороформной смесью парижской сини. Для гистологических исследований вырезали кусочки тонкой кишки, отступая на 1, 5 и 10 см в проксимальном и дистальном направлениях от места странгуляции. Микротомные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и фукселин-пикрофуксином.

Результаты исследования

У крыс с острой странгуляционной тонкокишечной непроходимостью наблюдались значительные структурные изменения гемомикроциркуляторного русла тонкой кишки – артериол, прекапилляров, посткапилляров, венул. Инъекция кровеносных сосудов тонкой кишки в первые сутки после смоделированной странгуляционной непроходимости показала сильное сужение сосудов артериального звена и расширение вен, как в проксимальном, так и в дистальном направлениях. Артерии плохо контурировались парижской синью, а вены при этом были резко расширены, переполнены инъекционной массой и местами деформированы (рис. 1 а). Такие изменения отмечались в первые и третьи сутки после эксперимента, а на седьмые сутки они становились менее выраженными. На расстоянии 5 и 10 см от странгуляционной петли указанные изменения состояния сосудистого русла были менее заметными.

Гистологически в микропрепаратах тонкой кишки в ранние сроки эксперимента наблюдалось сужение просвета артериальных и расширение венозных микрогемососудов, как проксимальнее так и дистальнее от места странгуляции. Эти изменения максимально были выражены в приводящей и отводящей петлях в областях, расположенных вблизи странгуляционной петли (1 см). Степень их проявлений уменьшалась с увеличением расстояния от зоны странгуляции (5 и 10 см).

При изменении кровотока в стенке кишки, развитии венозного полнокровия, замедлении тока крови в капиллярном русле возникали престази и стази. В сосудах микроциркуляторного русла ворсинок слизистой оболочки кишки приводящей и отводящей петель наблюдалась воспалительная гиперемия с повышением проницаемости стенок капилляров, что сопровождалось экссудацией плазмы и миграцией клеток крови во внесосудистое пространство.

Субмикроскопически отмечалось расширение просвета сосудов микроциркуляторного русла, кровенаполнение, нарушение структуры эндотелиоцитов и базальной мембраны. У большинства артериол, гемокапилляров и особенно венул выявлялось много форменных элементов крови, цитоплазма эндотелиоцитов становилась отечной, просветленной, в ней определялись поврежденные органеллы (рис. 2а). В артериолах базальная мембрана была истончена, нарушена структура миоцитов в толще их стенки, определялся заметный периваскулярный отек.

При инъекции кровеносных сосудов тонкой кишки на третьи сутки после эксперимента сохранялось сужение просвета артерий при расширении венозных сосу-

дов. Вены хорошо заполнены парижской синью, хотя местами деформированы.

В стенке кровеносных сосудов гистоструктурные изменения по сравнению с предыдущим сроком были выражены ещё больше. В артериях ядра эндотелиальных клеток отечные, внутренняя эластическая мембрана неравномерно складчатая. Значительно расширена средняя оболочка, в которой ядра гладких миоцитов визуализировались с трудом. Саркоплазма просветлена и вакуолизована. Наружная эластическая мембрана разволокнена и слабо контурировалась. Периваскулярное пространство в значительной степени отечно.

Аналогичные гистоструктурные изменения наблюдаются и в артериолах. Ядра эндотелиальных клеток отечные, близко расположены друг к другу, за счет чего и уменьшался просвет артериол. Структурные элементы средней и наружной оболочек, а также внутренняя эластическая мембрана дифференцировались очень слабо.

На седьмые сутки после временной странгуляционной непроходимости наблюдалась дилатация как венозных, так и артериальных кровеносных сосудов, что подтверждалось результатами их инъекций (рис. 1б). При заполнении кровеносных сосудов тонкой кишки парижской синью преобладали артерии, имеющие суженый просвет, хотя встречались также области их расширения, кото-

рые сопровождалась расширенными венами с деформированными стенками.

На препаратах, окрашенных фукселин-пикрофуксином, стенки артерий и артериол были истончены, в связи с чем с трудом дифференцировались их оболочки. Внутренняя эластическая мембрана сглажена, местами фрагментирована. Ядра и цитоплазма эндотелиоцитов оставались отечными. В средней оболочке гладкие миоциты располагались хаотично. Адвентициальная оболочка четко не визуализировалась. Веноулы и вены имели тонкие стенки, деформированный просвет, структурные элементы в них слабо контурировались.

При инъекции кровеносных сосудов тонкой кишки парижской синью на четырнадцатые сутки после смоделированной странгуляционной непроходимости, на расстоянии 1 и 5 см проксимальнее и дистальнее от перевязанной петли наблюдалось равномерное их наполнение и контурирование. Наблюдалось незначительное сужение артериального звена и расширение венозного по сравнению с ранними сроками после устранения непроходимости, но показателей контроля они еще не достигали. Артерии были хорошо контурированы парижской синью, вены при этом были незначительно расширены и переполнены инъекционной смесью. На расстоянии 10 см от места непроходимости определялось улучшение состояния сосудистого русла.

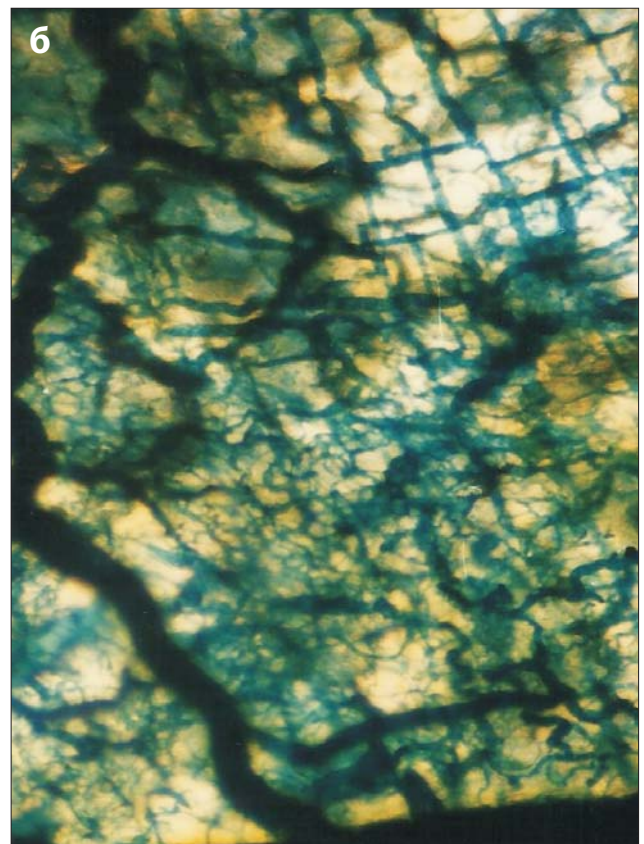
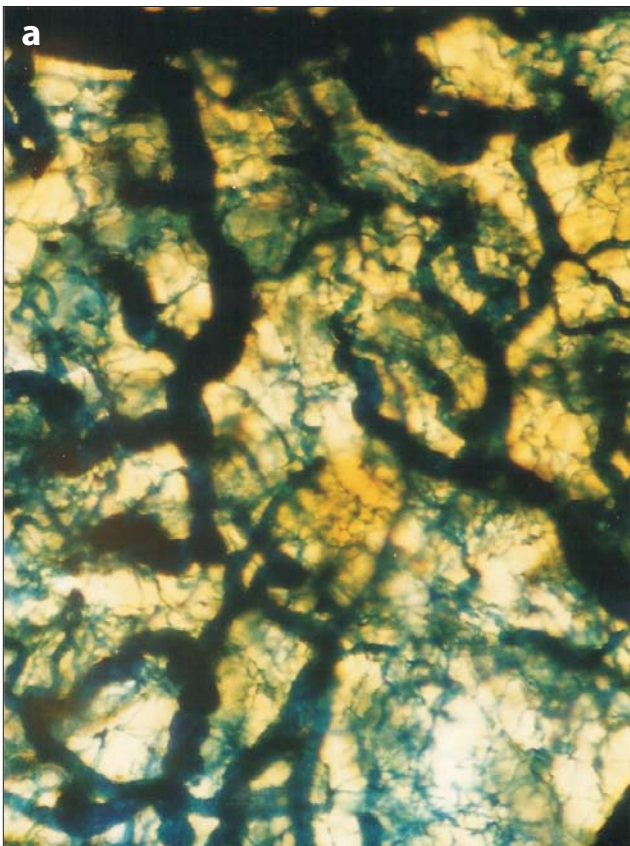


Рис. 1. Интраорганные кровеносные сосуды тонкой кишки крысы в первые (а) и седьмые (б) сутки после странгуляционной тонкокишечной непроходимости: а – неравномерность заполнения сосудистого русла инъекционной смесью, артерии резко сужены, вены расширены, местами деформированы; б – дилатация артериальных и венозных кровеносных сосудов. Инъекция парижской синью. Ув.: ок. 10, об. 20.

Светооптически на четырнадцатые сутки после эксперимента в стенке артерий всех калибров отмечалось уменьшение отека эндотелиоцитов, их ядра визуализировались лучше. Нормализовалась равномерность складчатости внутренней эластичной мембраны (рис. 2 б). Гладкие миоциты среднего слоя были расположены спиралевидно, что характерно для них в контроле. Четче контурировалась наружная эластичная мембрана. Гистоструктура большинства артериол приближалась к контрольной, хотя были и такие, в которых сохранялись выраженные морфологические изменения – эндотелиальные клетки и их ядра были отечные, средняя оболочка размыта с дезориентированными гладкими миоцитами. Стенки венул и вен имели не четко выраженную трехслойность.

При исследовании просветленных препаратов тонкой кишки, инъецированной парижской синью, на тридцатые сутки после эксперимента было установлено, что ее ангиоархитектоника не отличалась от контрольной. Сосудистые стенки не имели выпячиваний и деформаций.

Исследование гистоструктуры интраорганных кровеносных сосудов тонкой кишки на тридцатые сутки после устранения смоделированной странгуляционной непроходимости выявило более четкую визуализацию оболочек стенки артерий различного калибра. Так, удлиненные эндотелиоциты артерий с ярко окрашенными ядрами находились на равномерно извилистой внутренней эластической мембране. Гладкие миоциты средней оболочки располагались спиралевидно, обнаруживалось небольшое количество колагеновых и эластических волокон. Наружная эластическая мембрана окружала сосуд по всему периметру. В стенке отдельных артериол редко наблюдались незначительные морфологические изменения: деформация и неравномерная извилистость внутренней эластической мембраны, выпячивание эндотелиоцитов в их просвет. Ядра гладких миоцитов среднего

слоя визуализировались слабо. Контур наружной эластической мембраны были нечеткими.

Гистоструктура стенки вен на тридцатые сутки после эксперимента соответствовала такой же, как в контроле. Ядра эндотелиоцитов внутренней оболочки располагались по всему периметру просвета сосудов. Средняя оболочка была представлена гладкими миоцитами. Рыхлая соединительная ткань окружала венулы снаружи.

Обсуждение

Нами установлено, что на странгуляционную непроходимость реагируют все сосуды стенки кишки, что приводит к изменению стенки артерий тонкой кишки [9, 10]. Структурная перестройка элементов гемомикроциркуляторного русла при этом характеризовалась разнотипными реакциями: артериолы становились извилистыми, их просвет сужался, поврежденные эндотелиоциты приводили к ухудшению кровоснабжения органа и гипоксии. Согласно современным научным данным, эндотелий – это активный эндокринный орган, который синтезирует различные биологически активные вещества, которые необходимы для регуляции жизненно важных процессов организма (свертывания крови, регуляции тонуса сосудов, диффузии воды, ионов, продуктов метаболизма). Эндотелиальные клетки также осуществляют барьерную, синтезирующую, гемостатическую, метаболическую, транспортную и репаративную функции [10]. Все это имеет важную роль в изменении сосудистой стенки в различных физиологических и патологических условиях.

Наши исследования и данные литературы подтверждают, что в сосудах гемомикроциркуляторного русла отмечен спазм его приносящей части (артериол, прекапилляров) и расширение венозных коллекторов (посткапилляров, венул). Более выраженную степень изменения артерий мелкого калибра тонкой кишки можно объяснить

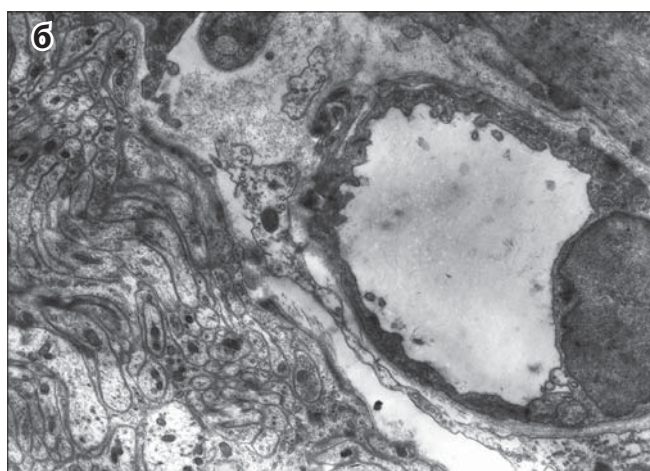
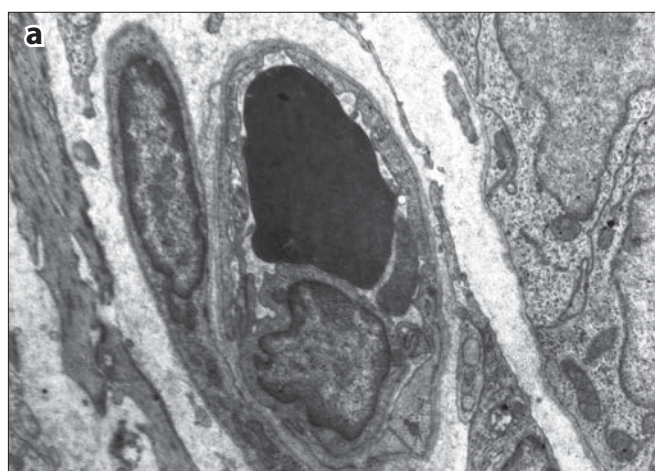


Рис. 2. Электронномикроскопические изменения капилляров тонкой кишки крысы в первые (а) и четырнадцатые (б) сутки после странгуляционной тонкокишечной непроходимости: а – отек цитоплазмы эндотелиоцитов, эритроциты в просвете капилляра; б – уменьшение отека эндотелиоцитов, равномерная складчатость внутренней эластичной мембраны. Ув. 6000.

тем, что этим сосудам отводится главная роль в кровоснабжении органов, они более интенсивно нагружены и быстрее поражаются при действии негативных факторов [11, 12].

Известно, что при всем разнообразии патологических механизмов, развивающихся после устранения острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости, общим звеном, определяющим глубину и обратимость поражения, являются микроциркуляторные изменения в стенке кишки [6]. Адаптационные изменения гемомикроциркуляторного русла коррелируют с изменениями в элементах слизистой оболочки тонкой кишки. Они характеризуются однотипными проявлениями в перестройке ультраструктур эндотелиоцитов капилляров [9]. В микроциркуляторном русле отмечается развитие изменений как гипоксического характера, так и нарушение трансцеллюлярного транспорта веществ, воды и электролитов через капиллярную стенку.

Выводы

Таким образом, после устранения острой временной (80 минут) странгуляционной непроходимости с первых по трети сутки эксперимента, в сосудах выявлены отечно-деструктивные изменения во всех компонентах стенки артерий, сузилась их просвет. На седьмые сутки наблюдалась дилатация венозных и артериальных сосудов, с выходом за их пределы форменных элементов крови, определялись дистрофические и некротические изменения ядер и органел. Начиная с четырнадцатых по тридцатые сутки наблюдались компенсаторно-приспособительные процессы, восстановление ангиоархитектоники интраорганной гемодинамики. Происходила нормализация субмикроскопического строения кровеносных сосудов, что способствовало восстановлению их функций.

Перспективы последующих исследований

Исходя из вышесказанного, результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что острая странгуляционная непроходимость тонкой кишки приводит к существенным изменениям структурной организации гемомикроциркуляторного русла, что существенно влияет на функциональное состояние данного органа. Однако остается недостаточно изученной роль нервного и эндокринного аппаратов в развитии компенсаторно-восстановительных процессов, которые развиваются в проксимальной и дистальной частях тонкой кишки после устранения острой странгуляционной непроходимости тонкой кишки.

References

1. Benedykt VV. Analiz letalnosti u khvorykh na gostru neprohidnist tonkoy kyshky. Moilyvi shlyakhy pokraschennya rezultativ likuvannya [Lethal-

ity analysis in patients with the acute bowel obstruction. Possible ways of the treatment improvements]. *Ukrainskyi jurnal hirurgii [Ukrainian journal of surgery]*. 2009;1:7-11.

2. Peev BI, Dovjenko AN. Bakterial'naya translokatsiya i narusheniya motorno-evakuatornoy funktsii tonkoy kishki v posleoperatsionnom periode u bol'nikh s ostroy kishhechnoy neprokhodimosti [Bacterial translocation and disorders of evacuation function of the small bowel in period after operation in patients with acute intestinal obstruction]. *Ukrainskyi jurnal khirurgii*. 2009;4:113-116.
3. Dzyubanovsky IYa, Polyacko KG, Svystun RV, ta in. Vybir metodu dekompressii u khvorykh na gostru neprohidnist tonkoy kyshky [Choice of decompression method for patients having acute bowel obstruction]. *Ukrainskyi jurnal khirurgii*. 2009;3:58-62.
4. Iftodii AG, Kolomoiets OM, Grebenyuk VI. Medykamentozna korektsiya syndromu gostru kyshkovoy nedostatnosti za gostroy tonkokyshkovoy neprohidnosti v eksperymenty [Pharmacological correction of acute intestinal insufficiency in acute small bowel obstruction in the experiment]. *Klinichna ta eksperymentalna patologiia [Clinical and experimental pathology]*. 2011;1(35):65-68.
5. Grynchuk FV. Eksperimentalne doslidjennya novykh sposobiv viznachennya yttezdatnosti kyshkovoy stinky [Experimental research of new methods of defining viability of the intestinal wall]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya [Clinical anatomy and operative surgery]*. 2009;3:38-40.
6. Milyukov VE. Dinamika izmeneniy gemomikrocirkulyatornogo rusla v stenkakh tonkoy kyshki sobaki posle modelirovaniya ostroy strangulyatsionnoy kishhechnoy neprokhodimosti. [Dynamics of hemomicrocirculatory bed changes in the wall of the dog's small bowel after modeling the acute strangulation ileum in experiment]. *Arhiv patologiyi [Archive of pathology]*. 2002;3:33-37.
7. Nevzorov VP, Gaft KL, Nevzorova OF. Dinamika submikroskopicheskikh perestroek organell kletok tonkoy kishki krolikov v zavisimosti ot dlitel'nosti strangulyatsionnoy neprokhodimosti [Dynamics of submicroscopic alterations of organelles' cells of thin bowel of rabbits depending on duration of strangulation obstruction]. *Harkivska khirurgichna shkola [Kharkov surgical school]*. 2007;1(24):52-56.
8. Kovalchuk NE, Popovych YL. Spisib modelyuvannya gostroy tymchasovoy strangulyatsionnoy tonkokyshkovoy neprohidnosti v eksperymenty [A method of design of acute temporal strangulation of small bowel obstruction in the experiment]. Pat. U 201208361 Ukraina; zayavl.07.07.2012.
9. Dovzhenko AN, Nevzorov VP, Kucherenko EA, i dr. Osobennosti ultrastrukturnykh perestroek kletok tonkoy kishki pri strangulyatsionnoy i obturatsionnoy neprokhodimosti kishhechnika v eksperymenty [Features of ultrastructural reorganizations of intestine cell at strangulation and obturation intestinal obstruction in experiment]. *Harkivska khirurgichna shkola*. 2004;3(12):68-71.
10. Ligonenko OV, Digtyar II, Chorna IO, ta in. Patomorfologichni zminy v stinci tonkoy kyshky pry eksperymentalniy tonkokyshkoviy neprokhidnosti [Pathomorphological changes in the wall of the bowel with experimental intestinal obstruction]. *Visnyk problem biologiyi i medyt-syny [Announcer of problems of biology and medicine]*. 2011;2:190-191.
11. Gnatyuk MS, Uglyar TY, Gnatyuk LV, ta in. Osoblyvosti remodelyuvannya arteriy tolstoy kyshky pry yiyi neprokhidnosti [Peculiarities of remodeling the arteries of large intestine with its obstruction]. *Naukovyyi visnyk Ujgorodskogo universytetu, seriya "Medytsina" [Scientific announcer of the Uzhgorod university, series "Medicine"]*. 2009;vyp.35:12-14.
12. Viltanyuk OA, Hutoryanskiy MO. Morfologichni zminy v kyshkoviyi stinky, pechinky ta nyrkakh u dynamiki gostroy eksperymentalnoy strangulyatsionnoy kyshkovoy neprohidnosti [Morphological changes of intestinal wall, liver and buds in the dynamics of acute experimental strangulation intestinal obstruction]. *Visnyk morfologiyi. [Announcer of morphology]*. 2008;1:235-239.

Changes in heart rate variability and respiratory patterns influenced by evoked psychoemotional states

*L. Sidorenko¹, V. Vovc¹, A. Ganenco¹, I. Moldovanu²

¹Department of Human Physiology and Biophysics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
27, N. Testemitsanu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

²Institute of Neurology and Neurosurgery, 2, Korolenko Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: liudmila_sidorenko@yahoo.com. Manuscript received November 12, 2012; accepted April 01, 2013

Abstract

The present study has included the examination of 37 generally healthy people. The results of the study show that in 85% of cases the reduction ($p \leq 0.001$) of heart rate variability (HRV) has been observed when a cognitive emotional component prevails over the affective one during evoked psycho emotional states, either positive or negative. By the method of imaging we've caused the required psycho emotional states of happiness and fear. We made these emotional states objective by means of registration and complex HRV analysis as well as by additional completing the questionnaires "The Oxford Happiness Questionnaire" for happiness and "The Spielberger-Hanin State and Trait Anxiety Questionnaire" for fear. We have chosen these emotions to evoke necessary psycho emotional states because both of them include cognitive and affective components. Due to our emotional state evoking technique we have found out how the HRV and respiratory patterns react to each of these components. The study shows, that the emotion of happiness does not always provoke the increase of HRV and fear does not always provoke its decrease. The respiratory pattern reacts very sensitively to the changes of cognitive and affective components in perception. When the context of slides during the imaging method application caused the desire of interaction between the tested person and the image (which was proved by the results of HRV analysis) we observed some features of changes in the respiratory pattern. These changes showed a delay of breathing at the inhaling stage with the statistical significance $p \leq 0.0001$. When the context of the images caused the emotional state of calm observation there was a delay at the exhaling stage ($p \leq 0.001$).

Key words: heart rate variability, respiratory pattern, evoked psycho emotional states.

Резюме

Настоящее исследование включает 37 практически здоровых людей. Результаты исследования показывают, что в 85% случаев, когда в аффективном психоэмоциональном состоянии (положительном или отрицательном) преобладает когнитивный компонент, наблюдается снижение ($p \leq 0,001$) вариабельности сердечного ритма (ВСР). Методом Imaging вызывали необходимые психоэмоциональные состояния радости и страха. Эти эмоции объективизировали с помощью регистрации и комплексного анализа ВСР, а также дополнительно – заполнением анкет испытуемыми (the Oxford Happiness Questionnaire – для эмоции радости и анкет Спилбергера-Ханина – для ситуативной и личностной тревожности). Исследовано как реагирует ВСР паттерн и паттерн дыхания на когнитивную и аффективную составляющую этих эмоций в отдельности. Установлено, что эмоции радости не всегда вызывают повышение ВСР, а эмоции страха, не всегда – снижение ВСР. Реагирует и дыхательный паттерн, изменяющийся в зависимости от преобладания в восприятии соответствующих эмоциональных составляющих – когнитивной или аффективной. Использовались слайды для положительного психоэмоционального состояния, которые вызывают индивидуальные реакции по типу спокойного созерцания или активного взаимодействия. Если картинка вызывает у исследуемого желание активного взаимодействия с контекстом, наблюдается изменение паттерна дыхания, что ведет к задержке дыхания при вдохе. Если картинка видит индивида в состоянии спокойного созерцания, паттерн дыхания изменяется на выдохе.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, паттерн дыхания, вызванные психоэмоциональные состояния.

Актуальность темы

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) – это изменчивость продолжительности интервалов R-R последующих циклов сердечного сокращения за определенные промежутки времени. С другой стороны ВСР – это выраженность колебаний частоты сердечного сокращения (ЧСС) по отношению к его среднему уровню, которые зависят от ВНС и от паттерна дыхания.

Паттерн дыхания (ПД) – совокупность объемных и временных параметров, характеризующих структуру дыхательного цикла и легочную вентиляцию в целом. Он может быть изучен с помощью следующих параметров: частота дыхания, продолжительность дыхательного цикла, дыхательный объем, минутный объем, максимальная вентиляция легких, резервный объем вдоха и выдоха, дыхательный драйв, жизненная емкость легких.

Каждое состояние сознания, всякое эмоциональное переживание, любая внутренняя реальность связаны с

особым паттерном или качеством дыхания [10]. Каждый паттерн дыхания настраивает нас на ощущение и восприятие определенных ситуаций. Изменяя способ дыхания, мы можем изменить содержание и результаты любого опыта, переживания, состояния [6]. Нейрореспиаторное биоуправление – это технология, позволяющая самостоятельно моделировать психоэмоциональные состояния с помощью дыхательных психотехник, основанная на механизмах bio feed-back, глубоко изученных ещё в работах Бойтена, которая может быть применена в различных методиках психотерапии [10].

Вызванные психоэмоциональные состояния (ВПЭС) могут быть положительными и отрицательными. Чтобы вызвать определённое психоэмоциональное состояние учёные Университета в Лювене в своих психофизиологических исследованиях совершенствовались и применяли технику Imaging, активную и пассивную. Одним из представителей положительного ВПЭС явля-

ется радость [2]. Радость представляет собой эмоцию, состоящую из двух мажорных компонентов, независимых друг от друга до определённого уровня – когнитивного и аффективного [3]. Наличие данной разновидности ВПЭС мы можем определить с помощью опросника – the Oxford Happiness Inventory (OHI), Argyle, Martin, Crossland, 1998. Один из наиболее ярких эмоциональных представителей, способных вызвать отрицательное ВПЭС – страх, который также состоит из двух компонентов – когнитивного и аффективного [3]. Тревожность, которая является обязательной составляющей страха [5], можно оценить с помощью Spielberger-Hanin State and Trait Anxiety Inventory (STAI).

Необходимость данного исследования вытекает из ужасающей статистики по сердечно-сосудистым заболеваниям. Поиск в PubMed в 2008 году “Stress and Cardiovascular Disease” выдал 40000 ссылок (Dimsdale JE. *JACC* 2008; 51:1237-46). Похожий поиск 19.09.2012 выдал 60269 ссылок. А продолжающееся вытеснение у человека 21-го века, века информационных технологий и связанным с ними стрессом, эмоциональной сферы человека когнитивным компонентом будут лишь способствовать прогрессии динамики сердечно-сосудистых заболеваний. По словам известного кардиопсихолога США «мы даже любить уже научились мозгом..., а как же сердце??? – SOS!!!» (R. Allan, Ph.D. New York, Presbyterian Hospital). Выходом в сложившейся ситуации является профилактика, включающая воздействие на сердце, дыхание, ЦНС и ВНС. Для этого необходимо изучить психоэмоциональные состояния, которые повышают, а также понижают вариабельность ритма сердца. Изучить изменения паттерна дыхания в различных ситуациях для того, чтобы воздействовать через него на сердце, на ВРС.

Цель исследования

Определить изменения вариабельности сердечно-го ритма (ВРС) и паттерна дыхания в условиях, вызванных положительными и отрицательными психоэмоциональными состояниями, в сравнении с фоновым состоянием индивида.

Задачи исследования

1. Анализ параметров ВРС и паттерна дыхания в состоянии покоя и после вызванных психоэмоциональных состояний.
2. Проведение опросов с целью выявления наличия соответствующего ВПЭС.
3. Выявить индивидуальные реакции на картинки, которые могут вводить субъекта в состояние положительного и отрицательного ВПЭС.

Материал и методы

37 исследуемых, обоих полов, в возрасте 18-28 лет, средний возраст 23 года. Исследования проводились на базе кафедры физиологии человека и биофизики, в период времени октябрь 2011 – май 2012. Отбор исследу-

емых субъектов проводился согласно критериям включения и исключения Task Force [12].

Методы данного исследования

1. Оценка ВРС с помощью кардиоритмографических проб, которые включают в себя фоновую пробу, состоящую из пробы в горизонтальном положении и активной ортостатической пробы. Статистические методы применяются для непосредственной количественной оценки ВРС в исследуемый промежуток времени. Для статистической обработки ВРС были использованы следующие параметры:

а) *Time domain*. При временном методе анализа статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов включают SDNN, RR, RMSSD, PNN50, CV. SDNN – среднеквадратичное отклонение последовательных интервалов RR, RMSSD – стандартное (среднеквадратичное) отклонение разности последовательных интервалов RR, PNN50 – частота последовательных интервалов RR, разность между R-R, которая превышает 50 мс.

б) *Frequency domain method*. Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношения разных компонентов СР, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма. Спектральный анализ проводили по методу быстрого преобразования Фурье. Вычисляли такие спектральные показатели ритма сердца, которые соответствовали диапазонам дыхательных волн и медленных волн 1-го и 2-го порядка: VLF (Very Low Frequency) – мощность спектра с частотой меньше 0,05 Гц, LF (Low Frequency) – мощность спектра с частотой 0,05-0,15 Гц, HF (High Frequency) – мощность спектра с частотой 0,16-0,4 Гц, TP – общая мощность спектра. LF/HF – соотношение низко- и высокочастотных компонентов, показатель баланса симпатической и парасимпатической частей ВНС.

SDNN и TP отражают общую вариабельность. SDNN – суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период. SDNN находится в прямой зависимости от LF и HF и пропорционально равна RMSSD, PNN50. Для оценки высокочастотного компонента (парасимпатический вклад в структуру ритма) – RMSSD, PNN50 и HF. HF имеет более тесные корреляционные связи с временной областью ВРС, чем LF, отражая парасимпатическое влияние на ВРС и общую ВРС. RMSSD пропорционально равна PNN50 и SDNN, а также HF и TP [1]. VLF – компонент общей мощности спектра, отражает влияние надсегментарных структур и гуморально-метаболическое влияние на ритм сердца. CV – коэффициент корреляции. RRNN (NN – ряд нормальных интервалов, “Normal to Normal”, с исключением экстрасистол), величина, обратна пропорциональная ЧСС [1, 8].

2. Выполнение информационной пробы осуществлялось с помощью управляемого ментального стресса, с целью ввести в необходимое ВПЭС.

a) *Active Imaging* – визуализация реально пережитого страха (воспоминания) и визуализация виртуального страха, т.е. потенциально вызывающей страх ситуации, но не пережитой (воображение) [2].

b) *Passive Imaging* – показ картинок, которые вызывают положительное ВПЭС.

3. Оценка объективности ВПЭС проводилась с помощью:

a) Мониторинга изменений ритмограммы.

b) Опросников – the Oxford Happiness Inventory (ОНИ) для состояния радости и Spielberg – Hanin State and Trait Anxiety Inventory (STAI) для состояния страха.

4. Параметры для анализа паттерна дыхания:

V_t – дыхательный объем;

T_i – длительность вдоха;

T_e – длительность выдоха;

$T = T_i + T_e$ – длительность дыхательного цикла;

FR – частота дыхания (ЧД);

T_i/T – соотношение вдоха ко всему циклу дыхания;

V_t/T_i – дыхательный драйв (объемная скорость вдоха);

V_t/FR – минутный объем дыхания.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе были проведены исследования для установления влияния психоэмоционального фактора на ВРС, но т.к. помимо психоэмоционального состояния на ВРС влияет паттерн дыхания, был проведен второй этап исследования, дополненный изучением паттерна дыхания. Изучено как изменяется паттерн дыхания в определенном психоэмоциональном состоянии и как реагирует ВРС на их общее влияние. Первый этап проводился с целью выявить психоэмоциональное состояние, отрицательно воздействующее на ВРС, моделируя тем самым стрессовые ситуации, с которыми человек встречается в своей ежедневной жизни. Сделан вывод об индивидуальном воздействии на ВРС страха [13]. Второй этап проводился с целью выявления факторов, способных повысить ВРС. Для этого мы моделировали ситуации, в которых человек испытывает радость. На данном этапе мы также исследовали фактор, который не только тоже влияет на ВРС, но и способен закрепить необходимое положительное психоэмоциональное состояние у индивида на необходимый промежуток времени – паттерн дыхания. Оба этапа были проведены в различные дни.

Первый этап исследования состоял из следующих шагов:

1. Первая регистрация ВРС (фоновая проба в горизонтальном положении и активная ортостатическая проба) + опросник STAI для определения начального уровня ситуативной и личностной тревожности.

2. Визуализация реально пережитого страха + вторая регистрация ВРС + опросник STAI (ситуативная тревожность).

3. Психоэмоциональная разбивка (субъективная – переключением внимания и объективная – признаки на ЭКГ мониторинге) для психоэмоциональной адаптации и исключения наслоения состояний.

4. Визуализация виртуального страха (ситуации потенциально вызывающая страх, но еще не пережитой в реальности) + третья регистрация ВРС + опросник STAI (ситуативная тревожность).

Второй этап

Целью второго этапа было вызвать положительное психоэмоциональное состояние через эмоцию радости (Diener, Suh, Lucas, & Smith, 1999). Для осуществления данной пробы испытуемого вводили в соответствующее состояние. Чтобы ввести субъект в необходимое состояние, были выявлены индивидуальные предпочтения через опрос субъекта об объектах и феноменах природы, которые вызывают у него лично ощущение радости. Затем были найдены соответствующие изображения. Чтобы убедиться, что найденные изображения действительно вызывают необходимое психоэмоциональное состояние, все исследуемые заполнили опросник ОНИ после тестового просмотра подобранных картинок [11]. Если результаты опросника показывали изменение психоэмоционального состояния в сторону радости, или в сторону увеличения степени радости, в сравнении с состоянием до просмотра картинок, выбранные картинки считались действительными и были применены для просмотра в момент регистрации ВРС и паттерна дыхания. Третий раз проводился опрос сразу после регистрации ВРС и паттерна дыхания, с просмотром картинок. Целью третьего проведения данного опроса было удостовериться, что исследуемый субъект, действительно, в течение регистрации находился в необходимом психоэмоциональном состоянии.

ОНИ был разработан психологами оксфордского университета Михаилом Аргилем и Петером Холлсом. Этот опросник позволяет получить информацию о текущей степени радости и счастья. Он также действителен для того, чтобы сравнить состояние радости в различные периоды жизни; для сравнения состояний в длительном или коротком промежутке времени (Andrews & McKennell, 1980).

Проба с положительно вызванным психоэмоциональным состоянием проведена поэтапно:

1. Первая регистрация ВРС + паттерна дыхания в состоянии покоя + опросник ОНИ.
2. Выбор индивидуальных картинок, тестовый просмотр картинок + опросник ОНИ.
3. Основной просмотр картинок + вторая регистрация ВРС + паттерна дыхания в измененном психоэмоциональном состоянии + опросник ОНИ.

Результаты исследования и обсуждение

Согласно данным, полученным после первого фонового исследования по параметрам спектрального анализа ВРС, все исследуемые лица были подразделены на группы, в зависимости от преобладающего компонента – HF, LF и VLF – из общего спектра. Эти параметры коррелировали с данными Spielberg – Hanin State and

Trait Anxiety Inventory, данные были статистически достоверными (табл. 1).

Таблица 1

Распределение исследуемых по преобладанию сегментарных и надсегментарных структур в регуляции ВРС, коррелированных с данными опросника тревожности Spielberger-Hanin

Показатели	VLF+LF n = 14	VLF+HF n = 5	LF n = 10	HF n = 8
Личностная тревожность	48,7 ± 1,5	63,2 ± 0,8	42,1 ± 0,9	27,0 ± 1,9
Личностная тревожность в покое	56,3 ± 1,3	31,6 ± 2,8	48,1 ± 1,8	16,1 ± 3,2
Личностная тревожность при реальном страхе	59,2 ± 0,8	35,4 ± 1,1	59,5 ± 1,5	44,2 ± 1,2
Личностная тревожность при виртуальном страхе	65,9 ± 1,6	57,7 ± 1,9	52,7 ± 1,3	37,7 ± 1,5

Из таблицы 1 видно, что исследуемые были распределены по группам в зависимости от преобладающего вклада в регуляцию сердечного ритма сегментарных структур – (парасимпатический – HF или симпатический – LF отделы ВНС) или супрасегментарных (VLF компонента).

Группа исследуемых с преобладанием HF компоненты подразделялась на две подгруппы. Первая подгруппа характеризуется преобладанием сегментарных структур в регуляции ВРС, а именно HF, которая коррелирует отрицательно с личностной тревожностью ($r = -0,70$; $p < 0,001$) и, как видно из таблицы, является наименьшей из всех четырех групп. В данной группе наблюдается низкий уровень ситуативной тревожности в покое. Самый высокий уровень ситуативной тревожности в данной группе отмечается в условиях реального страха, в сравнении с ситуативной тревожностью в покое ($p < 0,01$).

Вторая группа (VLF+HF) представлена относительным преобладанием компоненты HF из-за выраженного снижения компоненты LF на фоне истощения сегментарных структур, участвующих в регуляции ВРС, с последующим возрастанием компоненты VLF. Это говорит о подключении резервных механизмов – гуморально-метаболических [12]. Следует отметить, что на фоне высокой личностной тревожности, ситуативная тревожность в покое и ситуативная тревожность в условиях реального страха находятся на низком уровне, что отражается в отрицательной корреляции между личностной тревожностью и ситуативной тревожностью в покое ($r = -0,57$; $p < 0,001$), а также между личностной тревожностью и ситуативной тревожностью в условиях реального страха ($r = -0,49$; $p < 0,001$). Такое распределение в данной группе исследуемых субъектов указывает на тенденцию к ареактив-

ному состоянию с низким уровнем мотивации [5]. В основе этого процесса лежат процессы истощения симпатической компоненты [8].

Группа исследуемых с преобладанием компоненты LF также подразделяется на две подгруппы. Первая – с преобладанием LF компоненты, с положительной корреляцией между личностной тревожностью и ситуативной тревожностью в покое ($r = 0,27$; $p < 0,05$). В этой группе самый высокий уровень тревожности отмечался в условиях реального страха, в сравнении с уровнем ситуативной тревожности в покое ($p < 0,05$). Вторая группа – относительное преобладание LF, на фоне выраженного снижения HF с включением надсегментарных компонентов, как источник компенсаторных механизмов [11]. В данной подгруппе имеется положительная корреляция с личностной тревожностью ($r = 0,39$; $p < 0,01$). Самый высокий уровень тревожности отмечался в условиях виртуального страха, по отношению к уровню ситуативной тревожности в покое ($p < 0,01$).

Как показали данные статистической обработки, можно сделать вывод о том, что имеется положительная корреляция между личностной тревожностью и компонентой VLF в обеих группах преобладающей надсегментарной компоненты (VLF), а также с компонентой LF в группе сегментарной регуляции. Отрицательная корреляционная связь имеется в группе сегментарной регуляции с компонентой HF. Отмечается положительная корреляция между личностной тревожностью и ситуативной тревожностью в покое в группах HF, LF и VLF+LF, а отрицательная в группе VLF+HF, что указывает на вегетативное истощение на фоне снижения уровня LF [1, 11].

Личностная тревожность характеризуется стабильной предрасположенностью воспринимать различные ситуации как волнующие и реагировать на эти ситуации состоянием тревожности различной степени [4, 7]. Поэтому индивиды с высоким уровнем личностной тревожности реагируют повышением ситуативной тревожности в ситуациях виртуального страха. Очень высокий уровень личностной тревожности напрямую коррелирует с невротическими конфликтами и психосоматическими заболеваниями [7]. Такая ситуация наблюдается у индивидов из группы VLF, особенно в группе VLF+HF, когда происходит включение дополнительных механизмов в случае истощения основного контура регуляции – сегментарного. Значения личностной тревожности отражают прежний опыт индивида, т. е. суммарную частоту перенесенных ситуативных тревожностей. Индивид, который переносит очень часто ситуативные тревожности, реагирует на пережитый страх менее выражено – вплоть до ареактивности [5] (табл. 1, группа VLF+HF в условиях реального страха), чем на ещё не пережитый страх (табл. 1, группы VLF+HF, VLF+LF в условиях виртуального страха).

Для того чтобы вызвать отрицательное психоэмоциональное состояние, выбран условный страх, который

состоит из двух компонент – эмоциональный страх и когнитивный страх [3]. Таким образом, можно объяснить различную реакцию у вышеперечисленных групп исследуемых в условиях различных видов страха. В случае групп HF и LF ситуативная тревожность выше в условиях реального страха, т. к. в реакциях индивидов данной группы превалирует эмоциональный страх. Ключевые ассоциации вызывают эмоциональные воспоминания [3], которые являются выученным страхом и тревожным ответом (Blackwood, 1996). В группах VLF+HF и VLF+LF превалирует когнитивный страх за счёт надсегментарного контроля. В случае условного страха важным элементом является амигдала, участвующая в системе эмоциональной памяти. Кора головного мозга и гиппокамп – части системы контекстуализации и когнитивной памяти.

Изменения ВРС при отрицательных ВПЭС

Снижение ВРС, как реакция на реальный страх, наблюдалась у исследуемых из следующих групп: 70% LF, 60% HF, 40% VLF+ HF ($p < 0,001$). Снижение ВРС, как реакция на виртуальный страх, наблюдалось у исследуемых из следующих групп: 80% VLF+LF, 30% LF, 10% HF ($p < 0,01$). Повышение ВРС, как реакция на виртуальный страх, наблюдалась у исследуемых из следующих групп: 60% VLF+HF, 30% HF ($p < 0,001$). У остальных, из группы VLF+LF, изменения были статистически недостоверными. По полученным данным мы можем сделать вывод, что реакция на реальные и виртуальные страхи и эмоции (с которыми мы сталкиваемся изо дня в день, и которые являются ситуациями из прошлого, либо ситуации, основанными на дезинформации [6, 9]), индивидуальна и зависит от доминирующего вегетативного состояния, уровня активности надсегментарных структур и начального ВРС [4]. Таким образом, реакция на страх не всегда обязательно заключалась в снижении ВРС. В группе VLF+HF отмечался рост ВРС.

Изменения ВРС при положительных ВПЭС

По результатам анализа влияния картинок на ВРС, просмотренные картинки подразделяются на две большие группы: 1) картинки, которые вызывали желание активного взаимодействия с их контекстом картинок, на которые повышением ВРС отреагировала статистически достоверно группа HF ($p < 0,001$); 2) картинки, вызывающие состояние спокойного созерцания. На данные картинки статистически достоверным повышением ВРС ответили группы VLF+LF и LF ($p < 0,001$). Статистически достоверный рост ВРС в группе VLF+HF отмечался лишь после последовательного просмотра обеих картинок – активного взаимодействия и спокойного созерцания ($p < 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод, что у личностей с преобладанием когнитивного компонента восприятия радости, ВРС повышается только при просмотре картинок спокойного созерцания [7].

Изменения паттерна дыхания при положительных ВПЭС

Седация проходила поэтапно, в 2 стадии. На пер-

вую стадию седативной реакции указывает как урежение ЧД и удлинение фаз дыхания (T_i , T_e), так и всей продолжительности дыхательного цикла (T_t). На тот факт, что это начальная стадия расслабления указывает то, что вопреки вышеуказанным изменениям в параметрах, дыхательные объёмы достоверно не изменяются (V_t/T_i , V_t/FR), это говорит о ещё имеющемся напряжении мышц, участвующих в дыхании, в частности – в грудной клетке (Никондорова С., 2011). С дальнейшим просмотром второй картинки, наступает вторая стадия расслабления: начинают возрастать дыхательные объёмы (V_t/T_i , V_t/FR), чему сопутствует расслабление мышц грудной клетки, участвующих в акте дыхания и, вероятно, имеет место присоединение к грудному дыханию брюшного [13].

На наличие задержки на высоте удлинённого выдоха указывает начальное снижение процентного соотношения вдоха ко всему циклу дыхания (T_i/T_t) и увеличение длительности выдоха (T_e) по отношению к начальной длительности в состоянии покоя.

Помимо перечисленных изменений, на то, что это ситуационно изменённый паттерн дыхания, указывает характер динамики изменения соотношения вдоха ко всему циклу дыхания – T_i/T_t понижается в первой стадии расслабления. Реагируя на контекст картинки, паттерн дыхания изменяется согласно новому психоэмоциональному состоянию [10], та же подключается задержка на выдохе. Во второй стадии T_i/T_t стремится к начальному уровню, к своему привычному для данного паттерна дыхания (табл. 2).

Таблица 2

Поэтапная седация, задержка на выдохе

Параметры	Фон	I картинка	II картинка
Vt	0.374 ± 0.05	0.614 ± 0.18 ***	0.639 ± 0.17***
Ti	1.53 ± 0.15	2.34 ± 0.44****	2.38 ± 0.48****
Te	1.95 ± 0.37	3.57 ± 0.83****	3.07 ± 0.81****
Tt	3.48 ± 0.43	5.91 ± 0.98****	5.45 ± 1.26****
FR	17.46 ± 1.99	10.41 ± 1.78****	11.47 ± 2.27****
Ti/Tt	0.442 ± 0.04	0.399 ± 0.06**	0.441 ± 0.03
Vt/Ti	0.244 ± 0.03	0.257 ± 0.04	0.290 ± 0.07*
Vt-FR	6.5 ± 1.09	6.24 ± 1.71	7.6 ± 1.62*
P < 0,05*	P < 0,01**	P < 0,001***	P < 0,0001****

На задержку дыхания на вдохе указывают изменения следующих параметров: снижение длительности вдоха с одновременным увеличением процентного соотношения вдоха ко всему циклу дыхания (T_i/T_t) и снижением дыхательного драйва (V_t/T_i); снижение вдыхаемого объёма (V_t) и отсутствие достоверных изменений минутного объёма дыхания на один дыхательный цикл (V_t/FR) (табл. 3).

На основании полученных данных об изменении паттерна дыхания при положительном индуцирован-

ном психоэмоциональном состоянии, можно сделать вывод, что изменения паттерна дыхания включают в себя не только изменения частоты и длительности дыхательных циклов и объёмов [2], но и наличие признаков задержки дыхания на вдохе или выдохе (Никондрова С., 2011). Это, в свою очередь, зависит от: имеющегося психоэмоционального состояния [11], которое нужно таким образом поддерживать, либо от такого психоэмоционального состояния, в которое нужно ввести индивида (паттерн дыхания при этом помогает входить в необходимое состояние и закрепить его на нужное для индивида время) (Boiten F. 1993).

Таблица 3

Активация, задержка дыхания на вдохе

Параметры	Фон	I картинка	II картинка
Vt	0.380 ± 0.1	0.260 ± 0.04****	0.247 ± 0.05****
Ti	1.73 ± 0.28	1.31 ± 0.1****	1.31 ± 0.17****
Te	2.92 ± 0.78	1.95 ± 0.5***	1.89 ± 0.37***
Tt	4.65 ± 0.1	3.26 ± 0.54****	3.2 ± 0.51****
FR	13.47 ± 2.88	18.78 ± 2.63****	19.2 ± 3.11****
Ti/Tt	0.377 ± 0.04	0.41 ± 0.05**	0.413 ± 0.03**
Vt/Ti	0.216 ± 0.03	0.19 ± 0.02**	0.186 ± 0.02***
Vt-FR	4.86 ± 0.82	4.82 ± 0.65	4.61 ± 0.56
< 0,0001****	P < 0,001*** P	< 0,01** P	< 0,05*

Исходя из результатов полученных данных, прикладное значение настоящей работы состоит в возможности целенаправленного проведения проб для изменения психоэмоционального состояния человека. Если добавить к этому изменения паттерна дыхания, возникающие при просмотре одноимённых картинок, из этого следует предложение по возможному клиническому использованию: по принципам *bio feed-back* (Boiten F. 1993), когда личность будет нуждаться в состоянии равновесия ВНС [14], спокойствии, а также при возникновении одышки [13], не связанной с органической патологией [2], человеку будет рекомендовано дышать, согласно изменённому паттерну дыхания при просмотре картинок, вызывающих увеличение HF. Когда человек будет нуждаться в активации ресурсов ВНС, активном психоэмоциональном состоянии, мобилизации сил, а также для устранения гипервентиляции, как следствие нарастания тревожности [2] (вовремя остановить, чтобы не перешла дальше в паническую атаку [7]) ему будет вначале предложено дышать, соответственно его паттерну дыхания при просмотре картинок, которые вызвали желание активного взаимодействия. Это даст возможность переключиться с отрицательно индуцированных эмоций, в первую очередь страха, тревож-

ности и панических атак, на взаимодействие с окружающей действительностью, увидеть решение проблемы [5]. Затем, ему будет предложена его картинка спокойного созерцания, с соответствующим паттерном дыхания, с целью дополнить и уравновесить его состояние, а человек, находясь в состоянии равновесия ВНС способен самостоятельно устранить причину эмоциональных переживаний и соответствующих проявлений со стороны дыхательной системы [10, 12].

Выводы

1. ВРС падает, когда восприятие индивидом изменений психоэмоционального состояния происходит через преобладание когнитивного компонента эмоций над аффективным.

2. Индуцированные психоэмоциональные состояния, сопряжённые с активацией индивида, приводили к изменениям паттерна дыхания по типу задержки дыхания на вдохе, а с седацией – на выдохе.

References

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-222.
- Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, et al. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1462-9.
- Denver JW, Reed SF, Porges SW. Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia. *Biol Psychol*. 2007;74(2):286-294.
- Friedman BH. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol*. 2007;74(2):185-199.
- Han Jiang-na, Zhu Yuan-jue, Luo Dong-mei, et al. Fearful imagery induces hyperventilation and dyspnea in medically unexplained dyspnea. 2008;121(1):56-62.
- Lane RD, Mcrae K, Reiman EM, et al. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage*. 2009;44(1):213-222.
- Lang P. What are the data of emotion? In: Hamilton V, Bower GH, Frijda N, eds. *Cognitive perspectives on emotion and motivation*. Boston: Mariner Nijhoff, 1988;173-191.
- Murray NP, Russoniello C. Acute Physical Activity on Cognitive Function: A Heart Rate Variability Examination. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012;29.
- Pagani M, Rimoldi O, Pizzinelli P, et al. Assessment of the neural control of the circulation during psychological stress. *J Auton. Nerv. Syst*. 1991;35:33-42.
- Shea SA. Behavioural and arousal-related influences on breathing in human. *Exp Physiol*. 1996;81:1-26.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press, 1970:1-23.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.
- Van Diest I, Winters W, Devriese S, et al. Hyperventilation beyond fight/flight: respiratory responses during emotional imagery. *Psychophysiology*. 2001;38:961-968.
- Vlemincx E, Van Diest I, Van den Bergh O. Imposing Respiratory Variability Patterns. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012;15.

The dynamics of changes in morphometric indices of nephrons in white rats and white mice under the influence of the man-made pollutants

L. S. Shvets

Department of Medical Biology and Medical Genetics, National Medical University of Ivano-Frankivsk, Ukraine

Corresponding author: Shvets.L.S@mail.ru. Manuscript received February 04, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

In the research are presented the results of complex light-optical and electronic microscopic investigation of the nephrons in mature 40 white mice and 40 white rats, which were located in four Carpathian regions during 2 and 4 months. One region was relatively ecologically clean one, the next two regions presented two chemically polluted cities and the last one was the area of intensive radioactivity control. Morphometric parameters of nephrons (the diameter of renal bullock, glomerule afferent and efferent arterioles) have been studied on histological preparations coloured with hematoxylin-eosin and according to Masson, and on semi fine sections coloured with 1% methylene blue solution. The electronic and microscopic study of structural components of kidneys has been carried out by means of the microscope PEM-125 K. The correlation of these components has been established by a factor analysis in the experiment on animals. The same type of reactions of kidney filtration and reabsorption barrier to the lower doses of radiation and the influence of chemical mutagens has been observed. It is proved that the staying of the experimental animals in the investigated polluted areas causes the structural changes of a compensatory and adaptive character in kidneys.

Key words: nephrons, glomerule arterioles, environmental pollutants, rats, mice.

Реферат

Изучены результаты комплексного и электронно-микроскопического исследования нефронов 40 половозрелых белых мышей и 40 белых крыс, находившихся на территории четырех районов Прикарпатья – на условно экологически чистой территории, в двух химически загрязненных городах и в зоне усиленного контроля радиоактивности – в течение 2 и 4 месяцев. На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Массону, и на полутонких срезах, окрашенных 1% раствором метиленового синего, изучены морфометрические параметры нефронов (диаметры почечного тельца, клубочковые приносящие и выносящие артериолы). Электронно-микроскопические исследования осуществлялись на микроскопе ПЕМ-125 К. В ходе эксперимента, с помощью факторного анализа, установлена взаимосвязь между исследуемыми структурными компонентами почек у животных. Прослеживается однотипность реакций фильтрационно-реабсорбционного барьера почек на низкие дозы радиации и влияние химических мутагенов. Установлено, что пребывание экспериментальных животных на исследуемых загрязненных территориях сопровождалось структурными изменениями в почках, которые носят компенсаторно-приспособительный характер.

Ключевые слова: нефроны, клубочковые артериолы, загрязнители окружающей среды, крысы, мыши.

Актуальность темы

В последние годы, в Украине сложилась сложная и неблагоприятная, а в некоторых районах даже угрожающая экологическая ситуация [1]. Антропогенное загрязнение окружающей среды является причиной многочисленных заболеваний человека, в том числе органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой и выделительной системы, кожного покрова и др. [2]. Большинство ксенобиотиков оказывают системное воздействие на организм человека, но почки, как главный экскреторный орган, являются наиболее уязвимыми [3]. В частности известно, что при значительной возможности кадмия и других тяжелых металлов накапливаться в тканях мозга крыс, коэффициент их накопления в почках больше в 1500 раз. Высокий уровень кровоснабжения и большая длина канальцевого аппарата обуславливают продолжительность контакта экотоксикантов и их метаболитов с эндотелиальными и эпителиальными клетками [4].

В связи с вышесказанным, актуальным вопросом медицины является изучение компенсаторных возможностей почек в условиях комплексного воздействия вредных факторов окружающей среды. Для объективной оценки интенсивности загрязнения разных районов Прикарпатья нами была проведена биоиндикация воды, почвы и воздуха с использованием общепринятых растительных

тест-объектов [5, 6]. Кроме того, определены частоты хромосомных aberrаций и aberrантных метафаз в клетках костного мозга беспородных белых крыс и мышей зрелого возраста, которые находились в течение двух и четырех месяцев на этих территориях [7].

Факторным анализом морфометрических характеристик компонентов почечных телец белых крыс и мышей в норме нами установлена взаимосвязь между ними [8].

Исходя из того, что подобные исследования в условиях эксперимента не проводились, цель нашей работы состояла в изучении особенностей морфометрических показателей нефронов почек белых крыс и мышей, при комплексном воздействии техногенных факторов окружающей среды разных экологических районов.

Материал и методы

Материалом исследования служили почки 40 половозрелых беспородных белых мышей и 40 половозрелых белых крыс, находившихся в течение двух и четырех месяцев в условно экологически чистой зоне г. Косова, химически загрязненных городах – Калуше и Бурштыне и в зоне усиленного радиологического контроля – с. Стецева Снятинского района. Последнее подтверждено Постановлением Кабинета Министров Украины № 106 от 23 июля 1991 года. Пищевой рацион животных состоял

из обычных местных продуктов и местной колодезной воды. Содержание белых крыс и мышей, а также манипуляции с ними проводились с соблюдением этических и законодательных норм и требований согласно Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (от 21 февраля 2006 г.). Эвтаназия животных осуществлялась путем передозировки эфирного наркоза.

Для светооптического исследования кусочки ткани почки фиксировали в жидкости Буэна или ценкерформоле. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и по Массону. У этих же животных осуществляли забор ткани почки, которую фиксировали в 2% растворе тетроксид осмия с последующей проводкой в спиртах возрастающей концентрации и заливкой в смесь смол эпон-аралдит. Полутолстые срезы получены на ультратоме УМТП-6 с последующей их окраской 1% раствором метиленового синего. Электронно-микроскопические исследования осуществлялись на микроскопе ПЕМ-125 К. У каждого животного проанализированы по 50 почечных телец с приносящими и выносящими артериолами. Морфометрические показатели определяли с помощью микроскопа Micros Austria (фотокамера DCM 900) с использованием программы Biovision 4.1 фирмы West Medica HandlesgmbH.

Для определения статистической значимости (р) корреляций между показателями использовали компьютерную программу факторного анализа "Excel", входящую в состав пакета Microsoft Office.

Результаты исследования

С учетом результатов биоиндикации интенсивности загрязнения окружающей среды морфометрические показатели почечных телец, клубочков, приносящих и выносящих артериол у животных из г. Косова были приняты как контрольные. Сравнительным анализом диаметров почечных телец и клубочков белых крыс и мышей, которые находились в условно экологически чистой зоне в течение двух и четырех месяцев, не выявлено достоверных различий между этими показателями (табл. 1).

Данный факт подтвержден и соотношением диаметров клубочков и почечных телец. Ультраструктурных изменений их клеточных компонентов в зависимости от срока пребывания животных в экологически чистом населенном пункте также не отмечено. Между количественными характеристиками приносящих и выносящих артериол экспериментальных животных также не установлено зависимости от срока их пребывания на контрольной территории. Одновременно наблюдалась тенденция к увеличению просвета клубочковых артериол у белых крыс, которые содержались в г. Косов четыре месяца. У белых мышей подобной тенденции не отмечено.

В почках крыс, находившихся в химически загрязненном г. Калуше в течение двух месяцев, наблюдались единичные сморщенные почечные тельца и клубочки, малокровие сосудистых петель клубочка (табл. 2).

Диаметры почечных телец увеличивались на 1,76% ($p > 0,05$), а клубочков не изменялись по сравнению с контролем. Одновременно во многих клубочках обнаружено увеличение количества фильтрационных щелей между цитоподиями подоцитов, а также гипертрофия и гиперплазия эндотелиоцитов клубочковых капилляров что, возможно, обуславливает сужение их просвета. Приносящие артериолы и их просветы сужались соответственно на 6,33 и 8,72%, а выносящие – на 5,43 и 3,83% ($p > 0,05$). Превалирование уменьшения просвета приносящих сосудов, по нашему мнению, может быть связано с более частым обнаружением в стенке артериолы юкстагломерулярных (ЮГ) клеток с электронно-плотными гранулами.

Изменения структурных компонентов нефронов почек мышей после двухмесячного пребывания на этой химически загрязненной территории проявлялись увеличением диаметров почечных телец и клубочков соответственно на 4,09 и 1,50% ($p > 0,05$) сравнительно с контролем (табл. 2). Наряду с этим некоторые тельца имели умеренные размеры, увеличенные просветы капсулы. Наблюдались единичные склеротизированные приносящие и выносящие клубочковые артериолы. При морфометрии обнаружено сужение афферентных артериол и их

Таблица 1

Морфометрические показатели нефронов исследуемых животных, которые пребывали на контрольной территории (г. Косов), $M \pm m$

Диаметры, мкм	Длительность пребывания белых крыс (А) и белых мышей (Б)			
	А		Б	
	2 мес	4 мес	2 мес	4 мес
Почечного тельца	127,45 ± 7,91	127,93 ± 5,16	74,04 ± 6,60	73,61 ± 7,09
Клубочка	111,68 ± 8,13	111,07 ± 6,90	68,50 ± 6,25	67,93 ± 6,42
Приносящей артериолы: сосуда просвета	25,71 ± 2,64 6,98 ± 0,71	25,04 ± 1,98 7,02 ± 0,69	21,02 ± 1,59 5,16 ± 0,56	20,72 ± 1,94 5,01 ± 0,48
Выносящей артериолы: сосуда просвета	17,72 ± 1,65 6,23 ± 0,61	17,90 ± 1,82 6,31 ± 0,57	14,01 ± 2,35 4,56 ± 0,87	14,33 ± 1,82 4,25 ± 0,57
Соотношение диаметров клубочка и почечного тельца	0,88 ± 0,09	0,87 ± 0,07	0,93 ± 0,09	0,92 ± 0,08

Таблица 2

Морфометрические показатели нефронов исследуемых животных, которые пребывали в химически загрязненном городе Калуше, $M \pm m$

Диаметры, мкм	Длительность пребывания белых крыс (А) и белых мышей (Б)			
	А		Б	
	2 мес	4 мес	2 мес	4 мес
Почечного тельца	129,69 ± 10,86	133,97 ± 9,58	77,07 ± 8,02	78,43 ± 9,10
Клубочка	112,34 ± 10,18	113,22 ± 8,31	69,53 ± 7,14	70,01 ± 6,95
Приносящей артериолы: сосуда просвета	24,18 ± 3,20 6,42 ± 0,69	22,39 ± 1,95 6,05 ± 0,41*	19,10 ± 2,05 4,72 ± 0,53	17,98 ± 1,47* 4,45 ± 0,32
Выносящей артериолы: сосуда просвета	16,03 ± 2,12 6,00 ± 0,74	13,69 ± 1,88* 5,85 ± 0,68	13,34 ± 1,60 4,22 ± 0,51	12,86 ± 1,51 4,03 ± 0,29
Соотношение диаметра клубочка и почечного тельца	0,87 ± 0,08	0,83 ± 0,09	0,90 ± 0,06	0,89 ± 0,09

Примечание: * - $p < 0,05$ различия показателей с контролем.

просветов на 5,24 и 9,32% ($p > 0,05$), эфферентных – соответственно на 5,02 и 8,06% ($p > 0,05$) по сравнению с контрольными показателями. У этих животных, как и у крыс, чаще идентифицировались юстагломерулярные клетки в средней оболочке приносящей артериолы в отличие от контроля. В почках белых крыс и мышей из вышеуказанного города в первом сроке эксперимента соотношение диаметра клубочка и почечного тельца незначительно уменьшилось по сравнению с контрольными данными.

В почках крыс, которые пребывали на данной территории на протяжении четырех месяцев, встречались единичные гипертрофированные, а в некоторых полях зрения атрофированные почечные тельца. Исследования показали, что в общем их диаметры увеличивались на 3,30% ($p > 0,05$), а клубочков – не изменялись сравнительно с предыдущим сроком эксперимента. В эндотелии клубочковых капилляров определяли поры и фенестры. Размеры последних в среднем достигали 64 нм. Их наличие может свидетельствовать о функциональном напряжении клетки. С помощью морфометрического анализа установлено сужение афферентных и эфферентных артериол на 7,99% ($p > 0,05$) и 17,09% ($p < 0,05$), а их просветов соответственно на 6,12 и 2,65% ($p > 0,05$) по сравнению с таковыми у животных находившихся в г. Калуше два месяца. ЮГ клетки идентифицированы в обеих клубочковых артериолах.

После четырехмесячного пребывания белых мышей на этой же территории в их почках встречались многочисленные гипертрофированные почечные тельца, в некоторых участках коркового вещества наблюдались слабо выраженные признаки их атрофии. Морфометрические параметры клубочков достоверно не изменялись, а параметры почечных телец увеличивались на 1,76% по сравнению с таковыми животных, которые были выведены из эксперимента через два месяца ($p > 0,05$). Диаметры

приносящих артериол и их просветов уменьшались на 6,73 и 6,07% ($p > 0,05$). Незначительным было сужение выносящих артериол: диаметров – на 3,73%, их просветов – на 4,71% ($p > 0,05$). После четырехмесячного пребывания в химически загрязненном Калуше соотношение диаметра клубочка и почечного тельца уменьшилось у белых крыс на 8,97%, а у мышей на 3,53% по сравнению с показателями исследуемых животных, пребывающих в этом городе в течение двух месяцев. Ультраструктура гранул ЮГ клеток электронноплотная, редко встречаются гранулы, выделяющие свое содержимое.

По данным областной СЭС и результатам наших предыдущих исследований по тестированию загрязнения воды, почвы и воздуха большая интенсивность химически вредных факторов выявлена на территории г. Бурштына. Поэтому важно было определить наличие или отсутствие корреляций степени загрязнения окружающей среды с показателями структурных характеристик почек экспериментальных животных, находившихся на вышеупомянутой территории. Установлено, что в почках белых крыс после двухмесячного пребывания в г. Бурштыне наблюдалась сходная тенденция динамики морфометрических показателей по сравнению с вышеописанными показателями у животных из г. Калуша (табл. 3).

Диаметры почечных телец и клубочков были больше соответственно на 6,68 и 2,42% по сравнению с таковыми в контроле ($p > 0,05$). Изменения показателей сосудов клубочков были более значимыми: диаметры приносящих артериол уменьшались на 19,69% ($p < 0,05$), их просветов – на 17,71% ($p < 0,05$). Выносящие артериолы и их просветы сужались заметнее, чем приносящие, по сравнению с контролем, соответственно на 25,22 ($p < 0,05$) и 13,12% ($p > 0,05$). В средней оболочке артериолы некоторых ЮГ клетки располагались в два ряда.

У белых мышей обнаружена такая же динамика изучаемых показателей как и у крыс, пребывающих в хими-

Таблица 3

Морфометрические показатели нефронов исследуемых животных, которые пребывали в химически загрязненном городе Бурштыне, М ± m

Диаметры, мкм	Длительность пребывания белых крыс (А) и белых мышей (Б)			
	А		Б	
	2 мес	4 мес	2 мес	4 мес
Почечного тельца	135,96 ± 12,05	148,19 ± 15,33*	79,96 ± 6,32	87,89 ± 9,06*
Клубочка	114,38 ± 11,06	117,69 ± 12,07	70,01 ± 5,88	74,05 ± 8,45
Приносящей артериолы: сосуда просвета	21,48 ± 3,06* 5,93 ± 0,74*	20,17 ± 2,55* 5,02 ± 0,47*	18,23 ± 1,31* 4,64 ± 0,39	16,65 ± 2,04* 4,18 ± 0,53
Выносящей артериолы: сосуда просвета	14,13 ± 2,76* 5,51 ± 0,49	12,86 ± 1,91* 4,91 ± 0,43*	12,73 ± 0,97 4,08 ± 0,40	11,33 ± 1,41* 3,86 ± 0,50
Соотношение диаметров клубочка и почечного тельца	0,84 ± 0,08	0,79 ± 0,09	0,86 ± 0,07	0,84 ± 0,09

Примечание: * - $p < 0,05$ различия показателей с контролем.

чески загрязненном городе Бурштыне. В первом сроке эксперимента наблюдалось более выраженное увеличение количества гипертрофированных почечных телец по сравнению с животными из г. Калуща. Диаметры почечных телец увеличивались на 8,00%, клубочков – на 2,20% ($p > 0,05$) сравнительно с контролем. Это подтверждено уменьшением соотношения почечного тельца и клубочка и свидетельствует о расширении просвета капсулы Шумлянско-Боумана. В клубочках наблюдалось слабо выраженное кровенаполнение и оттеснение петель капилляров к одному из полюсов. Установлено сужение афферентных артериол и их просветов на 15,30 ($p < 0,05$) и 11,21% ($p > 0,05$), эфферентных – соответственно на 10,05 и 11,76% ($p > 0,05$).

После четырехмесячного пребывания белых крыс в химически загрязненном населенном пункте в их почках отмечен полиморфизм почечных телец: гипертрофия большинства из них и в единичных – атрофия. Отдельные клубочки отличались большими размерами. Именно в них отмечено значительное количество эндотелиоцитов и мезангиоцитов. В отдельных клубочках наблюдалось утолщение капсулы. Диаметры почечных телец и клубочков увеличивались на 9,00 и 2,89% ($p > 0,05$), а приносящих артериол и их просветов уменьшались соответственно на 6,49 и 18,13% ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми у животных, которые были выведены из эксперимента через два месяца. Выносящие артериолы и их просветы сужались на 10,03 и 12,22% ($p < 0,05$) в динамике эксперимента.

В почках белых мышей, которые в течение четырех месяцев находились на территории г. Бурштына, диаметры почечных телец и клубочков увеличивались на 9,92 и 5,77% по сравнению с показателями животных после двухмесячного пребывания в этом городе. Одновременно диаметры приносящих артериол и их просветов уменьшались соответственно на 9,49 и 11,00%, выносящих – на 12,36 ($p < 0,05$) и 5,70% ($p > 0,05$) сравнительно с преды-

дущим сроком эксперимента. В почках белых крыс после четырехмесячного пребывания на данной химически загрязненной территории соотношение диаметров клубочков и почечных телец уменьшилось на 6,33%, а у мышей на 3,57% сравнительно с двухмесячным сроком эксперимента.

Пребывание белых крыс в зоне усиленного радиологического контроля в течение двух месяцев сопровождалось незначительным гетероморфизмом коркового вещества, в котором встречались единичные гипертрофированные и сморщенные почечные тельца и клубочки. В некоторых участках отмечено расширение просвета капсулы Шумлянско-Боумана. Выявлено достоверное увеличение почечных телец на 1,50% по сравнению с контрольными показателями (табл. 4).

Диаметры клубочков также существенно не менялись, соответственно соотношение этих показателей уменьшилось незначительно. В первом сроке эксперимента определялось сужение артериол и их просветов: приносящих соответственно на 3,84 и 9,72% ($p > 0,05$), выносящих – на 17,74 и 14,94% ($p < 0,05$), что может быть морфологическим проявлением застоя крови в микроциркуляторном русле почечных телец.

В почках белых мышей обнаружена подобная тенденция изменений морфометрических показателей после двухмесячного пребывания в зоне усиленного радиологического контроля. Диаметры почечных телец увеличивались на 5,62%, клубочков – не менялись. Приносящие артериолы сужались на 2,74%, их просветы – на 6,39% ($p > 0,05$), выносящие соответственно на 6,46 и 4,35% ($p > 0,05$). Соотношение диаметров клубочка и почечного тельца уменьшилось на 2,33% сравнительно с контролем.

Результаты исследования морфометрических параметров почечных телец и клубочков почек крыс после четырехмесячного пребывания в зоне усиленного радиологического контроля достоверно не отличались от показателей животных, которые находились в эксперименте в

течение двух месяцев. Диаметры афферентных артериол уменьшались на 6,78% ($p > 0,05$), их просветы оставались неизменными. Эфферентные артериолы клубочков и их просветы сужались незначительно соответственно на 5,10 и 2,85% ($p > 0,05$). В почках мышей, которые находились в этом же районе в течение четырех месяцев, обнаружено незначительное увеличение диаметров почечных телец и клубочков соответственно на 5,28 и 2,14% ($p > 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком эксперимента. В то же время диаметры приносящих артериол и их просветов уменьшались соответственно на 5,63 и 7,30% ($p > 0,05$). Выносящие артериолы сужались на 2,89% ($p > 0,05$), их просветы – на 9,25% ($p > 0,05$). Соотношение диаметров клубочка и почечного тельца в почках белых крыс после четырехмесячного пребывания в зоне усиленного радиационного контроля уменьшилось на 1,18%, а у мышей – на 2,33% по сравнению с предыдущим сроком эксперимента.

В эпителии проксимальных канальцев экспериментальных животных со всех исследуемых территорий с увеличением срока эксперимента чаще проявлялись признаки атрофии.

Взаимосвязь компонентов нефрона, обеспечивающих фильтрационную функцию почек, подтверждена данными факторного анализа. Исследование корреляционных матриц определило наибольшую значимость трех факторов (98% изменчивости). Как и в контроле, первый из них объединяет все показатели величины диаметров почечного тельца, клубочка, клубочковых артериол и их просветов положительной корреляционной связью. Он рассматривается как фактор единства компонентов нефрона. Только диаметры просветов выносящей и приносящей клубочковых артериол проявляют индивидуальную изменчивость и связаны с действием второго и третьего факторов, что особенно выражено у мышей.

Сопоставление действующих факторов свидетель-

ствует о том, что у крыс и мышей имеются 4-5 популяций нефронов с преобладанием двух из них, которые различаются по соотношению диаметров почечных телец, их клубочков и клубочковых артериол. Такая гетерогенность нефронов определяет различия в строении микроциркуляторного русла почек. Они обусловлены уровнем развития жизненно важных органов, а также средой обитания.

Обсуждение

Среди актуальных проблем теоретической и клинической медицины особое место занимают вопросы регуляции постоянства внутренней среды организма. Одним из важнейших органов, обеспечивающих гомеостаз, являются почки, реакция которых на воздействие загрязнителей окружающей среды непосредственно отражается на состоянии здоровья [10].

В целом у всех экспериментальных животных были обнаружены такие морфо-функциональные нарушения, которые характеризовались неравномерным кровенаполнением сосудов микроциркуляторного русла клубочка, полиморфизмом почечных телец. Морфометрический анализ почек белых крыс и мышей всех исследуемых территорий обнаружил уменьшение соотношения диаметра клубочка и диаметра почечного тельца по сравнению с контрольными данными и в динамике эксперимента, что проявлялось незначительным расширением просвета капсулы с накоплением первичной мочи [4].

Согласно мнению других авторов, эти изменения являются результатом гемодинамических нарушений в сосудистом клубочке, и соответственно, в фильтрационном барьере почки, которые реагируют на влияние экотоксикантов [3, 9].

Увеличение параметров почечных телец и клубочков может свидетельствовать об адаптационных процессах клубочковой фильтрации и образовании первичной мочи.

Таблица 4

Морфометрические показатели нефронов исследуемых животных, которые пребывали в зоне усиленного радиологического контроля, $M \pm m$

Диаметры, мкм	Длительность пребывания белых крыс (А) и белых мышей (Б)			
	А		Б	
	2 мес	4 мес	2 мес	4 мес
Почечного тельца	129,36 ± 9,28	131,92 ± 10,31	78,20 ± 5,76	82,33 ± 7,54
Клубочка	110,71 ± 9,52	111,95 ± 6,38	68,63 ± 4,83	71,12 ± 6,98
Приносящей артериолы: сосуда просвета	24,76 ± 2,41 6,36 ± 0,48	23,19 ± 1,95 6,41 ± 0,61	20,46 ± 1,74 4,85 ± 0,31	19,37 ± 2,03 4,52 ± 0,55
Выносящей артериолы: сосуда просвета	15,05 ± 1,14* 5,42 ± 0,47*	14,32 ± 0,98* 5,27 ± 0,52*	13,15 ± 0,88 4,37 ± 0,31	12,79 ± 1,04 4,00 ± 0,42
Соотношение диаметров клубочка и почечного тельца	0,86 ± 0,09	0,85 ± 0,06	0,88 ± 0,07	0,86 ± 0,09

Примечание: * - $p < 0,05$ различия показателей с контролем.

Однако, недостоверное уменьшение вышеуказанных показателей в почках экспериментальных животных из химически загрязненного города Калуша, может быть обусловлено разной природой экотоксикантов. В нефротелии проксимальных канальцев экспериментальных животных со всех исследуемых территорий с увеличением срока эксперимента чаще проявлялись признаки атрофии, поскольку реабсорбция и секреция веществ наиболее активно происходит в этом отделе нефрона. Соответственно, эпителий данного сегмента поддается более значительному токсическому влиянию ксенобиотиков, чем эпителий дистальных канальцев, что подтверждается данными литературы [4, 10].

Изучение структурной организации почек беспородных белых крыс и мышей, которые находились в зоне усиленного радиологического контроля, подтвердило мнение многих авторов об однотипности реакций фильтрационно-реабсорбционного барьера почек на низкие дозы радиации и влияние химических мутагенов [4]. Одновременно изменения в почках экспериментальных животных, которые находились в зоне усиленного радиологического контроля, оказались менее выраженными, по сравнению с животными из химически загрязненных городов. Это можно объяснить тем, что пребывание опытных животных на территории этих городов сопровождалось структурными изменениями в почках, которые носят компенсаторно-приспособительный характер, что согласуется с данными других авторов [3, 11]. Кроме того, нами доказано, что изменения структурных компонентов почки зависят от длительности воздействия техногенных факторов на организм животных.

Сужение клубочковых артериол и их просветов может быть проявлением застоя крови в микроциркуляторном русле почечных телец, что сопровождается активацией функции ЮГ клеток.

Выводы

Установлены подобные структурно-функциональные изменения почечных телец, клубочков, клубочковых артериол у белых крыс и мышей, которые находились на территории химически загрязненных городов и в зоне усиленного радиологического контроля в зависимости от продолжительности эксперимента: на первом этапе преобладание адаптационных, а на втором – компенсаторно-приспособительных механизмов. Доказано увеличение морфометрических параметров нефронов (диаметров почечных телец и клубочков) в зависимости от степени техногенного загрязнения. Одновременно установлено уменьшение диаметров клубочковых артериол и их просветов с активацией биосинтетических процессов в ЮГ клетках.

Перспективы последующих исследований

Подлежит выяснению суть морфометрических корреляций между юктагломерулярным комплексом и компонентами нефрона почек изучаемых животных, а также установление возможных изменений в строении эндокринного аппарата почек под воздействием техногенных факторов окружающей среды.

References

1. Agadjaian NA. Ecologicheskaya fiziologiya: problema adaptatsii i strategiya vyzhivania. Materialy X Mezhdunarodnogo simpoziuma. "Ecologo-fiziologicheskie problemy adaptatsii" [Ecological Physiology: the Problem of Adaptation and Strategy of Survival. Materials of the Xth International Symposium "Ecological, Physiological Problems of Adaptation"]. RUDN. 2001;5-12.
2. Semianiv OI. Vpliv sabrudnenia dovkillia v Ivano-Frankivskii oblasti na zdorovia naselenia [Impact of environmental pollution in Ivano-Frankivsk region upon it's population health]. *Dovkillia ta zdorovia [Environment and Health]*. 2000;1(12):45-51.
3. Stusi VP. Koreliatsiina zalezhnosti morfologichinikh zmin u nircakh eksperimentalnykh tvarin vid rivnea nacopicennia vajkikh metaliv pri dii shchidlivih factoriv ghirnicinodobuvnoy promislivosti [Correlation of morphological changes in the kidneys of experimental animals on the level of accumulation of heavy metals due to the exposure to the hazards of mining industry]. *Urologhia [Urology]*. 2003;1:80-93.
4. Sicora VV, Fomina KO. Morfogenez niroc shuriv v umovah vplivu ionizuiuchinoi radiatsii i solei vajkikh metaliv [Morphogenesis of rat kidneys under the influence of ionizing radiation and heavy metal salts]. *Ukrainskii morfologichiniy alimanakh [Ukrainian Morphological Almanakh]*. 2007;2:75-78.
5. Shvetzi LS. Bioindicatsiya intensivnosti zabrudnenia dovkillia za pocaznicami fertilitnosti pilcovih zeren riznih roslin [Intensity bioindication of environmental pollution in terms of fertility of pollen grains of different plants]. *Dosiagnennia biologii ta meditsiny [Achievements of Biology and Medicine]*. 2011;1(17):41-44.
6. Shvets LS. Vznacennia tsito- i genotocshichnosti pitnoy vody s riznikh raioniv Prikarpatia [Determination of cyto- and genotoxicity of drinking water from different areas of Prikarpatie]. *Naukovii visnik Uzhgorodskogo universitetu. Seria Meditsina. [Scientific Bulletin of Uzhgorod University. Seria Medicine]*. 2011;3(42):41-44.
7. Shvets LS, Kovalichuk LE. Tsitogenetichiny markeri mutagennoho zabrudnenia dovkillia riznikh rayoniv Prikarpatia. [Cytogenetic markers of mutagenic environmental pollution of different areas of Prikarpatie]. *Galitskiy likarskiy visnik [Galich Physicians' Bulletin]* 2011;1:104-106.
8. Shvets LS. Vznacennia funktsionalinoi ednosti componentiv nefronu bilikh mishei i shuriv metodami bagatomirnoi statistiki [Determination of the functional nephron components unity in white mice and rats by multivariate statistical methods]. *Klinichina anatomia ta operativna khirurgia [Clinical Anatomy and Operative Surgery]*. 2012;4:51-54.
9. Erstenyuk GM, Delitsova OI. Morfologichina perebudova nirchi za umov corectsii kadmievoi intoksikatsii unitiolom [Kidney morphological alteration in condition of correction of cadmium intoxication by means of unitiol]. *Galitskii likarskii visnik [Galich Physicians' Bulletin]*. 2002;9(2):31-32.
10. Romaniv LV. Fiziologichiny ta patofiziologichiny aspekty vikovikh osoblivostei diialnosti niroc. [Physiological and pathophysiological aspects of age peculiarities of kidney functioning]. *Visnik problem biologii i meditsiny [Bulletin of Problems of Biology and Medicine]*. 2008;2:16-21.
11. Kuzimenko YuYu, Shevchenko OO, Kuftieva TP. Morfofunktsionaliny smini sudin gemomicrotsirkuliatornogo rusla nirchi v ranni terminy eksperimentu pri dii velikikh doz metiltretbutilovogo efiru [Morphofunctional vascular changes of haemomicrocirculatory kidney bed in the early stages of the experiment under the action of high doses of methyl ether]. *Ukrainskii morfologichiniy alimanakh [Ukrainian Morphological Almanakh]*. 2009;1:48-50.

The effect of sevoflurane and propofol on postoperative dynamics of myocardial fraction of creatine phosphokinase in patients operated for coronary artery bypass surgery

O. A. Loskutov

Department of Anesthesiology and Intensive Care

P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Corresponding author: doclosk@mail.ru. Manuscript received February 22, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

The work is devoted to studying the cardio protective effects of sevoflurane and propofol by means of researching the post-operative dynamics of myocardial fraction of creatine phosphokinase (MCF-CPK). The study involved 46 patients aged from 58 to 72, who underwent the coronary artery bypass surgery in conditions of artificial blood circulation. The patients were divided into two groups: the first group used sevoflurane as a hypnotic tool while the second group was given propofol. After the operation a growth of MCF-CPK values was observed in the both groups. Yet in group II the MCF-CPK data were on average by $17.2 \pm 1.5\%$ higher in comparison with the correspondent values registered in the patients of group I. In the first group by the 36 hour after the operation there was a decrease in MCF-CPK values to the initial level, while in Group II this index exceeded the initial preoperative values by $17.3 \pm 1.8\%$. The obtained data indicates a more significant cardioprotective effect of sevoflurane as compared with intravenous anesthesia with propofol.

Key words: anesthesia, cardioprotection, sevoflurane, propofol, creatine phosphokinase, coronary artery bypass surgery.

Реферат

Работа посвящена изучению кардиопротекторного влияния севофлурана и пропофола путем исследования послеоперационной динамики миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МКФ-КФК). Обследовано 46 пациентов в возрасте от 58 до 72 лет, которым выполнялась операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Пациенты разделены на две группы: в I группе в качестве гипнотического средства использовали севофлуран, во II – пропофол. После окончания операции наблюдался рост значений МКФ-КФК в обеих группах. Однако, во II группе пациентов показатели МВ-КФК были в среднем на $17,2 \pm 1,5\%$ больше относительно соответствующих значений, зафиксированных у пациентов I группы. В I группе, к 36 часу после операции происходило уменьшение значений МКФ-КФК до исходного уровня, а у пациентов II группы этот показатель превышал исходные дооперационные значения на $17,3 \pm 1,8\%$. Полученные данные свидетельствуют о более значимом кардиопротекторном эффекте севофлурана по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом.

Ключевые слова: анестезия, кардиопротекция, севофлуран, пропофол, креатинфосфокиназа, аортокоронарное шунтирование.

Введение

Несмотря на очевидный прогресс в хирургии и анестезиологии за последние несколько десятилетий, проблемы периоперационного ишемического повреждения миокарда и послеоперационной острой сердечной недостаточности остаются не полностью решенными [1]. Доказано, что субстратом нарушения сократительной функции сердца в раннем постокклюзионном периоде являются некротические повреждения миокарда, индуцированные ишемией и реперфузией [2]. Поэтому основной целью защиты миокарда в период выключения сердца из системного кровотока, является сведение к минимуму миокардиального повреждения и обеспечение обратимости ишемических процессов.

Как указывается в некоторых исследованиях, в настоящее время известны два наиболее эффективных способа защиты миокарда от ишемического повреждения: ранняя реперфузия и ишемическое прекодиционирование (ПреК) миокарда [3]. Кроме того, важное место в этом вопросе занимает фармакологическая кардиопротекция, которая в настоящее время рассматривается в качестве необходимого дополнения к реперфузионной терапии [3].

В этом отношении довольно интересная роль при-

надлежит ингаляционным анестетикам. Так, согласно данным Pagel P. S. и соавт. (2011 г.), ингаляционные анестезирующие средства обладают прямыми кардиопротективными свойствами, которые нельзя просто объяснить альтерациями коронарного кровотока или миокардиального баланса кислорода [4].

Экспериментальные данные указывают на то, что ингаляционные анестетики, включая изофлуран, севофлуран и дисфлуран, защищают миокард против обратимого и необратимого ишемического повреждения через механизмы, в которых задействованы АТФ-зависимые калиевые каналы (К-АТФ каналы) [4].

Механизмы, вовлеченные в ПреК анестетиками, очень напоминают процессы ишемического прекодиционирования. При передаче сигнала в процессе ПреК анестетиками задействованы рецепторы аденозина, ингибиторные гуанин-нуклеотид-связанные белки, протеникиназа С, протенин тирозинкиназа, сарколеммальные и митохондриальные К-АТФ каналы. Но относительная важность внутриклеточных проводящих путей, участвующих в этом процессе все еще остается неустановленной [5].

Окончательная цель ПреК анестетиками – открытие митохондриальных К-АТФ каналов, сокращение

цитозольной и митохондриальной перегрузки кальцием, заканчивающееся деполяризацией потенциала митохондриальной мембраны с улучшением митохондриальной биоэнергетики и структурной и функциональной сохранности клетки.

В дополнение к прямым эффектам на миоциты, ПреК анестетиками также защищает эндотелиальные клетки коронарных сосудов и других участков сосудистой сети [6].

Поэтому реализация кардиопротективных эффектов анестезиологических препаратов могла бы обеспечить дополнительный инструмент в лечении и профилактике кардиальной дисфункции в переперационном периоде.

Исходя из вышеизложенного, **целью** данной работы является изучение сравнительного кардиопротекционного влияния севофлурана и пропофола путем исследования динамики миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) у пациентов, прооперированных по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы

В исследование было включено 46 пациентов с ИБС, которым на базе Киевской городской клинической больницы «Киевский городской центр сердца», была выполнена операция аортокоронарного шунтирования с наложением трех аорто-венечных анастомозов в условиях искусственного кровообращения.

Нами было отобраны пациенты, соматическое состояние которых отвечало 3-5 баллам по Европейской системе оценки риска оперативного вмешательства для пациентов с ИБС.

Возраст пациентов колебался от 58 до 72 лет (в среднем $66,96 \pm 1,81$ лет). Средний вес составлял $86,5 \pm 1,44$ (от 67 до 102 кг).

Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими факторами, которые могли бы повлиять на интерпретацию результатов проводимого исследования.

Все обследованные были разделены на две группы, которые были сопоставимы по весу, возрасту времени ИК и времени пережатия аорты.

В первой группе больных, вводный наркоз проводился по принципу «болюс» анестезии севофлураном, который подавался в контур наркозного аппарата на спонтанном дыхании по полуоткрытому контуру в дозе 8 об%. Поддержание анестезии осуществлялось с помощью ингаляционной подачи севофлурана по полузакрытому контуру с поддержанием 2-2,5 МАК.

Анестезиологическое обеспечение пациентов второй группы включало в себя внутривенное введение пропофола на вводном наркозе в дозе $1,52 \pm 0,05$ мг/кг, который вводился внутривенно, по 40 мг с промежутком 10-15 сек. Поддержание анестезии осуществлялось с помощью постоянной инфузии пропофола через перфузор в целевой концентрации $2,67 \pm 0,34$ мг/кг/ч.

Аналгезия в обеих группах обеспечивалась внутри-

венным введением фентанила (15-25 мкг/кг на все время оперативного вмешательства).

Адекватность анестезиологической защиты оценивалась по клиническим признакам, показаниям BIS – монитора, мониторинга параметров газообмена и гемодинамики.

Искусственная вентиляция легких проводилась наркозными аппаратами «Dräger» (Германия) с применением полузакрытого контура в режиме нормовентиляции с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 40-70% с поддержанием нормокапнии.

Операции выполнялись в условиях ИК (производительность аппарата искусственного кровообращения составляла $2,2$ л/мин/м²) с использованием искусственной фибрилляции сердца.

Кроме рутинной регистрации показателей клинического состояния пациентов, используемых при подобных операциях, целевое обследование включало определение уровня МВ-КФК.

Анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере с использованием прикладных программ «Excel 2007» и «Statistica 6».

Результаты и обсуждение

Достижение гипнотического эффекта у пациентов I группы сопровождалось снижением значений среднего артериального давления (АДср.) до $58,6 \pm 0,7$ мм рт. ст., что было на $14,2 \pm 1,2\%$ меньше по сравнению с исходными показателями. У пациентов II группы определялось снижение значений АДср. до $49,6 \pm 0,7$ мм рт. ст., что было на $18,8 \pm 1,4\%$ меньше по сравнению с исходным уровнем. Параллельно, в обеих группах, наблюдалось уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на $18,4 \pm 2,2\%$ и $14,6 \pm 1,3\%$ соответственно.

Начало операции сопровождалось идентичным повышением показателей АДср. и ЧСС в обеих группах, которые оставались умеренно сниженными по сравнению с исходными значениями (в среднем на $14,3 \pm 1,2\%$ и $12,6 \pm 2,3\%$ соответственно). Ударный объем сердца был уменьшен в среднем на $16,4 \pm 0,95\%$ – в первой группе, и на $19,2 \pm 1,3\%$ – во второй.

Во время проведения ИК и в раннем постперфузионном периоде, показатели кровообращения у всех обследованных больных соответствовали гемодинамическому профилю оперируемой патологии.

В I группе положительный вербальный контакт был зафиксирован через $16,6 \pm 3,5$ мин. после окончания анестезии и прекращения ингаляции севофлурана. Во II группе пациентов реакция на речевой раздражитель появлялась через $26,4 \pm 2,3$ мин. после прекращения введения гипнотика (пропофола).

Пациенты обеих групп были экстубированы в первые 3 часа после операции. Как в первой, так и во второй группах биохимические показатели газов крови были удовлетворительными, отсутствовал метаболический или дыхательный ацидозы, достоверных отличий

в биохимических показателях газов крови не наблюдалось.

Динамика средних значений МВ – КФК в раннем послеоперационном периоде у обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Согласно значениям, приведенным в таблице 1, через 12 часов после окончания операции наблюдался рост значений МВ-КФК в обеих группах. Однако, во II группе пациентов, показатели данного кардиоспецифического фермента были в среднем на $17,2 \pm 1,5\%$ больше относительно соответствующих значений у пациентов I группы. И если в I группе к 36 часу после операции происходило уменьшение значений МВ-КФК до исходного уровня, то у пациентов II группы этот показатель превышал исходные дооперационные значения на $17,3 \pm 1,8\%$.

Таблица 1

Динамика средних значений МВ – КФК у обследованных пациентов (n = 46).

Этап исследования	Исходное	8–12 ч.	24–28 ч.	36–40 ч.
Группы	Значения МВ-КФК (ммоль/л)			
I группа (n = 20)	$0,4 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,01^1$	$0,46 \pm 0,02^1$	$0,4^1 \pm 0,02$
II группа (n = 26)	$0,39 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01$

Примечание: ¹ – p < 0,05 в сравнении со II группой.

Учитывая, что исследуемые группы не отличались по виду оперируемой патологии, методике хирургической коррекции порока, времени выключения сердца из системного кровотока и виду локальной кардиопротекции, а отличие групп было обусловлено только видом используемого гипнотика, можно говорить о более значимом кардиопротекционном эффекте севофлурана, по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом.

По литературным данным, в развитии кардиопротекторного эффекта севофлурана большая роль принадлежит митохондриальным и сарколеммальным К-АТФ – чувствительным каналам [4]. К тому же, севофлуран является мощным коронарным вазодилататором и оказывает прямое протекционное действие на эндотелий

коронарных сосудов [6]. Сосудорасширяющий эффект, вызываемый данным анестетиком, обусловлен снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция и активацией «эндотелиального расслабляющего фактора», т. е. системы оксид азот-гуанилатциклаза-циклического гуанозинмонофосфата. Снижение сопротивления коронарного русла происходит на уровне артериол, тогда как тонус эпикардиальных артерий практически не меняется [6].

Таким образом, литературные данные и результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что внедрение севофлурана в практику анестезиологического обеспечения кардиохирургических операций, является перспективным и целесообразным и обеспечивает дополнительные условия в сохранении жизнеспособности миокарда.

Выводы

1. Использование севофлурана в качестве компонента общей анестезии обеспечивает более раннее послеоперационное пробуждение пациентов по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом.

2. При анестезии севофлураном определялся более значимый кардиопротекционный эффект по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом, что подтверждается динамикой кардиоспецифических ферментов в раннем послеоперационном периоде.

References

1. Alsaddique AA, Royle AG, Royle CF, et al. Management of diastolic heart failure following cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009;35(2):241-249.
2. Niagara MI, Haider HKh, Jiang S, et al. Pharmacological lypre conditioned skeletal myoblast sare resistant to oxidative stress and promote angiomyogenesis via release of paracrine factor sin the infarcted heart. *Circulation. Research.* 2007;100:545-555.
3. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int. J. Cardiol.* 2005;100(2):179-190.
4. Pagel PS, Hudetz JA. Delayed cardioprotection by inhaled anesthetics. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011;25(6):1125-1140.
5. Pravdic D, Sedlic F, Mio Y, et al. Anesthetic-induced preconditioning delays opening of mitochondrial permeability transition pore via protein kinase C-ε mediated pathway. *Anesthesiology.* 2009;111(2):267-274.
6. Weber NC, Schlack W. Inhalational anaesthetics and cardioprotection. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008;182:187-207.



The influence of interferon therapy on the indices of immune response in patients with parainfluenza

M. Yu. Bessarab

Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University
5, Theater Square, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: masyaks2007@bk.ru. Manuscript received February 13, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

We have studied the results of complex therapy with the usage of laferobion (by 1 million of units during 3 days) in 30 male patients with parainfluenza aged from 19 to 24 whose clinical diagnosis has been confirmed by immunological method in paired sera. We have used interferon- α (ИФН- α) – laferobion that has been taken by means of inhalation compressor nebulizer Boreal made by the Italian company Flaem Nuova. The preparation has been used by 1 million of IU dose procedure during 3 days. The inhalations have been held no sooner than 1-1.5 hours after meals or physical activity; before the procedure a patient has rinsed his/her mouth and throat with boiled water of room temperature. Laferobion has been used as part of complex therapy along with the standard basic treatment. The basic treatment has included such medicines as citramon, ambroxol, sulfacetamide, naphthizin, diazolin, septiphil, bromhexin and rinsing one's throat with warm furazilin solution. The outcomes of the treatment have demonstrated a high clinical efficacy of the therapeutic approach. The dynamics of changes in the number of the immunity responsible cells, immunohematological indices and coefficients, presence of intoxication, elevation of immunoglobulin concentration of the basic classes and the decrease of interferon- α are indicators of the formation of the different forms of immune response, while the increase of the index of immune resistance by 18% confirms the formation of the immune response to paragrippal infection.

Key words: parainfluenza, interferon- α , IgM, IgG, IgA.

Реферат

Изучены результаты комплексной терапии с включением лаферобиона (по 1 млн. единиц в течение 3 дней) у 30 больных парагриппом мужского пола в возрасте от 19 до 24 лет, у которых клинический диагноз подтвержден иммунологическим методом в парных сыворотках. Для лечения парагриппа нами использован интерферон- α (ИФН- α) – лаферобион, который вводили ингаляционно в дозе 1 млн МЕ с помощью компрессорного распылителя «Бореал» фирмы «Flaem Nuova» (Италия) по одному сеансу в день, в течение трех дней. Ингаляции проводили не раньше, чем через 1-1,5 часа после еды или физической нагрузки. Перед процедурой больной полоскал рот и глотку кипяченой водой комнатной температуры. Лаферобион применили в комплексной терапии на фоне стандартного базового лечения. Базовая терапия включала цитрамон, амброксол, альбуцид, нафтизин, диазолин, септифрил, бромгексин и полоскание горла теплым раствором фурациллина. Результаты лечения продемонстрировали высокую клиническую эффективность терапевтической тактики. Динамика изменений количества иммунокомпетентных клеток, иммуногематологических индексов и коэффициентов, наличие интоксикации, повышение концентрации иммуноглобулинов основных классов и уменьшение интерферона- α свидетельствуют о формировании разных форм иммунного ответа, а увеличение индекса иммунной резистентности на 18% подтверждает формирование иммунного ответа на парагриппозную инфекцию.

Ключевые слова: парагрипп, интерферон- α , IgM, IgG, IgA.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют от 60 до 96% всех зарегистрированных инфекционных заболеваний [1, 2, 3]. По данным экспертов ВОЗ в последние годы наблюдается тенденция роста уровня заболеваемости ОРВИ. Основой этого явления, в первую очередь, являются социальные причины, которые связаны с глобальным процессом урбанизации, расширением контактов людей практически в любом регионе земного шара и усилением миграционных процессов [3, 4, 5, 6]. На сегодня не решено большинство принципиальных задач, касающихся борьбы с респираторными инфекциями в научном, методическом и практическом планах. Основные причины этого – полиэтиологичность и разнообразие клинических форм ОРВИ, наличие большого количества серологических вариантов и разновидностей штаммов возбудителей, их частое изменение, неравномерное распространение в разных климатических и географических зонах, а также серотипоспецифичность иммунитета [7]. Почти для всех этих болезней, за исключением гриппа, отсутствуют средства специфиче-

ской профилактики и этиотропного лечения [8]. Практически все эпидемии гриппа и других ОРВИ сопровождаются развитием тяжелых осложнений (пневмония, бронхит, менингит, глухота, менингоэнцефалит, острая сердечно-сосудистая недостаточность) [9].

Цель исследования: оценить концентрацию интерферона- α , иммуноглобулинов основных классов и количество иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных парагриппом.

Материал и методы

Обследовано и пролечено 40 больных парагриппом, которые находились на стационарном лечении в период 2008-2011 гг. в инфекционном отделении базового военного госпиталя г.Черновцы. Все больные были мужского пола в возрасте от 19 до 24 лет. При установлении диагноза принимались во внимание клинико-эпидемиологические данные и результаты методов лабораторных исследований (серологического, иммуноферментного, биохимического, инструментального).

Расшифровку этиологической структуры парагрипп-

па проводили в вирусологической лаборатории областной санитарно-эпидемиологической станции (Черновцы, Украина) с помощью иммуноферментной тест-системы для выявления антител против антигенов вируса парагриппа в крови по методу парных сывороток и мазка из ротоглотки.

Для лечения парагриппа нами использован интерферон- α (ИФН- α) – лаферобион. Подобно естественному лейкоцитарному интерферону, он имеет три основных вида биологической активности: иммуномодулирующую, антивирусную и противоопухолевую. Данный препарат нетоксичен и безвреден при введении через дыхательные пути. Лаферобион вводили ингаляционно в дозе 1 млн МЕ с помощью компрессорного распылителя «Бореал» фирмы «Flaem Nuova» (Италия) по одному сеансу в день в течение трех дней. Ингаляции проводили не раньше, чем через 1-1,5 часа после еды или физической нагрузки. Перед процедурой больной полоскал рот и глотку кипяченой водой комнатной температуры. Лаферобион вводили больным парагриппом в комплексной терапии на фоне стандартного базового лечения. Базовая терапия включала цитрамон, амброксол, альбуцид, нафтизин, дилазолин, септифрил, бромгексин и полоскание горла теплым раствором фурациллина.

Для характеристики иммунологического статуса больных парагриппом, выявления нарушений и установления степени их выраженности в гуморальном звене системы иммунитета методом иммуноферментного анализа изучали следующие показатели: IgM, IgG, IgA, ИФН- α .

Кровь для иммунологических исследований брали из срединной вены локтя методом венепункции натощак в объеме 5 мл в период с 9⁰⁰ до 10⁰⁰ в пробирку для определения показателей гуморального иммунитета. Общий анализ крови выполняли по общепринятой методике с определением процентного соотношения отдельных субпопуляций гранулоцитарных клеток при подсчете их в камере Горяева.

Проведена комплексная терапия с включением лаферобиона у 30 больных парагриппом (основная группа больных) и 10 больных парагриппом (контрольная группа), которые получали базовую терапию.

Статистическую обработку выполняли с помощью специализированной компьютерной программы для статистического анализа PAST (version 1.84, freeware, Oyvind Hammer, D.a.t.harper, 2008) [10].

Результаты и обсуждение

Первым этапом исследования было изучение влияния новой комплексной терапии с включением лаферобиона на клиническое течение парагриппа. Полученные результаты клинического обследования больных парагриппом в процессе лечения средствами комплексной терапии показали высокую клиническую эффективность терапевтической тактики, которая включала лаферобион. Назначение этого препарата уже через 2-3 дня приводило к постепенному снижению температурной кривой

у 22 (большинства) больных (73,33%), прекращению головной боли у 7 (23,33%), уменьшению першения в горле у 15 (50%), исчезновению заложенности носа и гиперемии слизистых оболочек у 18 (60%), исчезновению симптомов конъюнктивита у 12 (40%), фарингита и ларингита у 20 (66,67%). В первые дни лечения прекратилась пальпируемая боль в передних шейных и подчелюстных лимфатических узлах у 13 (43,33%) больных.

Увеличение срока комплексной тактики лечения больных парагриппом показало ее высокую эффективность. Начиная с 4-го дня, все признаки заболевания резко уменьшались. Так, субфебрильная температура тела (37,0-38,0⁰C) была установлена лишь у одного (3,33%) больного из 23 (76,67%), а у 5 (16,67%) больных она снизилась до нормальной. Температура тела в пределах 38,0-39,0⁰C нормализовалась у 2 (6,67%) больных из 6 (15%). Исчезли признаки головной боли у 3 (10%) больных. У отдельных больных исчезли першение в горле (13,33%), заложенность носа (30%), конъюнктивит (16,67%), фарингит и ларингит (33,33%), гиперемия слизистых оболочек (26,67%), кашель (23,33%) и круп (10%). Все больные чувствовали существенное облегчение, большинство считали себя практически здоровыми.

Традиционное лечение длилось от 7 до 10 суток в зависимости от самочувствия, после чего все больные (30) были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Такое течение парагриппа с применением лаферобиона, на наш взгляд, зависит от его позитивного влияния на факторы неспецифической и специфической иммунной противовирусной защиты. Противовирусный эффект лаферобиона связан с предупреждением инфицирования новых клеток (эпителиоцитов ротоглотки, конъюнктивы), а также способностью увеличивать концентрацию иммуноглобулинов в крови и усиливать клеточный иммунный ответ для пораженных вирусом клеток. Направленное действие препарата лаферобион на возбудителя (вирус парагриппа II типа) и на отдельные звенья иммунитета повышает эффективность лечения им при использовании предложенного комплекса средств.

Результаты влияния комплексной терапии парагриппа с включением лаферобиона на концентрацию ИФН- α и иммуноглобулинов основных классов приведены в таблице 1.

Проведенные клинико-иммунологические исследования у больных парагриппом, которым было назначено комплексное лечение с включением лаферобиона, показали, что концентрация ИФН- α существенно ($p < 0,05$) выросла (в 2,3 раза), а также выросла концентрация IgM (на 59,3%). Последнее является свидетельством того, что лаферобион способствует улучшению формирования первичного гуморального иммунного ответа на парагриппозную инфекцию. При этом формируется тенденция относительного роста иммуноглобулинов основ-

Таблица 1

Концентрация интерферона-альфа и иммуноглобулинов основных классов периферической крови у больных парагриппом при комплексном лечении с включением лаферобиона

Гуморальный фактор	Единица измерения	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 30)	p
Интерферон-альфа	пг/мл	3,79 ± 0,84	8,82 ± 1,17	< 0,05
IgM	мг/мл	3,64 ± 0,48	5,80 ± 0,42	< 0,05
IgG	мг/мл	43,39 ± 5,40	46,18 ± 3,58	> 0,05
IgA	мг/мл	6,79 ± 1,18	8,69 ± 0,53	> 0,05

ных классов: IgG – на 6,4%, IgA – на 28,0%. Более интенсивный рост IgA является доказательством того, что патологический процесс при парагриппе локализуется на слизистых оболочках, и что лечение этим методом эффективно. Следовательно, использование предложенного нами комплексного лечения парагриппа, которое включает базовую терапию и лаферобион способствует существенному росту концентрации ИФН-α и IgM, а также росту IgA и IgG.

Результаты влияния комплексного метода лечения больных парагриппом на абсолютное и относительное количество иммунокомпетентных клеток в периферичес-

кой крови на иммуногематологические индексы и коэффициенты приведены в таблице 2. Полученные результаты иммунных лабораторных исследований для установления абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных парагриппом после проведенного комплексного лечения с использованием лаферобиона показали высокую эффективность данной терапевтической тактики. При этом, кроме роста концентрации ИФН-α и IgM, снижается активность воспалительного процесса, что свидетельствует о нормализации относительного количества нейтрофильных лейкоцитов – количество палочкоядер-

Таблица 2

Абсолютное и относительное количество иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных парагриппом при комплексном лечении с использованием лаферобиона

Имунокомпетентные клетки	Единица измерения	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 30)	p
Эритроциты	$\times 10^9/\text{л}$	4,95 ± 0,12	4,95 ± 0,06	> 0,05
Гемоглобин	г/л	139,29 ± 2,45	138,87 ± 1,64	> 0,05
Тромбоциты	$\times 10^9/\text{л}$	404,12 ± 26,83	430,83 ± 6,53	> 0,05
Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	7,24 ± 0,56	6,20 ± 0,21	> 0,05
Нейтрофилы	%	67,41 ± 1,09	60,48 ± 0,30	< 0,01
– палочкоядерные	%	6,90 ± 0,94	3,64 ± 0,38	< 0,05
– сегментоядерные	%	60,42 ± 1,23	56,84 ± 0,21	< 0,05
Эозинофилы	%	1,05 ± 0,29	1,00 ± 0,09	> 0,05
Лимфоциты	%	26,60 ± 2,08	33,61 ± 1,89	< 0,05
Моноциты	%	5,03 ± 0,45	5,04 ± 0,44	> 0,05
СОЭ	мм/год	7,79 ± 2,01	5,87 ± 0,64	> 0,05
Лейкоцитарный индекс	у.о.	1,15 ± 0,09	0,83 ± 0,07	< 0,05
Нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент	у.о.	2,53 ± 0,04	1,80 ± 0,05	< 0,001
Индекс сдвига лейкоцитов	у.о.	2,20 ± 0,04	1,59 ± 0,03	< 0,001
Индекс нейтрофильного сдвига	у.о.	0,12 ± 0,02	0,06 ± 0,01	< 0,05
Лимфоцитарный индекс интоксикации	у.о.	2,00 ± 0,03	1,87 ± 0,04	< 0,05
Индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу	у.о.	1,04 ± 0,03	0,83 ± 0,05	< 0,05
Индекс неспецифической резистентности	у.о.	4,40 ± 0,05	5,91 ± 0,07	< 0,001
Индекс иммунной резистентности	у.о.	5,50 ± 0,07	6,87 ± 0,09	< 0,001
Индекс аллергизации	у.о.	0,68 ± 0,04	0,82 ± 0,07	> 0,05

ных нейтрофильных лейкоцитов снижается на 89,6%. У больных парагриппом после завершения комплексной терапии с использованием лаферобиона наступает нормализация всех показателей абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток: абсолютное количество тромбоцитов повышается на 6,6%, лимфоцитов – на 7,8%, относительное количество лимфоцитов – на 26,4%. При этом абсолютное количество лейкоцитов уменьшается – на 16,8%, моноцитов – на 16,1% и относительное количество нейтрофильных лейкоцитов – на 11,5%.

Более информативными показателями эффективности комплексного лечения больных парагриппом с использованием лаферобиона оказались иммунологические индексы и коэффициенты. Полученные нами иммунологические индексы и коэффициенты свидетельствуют о существенном улучшении механизмов неспецифической и специфической иммунной противоинфекционной защиты.

У больных парагриппом после комплексного лечения лейкоцитарный индекс снижается на 38,6% и становится приближенным к показателю практически здоровых людей, нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент снижается на 40,6%, индекс сдвига лейкоцитов – на 38,4%, индекс нейтрофильного сдвига – в 2 раза. Отмеченные изменения абсолютного и, что важно, относительного количества иммунокомпетентных клеток свидетельствуют о снижении интоксикации организма от средней до легкой степени. Позитивная динамика изменений абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток после комплексного лечения больных парагриппом с использованием лаферобиона способствует повышению неспецифической противоинфекционной защиты на 34,3%, а специфической иммунной резистентности – на 24,9%. При этом, в отличие от стандартного лечения, не наступает алергизация организма в процессе комплексной терапии.

Таким образом, комплексное лечение больных парагриппом с использованием лаферобиона (рекомбинантного интерферона) улучшает или нормализует концентрацию эндогенного ИФН- α , приводит к росту концентрации IgM, которая свидетельствует об эффективном формировании первичного гуморального иммунного ответа, нормализации относительного количества лимфоцитов. При этом существенно улучшается неспецифическая и специфическая иммунная резистентность и снижается интоксикация организма больных. Вышеназванные факты позволяют рекомендовать предложенный метод лечения пациентов для внедрения в практику.

Выводы

1. У больных парагриппом в начале развития заболевания формируются различные нарушения абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток, иммунологических индексов и коэффициентов, и отмечается интоксикация.

2. Комплексное лечение больных парагриппом с включением лаферобиона (рекомбинантного интерферона) улучшает или нормализует концентрацию эндогенного ИФН- α , приводит к росту концентрации IgM, что свидетельствует об эффективном формировании первичного гуморального иммунного ответа и нормализации относительного количества лимфоцитов. Данное лечение существенно улучшает неспецифическую и специфическую иммунную резистентность и снижает интоксикацию организма больных.

References

1. Andreykyn MA, Malyi VP, Kovalchuk LYa, et al. Gostri respiratorni virusni infektsii [Acute respiratory viral infections]. Ternopil: TDMU, 2011;304.
2. Vasilyeva NA, Dementieva LYa, Yosik YaI. Analiz informativnosti laboratornoy diagnostiki khripu ta inshykh HRVI [Analysis of the information value of the laboratory diagnostics of flu and other ARVI]. *Infektsiyni khvoroby. [Infectious diseases]*. 2011;4:14-16.
3. Khromashevskaya LL. Metabolichna intoksikatsiya u patokhenezi ta diakhnostitsi patolokhichnykh protsesiv [Metabolic intoxication in pathogeny and in diagnostics of pathological processes]. *Laboratorna diakhnostika. [Laboratory diagnostics]*. 2006;1:3-6.
4. Sielkova YeP, Yershov FI. Epidemiologicheskaya effektivnost tsikloferona v period povyshennoy respiratornoy zaboлеваemosti [Epidemiological efficiency of cycloferon in the period of enhanced respiratory morbidity]. *Vrach. [A doctor]*. 2003;11:56-57.
5. Lvov NI. Sravnitel'naya kharakteristika sostoyaniya kletochnogo imuniteta pri grippe A i grippe B [Comparative description of the state of cellular immunity with flu A and flu B]. *Med. immunologiya. [Med. immunology]*. 2003;5(3-4):304-305.
6. Freidlin IS. Regulyatornye T-kletki: proiskhozhenie i funktsiya [Regulatory T-cells: origin and function]. *Med. immunologiya [Med. immunology]*. 2005;7(4):347-354.
7. Frolov AF, Frolov VM. Effektivnist kombinatsii amizonu ta khlutarkhinu pri provedeni ekstremnoi khimioprofilaktiki khripu v period zakhrozy vynyknennia epidemii [Efficiency of the combination of amizon and glutargin during the leadthrough of urgent chemical prophylaxis of flu in the period of threat of epidemic emergence]. *Virusny khvoroby. Toksoplazmoz. Khlamidioz: mater. nauk.-prakt. konf. i plenumu Asotsiatsii infektsionistiv Ukrainy (5-6 travnia 2004 r.)*. [Viral diseases. Toxoplasmosis. Chlamydiosis: the materials of scientific practical conference and plenum of the Association of infectionists of Ukraine (5-6 may 2004)]. Ternopil: Ukrmedknika [Ternopil: Ukrmedbook], 2004;219-221.
8. Myronenko AP, Khmel'nitska HS, Komokhorov OV, et al. Effektivnist vaksinoprofilaktiki khripu sered osib khripuy ryzyku [Efficiency of vaccine prophylaxis of flu among the persons of group of epidemic risk]. *Suchasni infektsii [Modern infections]*. 2002;2:125-128.
9. Moskaliuk VD. Laferon u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khrip A [Laferon in the complex treatment of patients with flu A]. *Infektsiyni khvoroby. [Infectious diseases]*. 2004;1:32-34.
10. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Palaeontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001;4(1):1-9.

The estimation of the indices of the inflammatory and immune response in children with juvenile rheumatoid arthritis

V. M. Dudnik, *I. V. Vyzhga

Department of Pediatrics, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

Corresponding author: yulia tokarchuk@yahoo.com. Manuscript received January 04, 2013; accepted April 18, 2013

Abstract

The increase of the frequency of inflammatory and degenerative injuries of joints, especially juvenile rheumatoid arthritis (JRA) as the most common rheumatic disease in children is observed all over the world. The main directions of the problem study are the detailing of the clinical peculiarities in the course of the disease and the improvement of the diagnostics and treatment. The aim of the study is to check inflammatory and immune responses in children with JRA. During the study we have examined 149 children with JRA aged 12 ± 2.4 using general clinical, biochemical and immune-enzyme methods. The control group has included 30 healthy children of the same age. The analysis of the data has been made according to the requirements for the medical and biological research. So, we have come to the conclusion that the most common is a joint form of the disease by the type of monoarthritis with such main clinical signs as intoxication syndrome and joint damage. We have also defined that during the course of JRA are shown the enlarged indices of inflammatory cytokines, C-reactive protein level and antibodies to modified citrullinated vimentin, the meaning of which being more than 20 U/ml is important for the diagnostics of the disease.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, inflammation, immune response, children.

Реферат

Во всем мире наблюдается рост частоты воспалительных и дегенеративных поражений суставов, в том числе и ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), как наиболее распространенного ревматологического заболевания детского возраста. Приоритетными направлениями научных исследований проблемы являются детализация клинических особенностей течения заболевания и усовершенствование диагностики и лечения. Цель исследования – изучение особенностей воспалительного и иммунного ответов у детей с ЮРА. С применением общеклинических, биохимических, иммуноферментных методов комплексно обследовано 149 детей с ЮРА, средний возраст которых составил $12 \pm 2,4$ лет. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых детей такого же возраста. Анализ результатов проводился согласно требованиям к обработке данных медико-биологических исследований. Исследование показало, что наиболее часто встречается суставная форма заболевания по типу моноартрита, а клиническими ведущими показателями являются поражение сустава и интоксикационный синдром. Установлено, что ЮРА сопровождается повышенным содержанием провоспалительных цитокинов, повышенным уровнем С-реактивного пептида, а также антител к модифицированному цитруллинированному виментину, значение которого свыше 20 Ед/мл является значимым для диагностики заболевания.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, воспаление, иммунологический ответ, дети.

Актуальность

Ювенильные артриты представляют собой гетерогенную группу заболеваний, дифференциальная диагностика которых осложняется за счет отсутствия четких критериев и особенностей клинических проявлений с отсроченной манифестацией [1]. Ювенильные артриты – обобщающее понятие, которое объединяет разнородную группу хронических заболеваний суставов с разной этиологией и патогенезом [1, 2]. Решение вопроса о нозологической принадлежности артрита, поиск новых диагностических критериев, уточнение клинко-лабораторного течения заболевания – актуальные задачи современной ревматологии [2].

За последнее десятилетие достигнут существенный успех в изучении отдельных звеньев патогенеза системных заболеваний соединительной ткани, в том числе и ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), как наиболее распространенного среди ювенильных артритов [2, 3]. ЮРА (класс XIII, M 08.0) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, которое проявляется до 16-летнего возраста преимущественным поражением суставов в виде эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита с по-

следующей деформацией суставов и возможным вовлечением в патологический процесс других органов и систем. Согласно статистическим данным в Украине насчитывается более трех тысяч детей с ЮРА (0,4 на 1000 детского населения), заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 случаев на 10000 детского населения в возрасте до 16 лет [3, 4, 5].

Последние исследования продемонстрировали важную роль отдельных иммунокомпетентных клеток и цитокинов в развитии изменений в суставах при ЮРА. Существенная роль в развитии и последующем поддержании патологического процесса в суставах, внутренних органах и коже у пациентов с ЮРА принадлежит иммунологическим нарушениям [4, 5]. В основе развития иммунологической реакции лежит нарушение регуляции эфферентных цепей иммунитета с последующим развитием иммунопатологических реакций, где гуморальным звеньям отведена главная роль [6]. Заслуживает внимания иммуногенность цитруллинированных α - и β -цепей фибрина в синовиальной ткани, цитруллинированный белок виментин, а также пептиды в составе коллагена I и II типа, которые рассматриваются в контексте основных иммунологических маркеров про-

цесса [7, 8]. Именно определение антител к цитруллинированным пептидам, особенно последних – третьего и четвертого поколения – часто оказывается предиктором неблагоприятного течения заболевания [9]. Важным в патогенезе ЮРА является и взаимодействие на молекулярном уровне между иммунocyтaми, связанными с ними цитокинами, и клетками мезенхимального матрикса (макрофагами и фибробластами) [10, 11]. К диагностическим лабораторным показателям, клиническое значение которых является предметом наиболее интенсивных исследований в детской кардиоревматологии, относят белки острой фазы воспаления, провоспалительные цитокины, а также аутоантитела разных классов. Особенно значимым является дисбаланс между содержанием про- и противовоспалительных цитокинов преобладанием первых над вторыми [9, 11]. Детальное изучение особенностей патогенеза заболевания совместно с клинической манифестацией разрешит улучшить диагностику и усовершенствовать подходы к лечению ЮРА [14].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования является комплексная оценка воспалительного и иммунологического ответа у детей с ЮРА.

Материал и методы

Нами комплексно обследовано 149 детей с ЮРА, которые находились на диспансерном учете и лечении в Винницкой, Житомирской и Хмельницкой областных детских больницах. На момент обследования все дети имели клинические и лабораторные признаки обострения заболевания. Возраст детей составлял от 2 до 17 ($12 \pm 2,4$) лет. В контрольную группу включили 30 практически здоровых детей того же возраста.

Мы учитывали оценку жалоб ребенка и результаты объективного обследования, определение активности воспалительного процесса и степени дегенеративно-деструктивных изменений во время осмотра. Общее состояние пациента оценивали с использованием визуальных аналоговых шкал. Оценка суставного синдрома проводили с использованием индекса Ричи, который определяет число болезненных суставов и степень их болезненности. Лабораторно-инструментальные исследования заключались в проведении общеклинических тестов в соответствии со стандартными методиками. Иммунологический компонент исследования устанавливался путем определения содержания общего IgG в сыворотке крови и циркулирующих иммунных комплексах с помощью тест-систем «Микроанализ» АО «НПО СИНТЕКО», Россия. Содержание показателей активности воспалительного процесса – провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) – определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест», Россия. Содержание антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-МЦВ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом ELISA с помощью

ридера SunRise с использованием тест-системы фирмы «ТЕСОН», Австрия. На основании полученных результатов, а именно СОЭ и содержания С-реактивного протеина, была рассчитана активность заболевания (DAS) с использованием стандартизированных формул АРА.

Полученные результаты проанализированы в соответствии с рекомендациями по статистической обработке данных медико-биологических исследований с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Для каждой группы показателей определяли среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ), среднюю погрешность (m). Достоверность разницы между средними значениями оценивали по таблице критериев Стьюдента для непараметрических показателей. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У большинства детей 137 (88,6%) течение ЮРА сопровождалось суставной формой поражения, в то же время, суставно-висцеральная форма была диагностирована только у 17 (11,4%). Течение суставно-висцеральной формы ЮРА характеризовалось ограниченными висцеридами с поражением сердечно-сосудистой системы в 9 (52,9%), ревматоидным васкулитом – 4 (23,5%), пульмонитом – 3 (17,6%) и нефритом с развитием хронической почечной недостаточности в 1 (6%) случаях. Суставной синдром по типу моноартрита отмечался у 63 (42,3%), олигоартритический вариант у 54 (36,2%) пациентов, а у 32 (21,5%) детей течение ЮРА сопровождалось полиартритом. Среднее количество пораженных суставов у одного ребенка составило $2,1 \pm 0,3$.

Клинически суставной синдром проявлялся чувством артралгий, отеком периартикулярных тканей и утренней скованностью длительностью до 1 часа у 90,6% обследованных детей. Болевой синдром в виде полиартралгии, миалгии, осалгии отмечался у всех детей с ЮРА. Вместе с тем, болевой синдром носил как постоянный, так и периодический характер, усиливался во время пальпации, активных или пассивных движений ребенка. Оценка болевого синдрома проводилась с использованием индекса Ричи, который составил $2,11 \pm 0,28$. Исследование показало, что наиболее часто в патологический процесс вовлекаются коленные суставы – 40,9%, голеностопные – 19,7%, лучезапястные – 17,4%. Реже у обследованных детей были поражены локтевые суставы – 8,1%, дистальные фаланговые суставы – 4,5%, а также тазобедренные суставы – 3,4%. У 1 пациента (0,7%) отмечалось поражение шейного отдела позвоночника, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Одновременно с суставным синдромом у 13 детей (8,7%) определялась выраженная мышечная атрофия, преимущественно проксимально от пораженного сустава. У 18,1% детей особенностью течения заболевания было развитие тендосиновиитов и бурситов локтевых и коленных суставов. Кроме суставного синдрома у 68 (45,6%) пациентов ЮРА проявлялся также интокси-

кационным синдром разной степени тяжести, сопровождающийся ощущениями общего недомогания, эмоциональной лабильностью, головными болями, снижением аппетита, ухудшением сна.

На активность воспалительного процесса у детей с ЮРА указывал анализ лабораторных показателей, а именно, присутствие лейкоцитоза, повышение СОЭ и содержание СРП. По результатам исследования у 12 (8%) обследованных детей был отмечен лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево. Показатель СОЭ варьировал в пределах от 3 до 64 мм/час, его повышение отмечалось у большинства обследованных детей (57,7%). В пользу сохранения активности воспалительного процесса у детей с ЮРА свидетельствовало также повышение содержания СРП в сыворотке крови ($7,85 \pm 1,3$), которое определялось в 83 (63%) случаев. На основании вышеприведенных результатов нами проанализирована активность заболевания (DAS) по формуле с использованием СОЭ и содержанием СРП – как более модернизированного варианта. Таким образом, DAS с использованием СОЭ составил $2,71 \pm 0,11$, что свидетельствует об умеренной активности заболевания обследованных детей. В то же время, DAS с использованием СРП оказался немного ниже, чем показатель DAS-СОЭ и составил $2,6 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Следует обратить внимание, что по результатам детального сравнения клинико-лабораторных показателей заболевания, DAS-СРП оказался более чувствительным и с большей точностью отображал активность процесса в каждом конкретном случае заболевания ЮРА (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности воспалительного ответа у детей с ЮРА

Показатель	Основная группа дети с ЮРА (n = 149)	Контрольная группа – практически здоровые дети (n = 30)
С-реактивный пептид, г/л	$7,85 \pm 1,3^*$	$0,14 \pm 0,05$
Интерлейкин-1 β , пг/л	$7,08 \pm 0,23^*$	$0,86 \pm 0,12$
Интерлейкин-6, пг/л	$5,7 \pm 0,14^*$	$0,38 \pm 0,06$

* $p < 0,05$

Анализ показателей содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей с ЮРА продемонстрировал, что у 97 (65%) детей отмечалось повы-

шение содержания интерлейкина-1 β и интерлейкина-6. Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови было повышено у 71 (54%) детей основной группы, а ИЛ-6 у 36% обследованных пациентов.

Проведенный анализ иммунологических показателей у детей с ЮРА указал на гиперпродукцию сывороточных иммуноглобулинов, в частности IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Мы определили, что у 67 (45%) детей с ЮРА показатель содержания IgG превышал референтные значения контрольной группы практически здоровых детей. Повышение содержания ЦИК было отмечено у 106 (71,1%) обследованных детей. Полученные результаты исследования подтверждают роль иммуновоспалительного ответа в качестве одного из основных патогенетических звеньев заболевания.

В качестве маркера иммунологического происхождения заболевания нами изучено содержание антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-МЦВ). Именно анти-МЦВ – цитруллинированный пептид последнего поколения, который обладает наивысшей специфичностью и чувствительностью из всех белков этого класса, и рассматривается в качестве раннего диагностического маркера заболевания, поскольку появляется до клинической манифестации и может влиять на его прогноз. Наше исследование продемонстрировало превышение содержания анти-МЦВ у 87 (58,3%) детей исследуемой группы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели иммунологического ответа у детей с ЮРА

Показатели	Основная группа – дети с ЮРА (n = 149)	Контрольная группа – практически здоровые дети (n = 30)
IgG, г/л	$14,4 \pm 0,7^*$	$3,7 \pm 0,16$
ЦИК, опт. ед.	$103,5 \pm 2,4^*$	$12,1 \pm 0,9$
Анти-МЦВ, Ед/мл	$26,9 \pm 0,06^*$	$0,57 \pm 0,06$

* $p < 0,05$

Проведенный анализ лабораторных маркеров иммунологического и воспалительного ответа у детей с ЮРА указал, что в отличие от показателей активности воспалительного процесса, содержание анти-МЦВ не зависит от длительности заболевания.

Проведенный корреляционный анализ показателей иммунологического (анти-МЦВ) и воспалитель-

Таблица 3

Оценка показателей воспалительного и иммунологического ответа в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Количество детей, n (%)	Анти-МЦВ, Ед/мл	СРП, мг/л	ИЛ – 1 β , пг/мл	ИЛ – 6, пг/мл
До 6-ти месяцев	11 (16,7%)	$24 \pm 0,16$	$13 \pm 0,7$	$8,7 \pm 0,09$	$7,9 \pm 0,03$
От 6 до 12 месяцев	19 (28,8%)	$24,34 \pm 0,1$	$7,7 \pm 0,34$	$11,1 \pm 0,16$	$3,55 \pm 0,04$
От 12 до 24 месяцев	36 (54,5%)	$23,7 \pm 0,08$	$7,9 \pm 0,28$	$9,54 \pm 0,14$	$5,8 \pm 0,06$

ного ответов (СРП, ИЛ-1 β и ИЛ-6) у детей с ЮРА продемонстрировал наличие средней силы прямой связи между указанными показателями ($r = 0,5-0,72$ при $p < 0,05$) (табл. 3).

Выводы

1. У детей с ЮРА наиболее часто встречается суставная форма поражения (88,6%), по типу моноартрита (42,3%), с формированием выраженного суставного (90,6%), а также интоксикационного (45,6%) синдромов.

2. Изменения в системе воспалительного и иммунологического ответа проявляются повышением содержания сывороточных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β ($7,08 \pm 0,23$ пг/л), ИЛ-6 ($5,7 \pm 0,14$ пг/л), СРП ($7,85 \pm 1,3$ г/л), анти-МЦВ ($26,9 \pm 0,06$ Ед/мл), которые находятся в прямой корреляционной связи ($r_{xy} = +0,5-0,72$, $p < 0,05$).

3. Комплексная оценка воспалительного и иммунологического ответа, в частности определения уровня анти-МЦВ при его значениях > 20 Ед/мл, позволяет значительно ускорить и усовершенствовать диагностику ЮРА.

References

- Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2008;31:315-324.
- Mange H, Kenzian H, Siegfried G, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;38:211-220.
- Demidova NV, Guseva IA, Karateev DE. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita [Clinical and immunological aspects of the early rheumatoid arthritis]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]*. 2010;5:71-75.
- Berezhnyi VV, Marushko TV, Marushko YuV. Klinichna revmatologia dutyachogo viky [Clinical rheumatology of the children's age]. 2009;192.
- Marushko TV, Berezhnyi VV, Gavrylenko TI. Rol pro- i protizapalnikh zitokiniv y rozvitky zapalnogo procesy pry yuvenilnomye revmatoidnomye artriti [The role of the inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of the juvenile rheumatoid arthritis]. *Ukrainskiy revmatologichnyi zhurnal [Ukrainian rheumatology journal]*. 2006;1:33-36.
- Omelchenko LI, Oshlanska OA, Zinenko LO. Viyavlennya aytoantitil do cyklichnogo citrylinovanogo peptidy pri syglobovomy syndromi y ditei [Identification of auto antibodies to cyclic citrullinated peptide with articular syndrome in children]. *Sovremennaya pediatriya [Modern pediatric]*. 2009;4:68-72.
- Brunner J, Sitzmann FC. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical Experimental Rheumatology.* 2006;24:449-451.
- Agrawal Sumeet, Ramnath Misra, Amita Aggarwal. Auto antibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clinical Rheumatology.* 2007;26:201-204.
- Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean Journal Pediatrics.* 2010;11:921-930.
- Isenock M, Grosel JM. Juvenile idiopathic arthritis: can you recognize this complex diagnosis? *JAAPA.* 2011;1:22-27.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Annals Rheumatic Diseases.* 2012;9:1437-1439.
- Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, et al. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmune Review.* 2011;8:482-489.
- Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): Correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial). *Join Bone Spine.* 2012;5:341-345.
- Rosendahl Karen. Juvenile idiopathic arthritis-recent advances. *Pediatric Radiology.* 2011;41:110-112.

The dependence of antihypoxic activity on the chemical structure in a series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl)-8-piperazine ammonium salts

*V. I. Kornienko¹, B. A. Samura², N. I. Romanenko³

¹Department of Pharmacology and Toxicology, State Academy of Animal Health, Kharkiv, Ukraine

²Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

³Department of Biological Chemistry, State Medical University, Zaporozhie, Ukraine

*Corresponding author: kornienko-valentina1966@mail.ru. Manuscript received February 05, 2013; accepted April 18, 2013

Abstract

The comparative investigation of the dependence of antihypoxic activity on chemical structure in a series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl)-8-piperazine ammonium salts has been conducted on the model of acute atmospheric hypoxia with hypercapnia in tests on white Wistar line rats. It has been found that among the tested compounds aminoacetic ammonium salt showed the lowest antihypoxic activity, and the highest one was shown by N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl)-8-piperazine succinate that increased the life time of rats by 79,9% in the conditions of acute atmospheric hypoxia and exceeded by 9,2% the activity of the reference drug of mexidol. The series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl)-8-piperazine ammonium salts are the promising group of organic compounds for the further synthesis and pharmacological screening for the purpose of using them as effective antihypoxic drugs.

Key words: N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl)-8-piperazine succinate, antihypoxic activity.

Реферат

Сравнительное исследование зависимости антигипоксической активности от химической структуры в ряду аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния проведено на модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в опытах на белых крысах линии Вистар. Обнаружено, что среди исследованных соединений наименьшую антигипоксическую активность проявила аминоацетатная аммониевая соль, а наибольшую – сукцинат N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния, который увеличивал продолжительность жизни крыс на 79,9% в условиях острой нормобарической гипоксии и превышал активность препарата сравнения мексидола на 9,2%. Аммониевые соли, в ряду производных N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния, являются перспективной группой органических соединений для последующего синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных антигипоксических препаратов.

Ключевые слова: сукцинат N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния, антигипоксическая активность.

Введение

Проблема коррекции гипоксических состояний определяет основные направления рационального лечения различных заболеваний человека. Гипоксию характеризуют как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [1].

Причины нарушения продукции энергии в гипоксической клетке зависят от расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислороднотранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции. Снижение поступления кислорода в митохондрии приводит к угнетению митохондриального окисления и подавлению активности дегидрогеназ цикла Кребса [2, 3, 4].

Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ – универсального источника энергии в клетке [5-7].

Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Гипоксия приводит к нарушению функций биологических мембран, затрагивающих липидный биослой и мембранные ферменты. Повреждаются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Распад фосфолипидов и ингибирование синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот и усилению их перекисного окисления [1].

Для коррекции гипоксических состояний применяют антигипоксанты, которые улучшают утилизацию кислорода, снижают потребность в кислороде органов и тканей, повышают устойчивость к гипоксии. Антиоксиданты блокируют активацию свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов [8, 9].

Наряду с терапевтическими эффектами антигипоксанты могут вызывать диспептические явления: тошноту, рвоту, боль в животе, головную боль, бессонницу, ощущение сердцебиения, аллергические реакции, кожную сыпь [10]. В связи с этим поиск новых антигипоксантов является рациональным. Наше внимание привлекли впервые синтезированные производные ксантина [11].

Прогноз биологической активности производных N-(3-метил-7-ацетил-метилксантинил-8-) пиперазиния с помощью компьютерной программы PASS показал, что

производные ксантина являются перспективным классом соединений с антиоксидантным, антигипоксическим, противоишемическим действием.

Целью исследований является изучение антигипоксической активности синтезированных производных N-(3-метил-7-ацетил-метилксантинил-8-) пиперазиния.

Материал и методы

Объектом исследования являются 14 аммониевых солей в ряду производных N-(3-метил-7-ацетил-метилксантинил)-8-пиперазиния (табл. 1). Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов: элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрофотометрических исследований. Чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Исследование антигипоксической активности синтезированных веществ проведено на модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в опытах на белых крысах линии Вистар. Для проведения исследований отбирали самцов с массой тела 180-200 г. Опытным крысам с помощью металлического зонда, внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Через 30 минут крыс помещали в изолированные камеры объемом 3000 мл и измеряли время до наступления агонального состояния животных [12]. В качестве препарата сравнения использовали антигипоксант мексидол [13], который вводили перорально в дозе 5 мг/кг в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество 3-5% тонкодисперсной водной суспензии с твином-80.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях вивария. Содержались на стандартном рационе в условиях свободного доступа к воде и пище в соответствии с положениями и требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» [14]. Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения версии Microsoft Office Excel 2003. Достоверность различий меж-

Таблица 1

Антигипоксическая активность аммониевых солей (N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-) пиперазиния у крыс (n = 5)

Соединение №	Шифр	Доза, мг/кг	Продолжительность нахождения крыс в закрытой камере, мин	
			M ± m	Доверительный интервал при p = 0,05
1	γ-7992	19,0	34,2 ± 0,24	33,5÷34,9
2	γ-7993	16,5	44,8 ± 0,51	43,4÷46,2
3	γ-7994	40,8	31,8 ± 0,46	30,5÷33,1
4	γ-7995	17,5	28,0 ± 0,35	27,0÷29,0
5	γ-7996	33,5	33,2 ± 0,30	32,4÷34,0
6	γ-7997	40,5	30,4 ± 0,56	28,9÷31,9
7	γ-7998	21,0	20,6 ± 0,45	19,4÷21,8
8	γ-7999	36,0	26,0 ± 0,53	24,6÷27,4
9	γ-8335	38,0	37,0 ± 0,44	35,8÷38,2
10	γ-8336	42,5	29,3 ± 0,27	28,6÷30,0
11	γ-8337	45,5	35,2 ± 0,32	34,3÷36,1
12	γ-8338	24,0	32,0 ± 0,56	30,5÷33,5
13	γ-8339	19,0	22,4 ± 0,37	21,4÷23,4
14	γ-8343	29,5	27,0 ± 0,42	25,9÷28,1
Мексидол		5,0	42,5 ± 0,74	38,5÷42,5
Контроль		–	24,9 ± 0,72	22,8÷26,9

ду экспериментальными группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента [12, 15].

Результаты и их обсуждение

Проведено сравнительное исследование антигипоксической активности аммониевых солей в ряду производных N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния (соединения 1-14). Установлено (табл. 1), что в контрольной группе продолжительность жизни крыс составила $24,9 \pm 0,72$ мин, а сукцинат N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния (соед. 2) в дозе 16,5 мг/кг увеличивал продолжительность жизни крыс на 79,9% в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Соединение 2 превышало действие эталонного препарата мексидола на 9,2%.

По убыванию антигипоксической активности аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния можно расположить в следующей последовательности: сукцинатная (соед. 2), оротатная (соед. 9), 4-аминобу-таноатная (соед. 11), оксалатная (соед. 1), цитратная (соед. 5), салицилатная (соед. 12), L-аспаргатная (соед. 3), аминоацетатная (соед. 6). Продолжительность жизни крыс в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией уменьшалась с 44,8 (79,9%) до 30,4 минут (22,1%) ($p < 0,05$).

Менее выраженное антигипоксическое действие проявили следующие аммонийные соли: бензоатная (соед. 10), L-глутаматная (соед. 4), 2-амино-3-гидрокси-

пропионатная (соед. 14), β-аминопропионатная (соед. 8), введение которых уменьшало продолжительность жизни крыс с 29,3 до 26 минут (табл. 1).

Замена перечисленных выше аммонийных солей – производных N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния на L-α-аминопропионатную (соед. 7) и никотинатную (соед. 13) приводит к утрате антигипоксической активности.

На основании полученных результатов можно предположить, что сукцинатная аммониевая соль N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния способна регулировать энергетические потоки в дыхательной цепи митохондрий и достигать значительного уменьшения расходов АТФ при одновременном увеличении скорости ее окисления, что способствует улучшению функции клеток и увеличению продолжительности жизни крыс [3].

Выводы

1. Сукцинат N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния в дозе 16,5 мг/кг увеличивал продолжительность жизни крыс на 79,9%, в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

2. Аммониевые соли в ряду производных N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-пиперазиния являются перспективной группой органических соединений для последующего синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных антигипоксических препаратов.

References

1. Koptsov SV, Vakhrushev AE, Pavlov YuV. Sovremennyye aspekty anti-gipoksantov v meditsine kriticheskikh sostoyaniy [Modern aspects of the application of antihypoxants in the medicine of critical conditions]. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2002;2:54-56.
2. Kostuchenko AL, Semigolovskiy NYu. Sovremennyye realnosti klinicheskogo primeneniya antigipoksantov [Modern realities of clinical application of antihypoxants]. *FARMindeks: Praktik*. 2002;3:102-122.
3. Smirnov AV, Krivoruchka BI. Antigipoksanty v neotlozhnoy meditsine [Antihypoxants in urgent medicine]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1998;2:50-57.
4. Khazanov VA, Kiseliyova AA, Vasiliev KY, et al. Cardioprotective effects of trimetazidine and a combination of succinic and malic acids in acute myocardial ischemia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008;146(2):218-222.
5. Okovityy SV, Smirnov AV. Antigipoksanty [Antihypoxants]. *Ekspertimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001;64(3):76-80.
6. Khayat R, Patt B, Hayes D. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev*. 2009;14(3):143-153.
7. Ucar ZZ, Taymaz Z, Erbaycu AE, et al. Nocturnal hypoxia and arterial lactate levels in sleep-related breathing disorders. *South. Med. J.* 2009;102(7):693-700.
8. Pavlov OO. Effect of antihypoxant actovegin on dynamics of markers of the oxygen cascade. *Klin Khir*. 2008;9:57-59.
9. Wang XH, Cavell BE, Syed Alwi SS, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor by phenethyl isothiocyanate. *Biochem. Pharmacol.* 2009;78(3):261-272.
10. Mashkovskiy MD. Lekarstvennyye sredstva [Drugs]. 15-e izd., pererab., ispr. i dop. M.: OOO Izd-vo Novaya volna, 2009;1206.
11. Romanenko MI, Rak TM, Martynuk OO, i. dr. Sintez, fiziko-khimichni ta biologichni vlastivosti pohidnikh imidazo[1,2-f]ksantiniil-8-alkanovykh kislot [Synthesis, physical, chemical and biological properties of derivatives of imidazo[1,2-f]xanthinil-8-alkan acids]. *Visnik farmatsii*. 2011;1(65):38-41.
12. Sernov LN, Gatsura VV. Elementy eksperimentalnoy farmakologii [Elements of experimental pharmacology]. M.: Meditsina, 2000;308-328.
13. Levitina EV. Vliyanie meksidola na kliniko-biologicheskie proyavleniya perinatalnoy gipoksii u novorozhdennykh detey [Influence of mexidolum on the clinical and biochemical displays of perinatal hypoxia in newborn children]. *Ekspertimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001;64(5):34-36.
14. Doklinichni doslidzhennya likarskikh zasobiv [Preclinical researches of medicinal facilities]. [za red. O. V. Stefanov]. K.: Avitsena, 2001;433-443.
15. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem EXCEL [Statistical methods in medical and biological researches with the use of EXCEL]. K.: Morion, 2000;320.

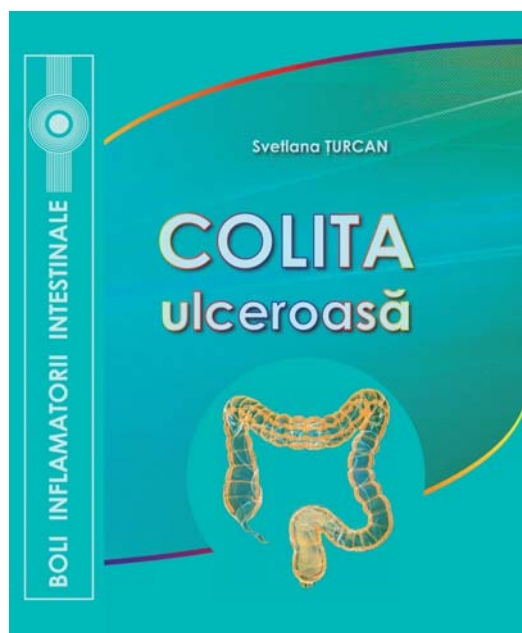
BOOK REVIEW

Monografia „Colita ulceroasă”

Centrul editorial-poligrafic „Medicina”, Chişinău, 2012, 192 p.

Autor: **Svetlana Țurcan**, dr., conferențiar

Departamentul Medicină Internă, Clinica Gastroenterologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”



Bolile inflamatorii intestinale (BII) se referă la unul din domeniile gastroenterologiei cu cea mai rapidă dezvoltare. Interesul crescut al cercetătorilor și medicilor practicieni din întreaga lume pentru această boală este cauzat de creșterea rapidă a incidenței BII în ultimele decenii, inclusiv în țările Europei de Sud-Est, pe de o parte, și cunoașterea insuficientă a mecanismelor etiopatogenetice, caracteristicilor evoluției naturale, metodelor de tratament și profilaxie secundară, pe de altă parte. Materialul științific și practic, acumulat de gastroenterologia modernă în domeniul BII este sistematizat și reflectat insuficient în literatura de specialitate în limba română, ceea ce condiționează actualitatea acestei monografii. Oportunitatea și actualitatea temei date pentru Republica Moldova este condiționată, de asemenea, de faptul că în țara noastră cercetări prospective voluminoase în acest domeniu, practic, nu s-au efectuat în ultimele decenii.

Monografia Dr. Svetlana Țurcan este realizată într-un stil clasic și constă din opt capitole, care reflectă principalele aspecte ale bolii: epidemiologia, teoriile actuale ale patogenezei,

tabloul clinic, evoluția naturală a bolii, metodele de diagnostic, diagnosticul diferențial, metodele standard și inovatoare de tratament, pronosticul și metodele de profilaxie. Lucrarea este expusă pe 192 de pagini și ilustrată cu 27 de figuri și 50 de tabele. În plus, monografia include cazuri clinice concrete și scheme de monitorizare a pacienților, ceea ce, cu siguranță, este un moment pozitiv.

Fiecare aspect al problemei este supus unei analize în literatura de specialitate de calitate, bazată pe studierea celor mai prioritare surse, inclusiv ultimele ghiduri internaționale și recomandări practice. Bibliografia include 314 surse, dintre care majoritatea sunt articole publicate în revistele internaționale de gastroenterologie în ultimii 5-10 ani. În același timp, Dr. Svetlana Țurcan citează și lucrările autorilor autohtoni, care au publicat lucrări în acest domeniu.

Monografia conține un volum mare de date proprii, care constituie rezultatul numeroaselor cercetări ale autorului pe parcursul a 16 ani, în colaborare cu colectivul Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie, condus de profesorul Vlad-Tatiana Dumbravă și cu sprijinul medicilor secțiilor de Gastroenterologie, Hepatologie și Coloproctologie ale Spitalului Clinic Republican.

Fiecare capitol al monografiei, după trecerea în revistă a literaturii de specialitate și a rezultatelor cercetării proprii, include analiza și concluziile succinte, care au o importanță atât teoretică, cât și practică.

Cele mai importante rezultate teoretice ale cercetărilor autorului sunt următoarele:

1. A fost studiată dinamica indicatorilor epidemiologici și demografici în BII, în ultimele decenii, fiind determinat și locul Republicii Moldova pe harta epidemiologică a BII.

2. Au fost identificați factorii de risc pentru apariția BII, care ar fi: domicilierea în zonele urbane, activitatea profesională sedentară, legată de lucrul în birou.

3. A fost propusă clasificarea variantelor posibile de evoluție a CU, fiind determinată și frecvența acestor variante la pacienți, pe o perioadă îndelungată de monitorizare.

4. Au fost determinate particularitățile clinice ale CU, caracteristice pentru debutul bolii și pentru perioade mai îndepărtate, fiind identificate legitățile evoluției CU pe parcursul a 5-15 ani de monitorizare.

5. A fost stabilită frecvența dezvoltării complicațiilor și

evoluției progresive nefavorabile a bolii, frecvența colectomiei și a transformării în cancer colorectal.

6. Au fost elaborate criteriile de prognozare a evoluției CU, ceea ce permite selectarea pacienților pentru diverse scheme și metode de tratament.

7. A fost determinată frecvența infecției intestinale secundare în BII și eficacitatea terapiei antibacteriene pentru această complicație.

Cu ajutorul metodelor matematice, autorul a demonstrat importanța primordială a diagnosticului oportun, prescrierea precoce a terapiei adecvate de inducție îndelungate de menținere pentru îmbunătățirea pronosticului bolii. În același timp, a fost propusă o metodă originală de terapie intermitentă de menținere în cazul evoluției necomplicate, nesevere a CU. În rezultatul studiului complex a fost elaborat algoritmul pentru monitorizarea pacienților, care la alegerea tacticii terapiei de inducție și de menținere ia în considerație indicatorii clinici, evolutivi, precum și prezența sau absența factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă.

Importanța practică a monografiei este determinată de două aspecte principale. În primul rând, monografia reprezintă o analiză calitativă sistematizată a cunoștințelor actuale privind diagnosticul și tratamentul CU și poate servi drept material didactic pentru studenți, rezidenți și medici. Pe de altă parte, o însemnătate practică o au metodele de diagnostic și tratament, elaborate și propuse de către autor, în special, metoda diagnosticării remisiunii complete prin evaluarea indicatorilor stresului oxidativ și metoda terapiei intermitente de menținere.

Astfel, monografia „Colita ulceroasă” este o lucrare originală, care reflectă aspectele moderne ale tratamentului bolilor inflamatorii intestinale și include un număr impunător de date proprii, obținute în urma evaluărilor și cercetărilor. Reflectând asupra aspectelor contemporane epidemiologice și etiopatogenetice, caracteristicilor clinice și paraclinice, metodelor și schemelor actuale de diagnostic și tratament al bolii, monografia este destinată medicilor și rezidenților, specialiștilor în gastroenterologie, coloproctologie, medicină internă, medicină de familie, precum și specialiștilor din alte domenii ale medicinei.

Ion Tîbîrnă, dr. h., profesor
Șef de catedră Medicină internă nr. 3
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”



În primăvara anului 2013 se împlinesc 70 de ani din ziua nașterii lui Valentin Topală – chirurg renumit, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Chirurgie oro-maxilo-facială și Implantologie orală „Arsenie Guțan”, precum și 47 de ani ai activității curative, științifice și pedagogice.

Domnul profesor s-a născut pe 14 aprilie 1943, în nordul Moldovei, satul Briceni, Dondușeni, într-o familie de țărani harnici și gospodari. Chiar dacă a suportat foametea și sărăcia în perioada de după război, a avut norocul de niște părinți înțelepți, care l-au îndemnat să facă carte. Pe lângă setea de carte, părinții i-au mai dat și un caracter puternic, voință de muncă și perseverență.

După absolvirea școlii de cultură generală din satul natal, tânărul Valentin Topală și-a finalizat studiile medii la școala din satul vecin – Sauca, absolvind-o cu medalie de aur. După susținerea cu succes a examenelor de concurs, în 1960 este înmatriculat la facultatea Stomatologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, pe care l-a absolvit cu mențiune în 1966. Ulterior, tânărul specialist a fost înmatriculat în secundariatul clinic la catedra de Chirurgie Stomatologică, după absolvirea căreia își continuă studiile în doctorantură. La recomandarea rectorului și a Ministerului Sănătății, pe 2 ianuarie 1969 este transferat la Institutul Central de Cercetări Științifice în domeniul Stomatologiei din or. Moscova, unde-și continuă activitatea științifică și curativă în cadrul departamentului de chirurgie oro-maxilo-facială. Profesorul Valentina Dmitrieva și patomorfologul Vadim Panicarovschi au fost cei care l-au susținut și i-au acordat tot suportul în susținerea tezei de doctor în medicină cu tema „Невоклеточные невусы лица и их хирургическое лечение”.

În 1971, omagiatul a fost angajat în calitate de asistent la catedra Chirurgie Stomatologică a Institutului de Medicină din Chișinău și, astfel, și-a început activitatea pedagogică. Muncind zi de zi, pas cu pas, a contribuit la instruirea multor generații de studenți, rezidenți, medici-cursanți, care își amintesc cu căldură de atitudinea pe care o avea față de discipolii săi.

Spiritul enciclopedic și dorința arzătoare de a efectua noi studii științifice l-au determinat pe dl Valentin Topală să acumuleze material pentru teza de doctor habilitat în medicină cu tema „Lipomatoza cervicală simetrică benignă cu localizare preponderentă cervicală”, pe care în 1991 a susținut-o cu succes în or. Moscova, sub egida consultanților Alexandru Mirobeev și Leonid Lisii.

Profesorul Valentin Topală este autor și coautor al peste 200 de publicații științifice, inclusiv o monografie, 8 publicații în reviste cu factor de impact, 10 invenții și peste 60 de inovații. Mai mult ca atât, a elaborat 14 programe de instruire postuniversitară a medicilor-stomatologi. Sub îndrumarea domniei sale au fost pregătite și susținute 6 teze de doctor în medicină și 3 lucrări de diplomă în implantologie. Actualmente este conducătorul a doi doctoranzi și consultant la pregătirea a două teze de doctor habilitat.

Rezultatele cercetărilor științifice au fost raportate de multiple ori în cadrul: Congresului XVII al Asociației Internaționale de Chirurgie Maxilo-facială (Petersburg, 1992), Congreselor Asociației Europene de Osteointegrare-Implantologie orală (Monaco, 2009; Atena, 2011; Copenhaga, 2012), Congreselor Societății Stomatologilor Țărilor Balcanice (Constanța, 1992; Chișinău, 2002; București, 2011).

Fiind mereu un spirit cercetător și inovator, omagiatul a făcut numeroase stagieri în țară și străinătate: Academia de Stomatologie din Moscova (1976), Institutul Central de Perfecționare a Medicilor din Moscova (1989), Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București (1995), Chirurgia Maxilofacială, Mineapolis SUA (1996), Cursul de Parodontologie, Chișinău-SUA, România (1999), Perfecționare în informatică „Computer Science Basics (hardware and software) and Special Software” (2000), International Course of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Parotid Surgery, Succes and Failure in Implantology, Iași-România (2010).

În linii generale, activitățile Domniei sale pot fi grupate în următoarele direcții:

Profilaxia, depistarea, tratamentul și reabilitarea complexă a pacienților cu tumori benigne (odontogene și neodontogene) cu localizare în teritoriul oro-maxilo-facial și cervical.

Sporirea eficacității tratamentului pacienților cu diverse traume ale teritoriului oro-maxilo-facial.

Sporirea eficacității tratamentului protetic al pacienților cu diverse edentații prin elaborarea metodelor miniinvazive de instalare a implanturilor dentare endoosoase.

Elaborarea noilor programe de instruire continuă a medicilor în chirurgia oro-maxilo-facială și chirurgia dentoalveolară.

Pregătirea pentru Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a cadrelor științifico-didactice de înaltă calificare.

Pe lângă obligațiunile funcționale de bază, dl profesor a îndeplinit și îndeplinește alte activități destul de importante și responsabile: președinte al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova (1988-prezent); președinte al Comisiei de atestare a medicilor stomatologi din RM (2003 – prezent); membru al Asociației Europene de Osteointegrare (2009 – prezent); membru și secretar al comisiei de admitere la studii în USMF „Nicolae Testemițanu”; membru al comisiei de admitere la studii în rezidențiat USMF „Nicolae Testemițanu”; membru și președinte al Comisiei de licență; membru al Comisiei pentru concursuri – promovări în posturi universitare; vicepreședinte al Seminarului științific specializat „Stomatologia” (1996) din cadrul CNAA; membru al Consiliului de experți (1999–2003), (2012 – prezent) pentru evaluarea tezelor de doctor/doctor habilitat în Stomatologie de pe lângă CNAA; organizator de manifestări științifice în cadrul Asociației Stomatologilor din RM etc.

Suntem onorați, că avem fericita ocazie de a cunoaște și a activa alături de această deosebită personalitate, înzestrată cu cele mai frumoase calități omenești, cu un talent înnăscut de medic și savant.

Întreaga comunitate universitară îi dorește Dlui profesor Valentin Topală multă sănătate, fericire, prosperitate și mult, mult succes în activitatea sa nobilă.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Inteligent, cumpătat, bun profesionist, respectat de colegi – așa îl cunosc colaboratorii și studenții Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” pe Dumitru Tintiu, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Medicină Socială și Management Sanitar “Nicolae Testemițanu”.

Născut la 19 mai 1943, în toi de primăvară, când natura se revigorează și totul e în mișcare, se pare că a preluat de la acest anotimp spiritul inovator, pe care-l posedă din fragedă copilărie, păstrându-și pentru totdeauna tendința permanentă spre performanță și perfecțiune. În anii 1950-1960 și-a urmat studiile gimnaziale în localitatea de baștină, comuna Clocușna, raionul Ocnița. Aspirând spre obiectivul râvnit dintotdeauna – să devină medic – nu a stat la răscruce, cuprins de incertitudini, dar a pornit să cucerească noi înălțimi ale instruirii medicale. Astfel, în 1963 fiind absolvent al școlii de felceri și moașe din or. Bălți, și-a început activitatea profesională în calitate de felcer la spitalul de circumscripție din comuna Sadaclia, raionul Cimișlia. După ce și-a făcut serviciul militar (1964-1967), continuă să activeze în calitate de felcer la spitalul raional Strășeni.

Capacitatea de a avansa și de a reuși în tot ce face, l-a încurajat să treacă cu insistență și tenacitate prin noi încercări. În 1967 susține în mod strălucit examenele de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău și devine student la facultatea de Medicină generală. În cei șase ani de studii la facultate avansează în cunoașterea materiei, și atunci când a obținut diploma de medic, a trăit, poate, cele mai fericite clipe din viață. După absolvirea cu mențiune a facultății de Medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, în 1973 a fost angajat la spitalul clinic municipal nr. 1 din Chișinău în funcția de medic chirurg.

La această etapă a carierei sale, Dumitru Tintiu se decide să-și înceapă activitatea științifico-metodică, devenind asistent universitar, apoi lector superior (1974-1989) la catedra Igienă socială și Organizarea ocrotirii sănătății a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

Ghidându-se mereu de principiul de a munci cinstit și cu perseverență și manifestând un interes deosebit pentru dezvoltarea științei în domeniul medicinei sociale și managementului sanitar, dl Dumitru Tintiu, sub egida renumitului savant, organizator al ocrotirii sănătății, laureat al Premiului de Stat, academicianului AȘM, profesorului universitar Nicolae Testemițanu, susține cu succes teza de doctor (1980) și teza de doctor habilitat în medicină (1988). Astfel, activitatea științifică a dlui profesor, pe parcursul anilor, constituie un deosebit aport în asigurarea continuității conceptului cercetărilor științifice, elaborat de academicianul Nicolae Testemițanu și consacrat rezolvării problemelor ce țin de lichidarea diferențelor esențiale în acordarea asistenței medicale accesibile și calitative populației rurale și urbane, la locul de trai și de muncă.

Buna reputație, cunoștințele temeinice în domeniul profesional, calitățile morale excepționale l-au ajutat să-și îndeplinească cu dăruire obligațiunile în activitatea de cercetător în calitate de lider sindical la catedră (1976-1980) și la facultatea de Medicină nr. 2 (1979-1984), vicedecan la facultatea Medicină nr. 2 (1986),

secretar adjunct al comisiei de admitere a USMF “Nicolae Testemițanu” (1988).

În toate circumstanțele s-a străduit să-și respecte cu onoare și în mod conștiincios jurământul, să acționeze nu doar operativ, ci și uman, imparțial, onest. Un manager are valențe de mentor atunci, când reușește să pună în valoare individualitatea subalternilor, iar domnul Dumitru Tintiu știe să o facă cu o deosebită iscusință. Fapt demonstrat în cel mai convingător mod la gestionarea mai multor funcții de conducere încredințate, în calitate de șef catedră Medicină Socială și management a Institutului de medicină „Nicolae Pirogov” din Odesa, Ucraina (1989-1994); vicedirector al departamentului sănătății din regiunea Odesa, Ucraina (1990-1991); specialist principal al Ministerului Sănătății din Republica Moldova (1994-1997); șef catedră Medicină Socială și Management sanitar “Nicolae Testemițanu” a Facultății de Perfecționare a Medicilor a USMF “Nicolae Testemițanu” (1997 – până în prezent); președinte al prezidiului Consiliului de acreditare al Ministerului Sănătății (2002-2003). Activând în calitate de viceministru al sănătății al Republicii Moldova (2001-2003), se manifestă ca un specialist de excepție, fiind o persoană extrem de responsabilă pentru sectoarele de activitate, care i-au fost încredințate.

Prin participarea sa activă, dl Tintiu a contribuit la elaborarea de strategii și concepte, acte legislative și normative ale Ministerului Sănătății, care au servit și servesc drept bază în modernizarea serviciilor medicale și implementarea reformelor în sistemul de sănătate, la diferite niveluri de dezvoltare a societății. Un rol aparte îi aparține dlui profesor Dumitru Tintiu în crearea bazei legislative și normative pentru implementarea sistemului asigurărilor obligatorii de asistență medicală în Republica Moldova, având ca scop asigurarea populației urbane și rurale cu servicii de sănătate accesibile și calitative.

Îl deosebesc activismul, profesionalismul, spiritul înalt al responsabilității, dorința de a-și aduce din plin contribuția la eficientizarea procesului de instruire universitară și postuniversitară la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Și în această calitate s-a dovedit a fi un reprezentant de referință al sistemului de instruire în medicină, fapt confirmat prin conferirea titlului de profesor universitar (1990).

Pentru prodigioasă activitatea în 2005 i se decernează medalia “Nicolae Testemițanu”. Întreaga comunitate universitară îi poartă respect pentru ceea ce a izbutit să realizeze cu generozitate și mult suflet întru afirmarea instituției noastre și câte le face până-n prezent în calitate de: șef catedră Medicină socială și management sanitar “Nicolae Testemițanu” (din 2001), membru al consiliului științific și al Senatului USMF “Nicolae Testemițanu” (din 1997); președinte al Comisiei Republicane de Atestare a specialiștilor în Medicină Socială și Management și al societății Medicină Socială și Management “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (din 2001).

Avem deplina certitudine că domeniul de activitate al dlui Dumitru Tintiu rămâne unul de valoare și apreciat, atât pentru contemporanii multe generații săi, cât și pentru de medici, care-i păstrează o recunoștință profundă pentru cunoștințele și bunătatea sa pentru experiența profesională dedicată pregătirii cadrelor medicale de conducere și aplicării unui management modern în activitatea instituțiilor medicale din Republica Moldova.

Întreaga comunitate universitară Vă felicită, dle profesor Dumitru Tintiu, familie cu ocazia acestui eveniment marcant. A sănătății populației din Republica Moldova. Vă dorim multă sănătate, bucurie în activitate prodigioasă și noi realizări în activitatea Dumneavoastră științifică, pedagogică și de promovare.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”