



## Editorial Board

### Editor-in-Chief

**Boris Topor**, dr. h., profesor

### Members

<b>Larisa Catrinici</b>	Ministru al Sănătății
<b>Ion Ababii</b>	Rector al USMF "Nicolae Testemițanu" Dr. h., profesor, academician, AȘM
<b>Boris Golovin</b>	Viceministru, Ministerul Sănătății
<b>Gheorghe Ghidirim</b>	Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova Dr. h., profesor, academician, AȘM
<b>Anatol Calistru</b>	Secretar responsabil, dr., conferențiar

## Editorial Council

<b>Zinaida Anestiadi</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Iurie Ahtemiiciuc</b> , dr. h., profesor (Cernauți, Ucraina)
<b>Eugen Bendelic</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Valeriu Burlacu</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Victor Cernat</b> , dr. h. profesor (Chișinău, RM)
<b>Olga Cernețchi</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Gheorghe Ciobanu</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Mihai Ciocanu</b> , dr., conferențiar (Chișinău, RM)
<b>Valeriu Chicu</b> , dr., conferențiar (Chișinău, RM)
<b>Eugen Diug</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Vlada-Tatiana Dumbrava</b> , dr. h., profesor, (Chișinău, RM)
<b>Nicolae Eșanu</b> , dr., profesor (Chișinău, RM)
<b>Constantin Ețco</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Ludmila Ețco</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Susan Galandiuk</b> , dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
<b>Filip Gornea</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Aurel Grosu</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Eva Gudumac</b> , dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Eugen Guțu</b> , dr. h., conferențiar (Chișinău, RM)
<b>Vladimir Hotineanu</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Raymund E. Horch</b> , dr. h., profesor (Munchen, Germania)
<b>Irinel Popescu</b> , dr., profesor (București, România)
<b>Iwata Hisashi</b> , dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
<b>Constantin Iavorschi</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Anatol Nacu</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Gheorghe Nicolau</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Anatol V. Nikolaev</b> , dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
<b>Ion Marin</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Ion Moldovanu</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Veaceslav Moșin</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Nicolae Opopol</b> , dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Leonid Lisii</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Mihai Lupu</b> , dr., conferențiar (Chișinău, RM)
<b>Hiram Polk</b> , dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
<b>Mihai Popovici</b> , dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Viorel Prisacari</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>William Rhoten</b> , dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
<b>Alexandru Sandul</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Sergiu Serano</b> , dr. h., profesor (Milan, Italia)
<b>Mihai Ștefanetș</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Eugen Tărcoveanu</b> , dr., profesor (Iași, România)
<b>Gheorghe Țibirnă</b> , dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Vladimir Valica</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Ieremie Zota</b> , dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Valeriu N. Zaporojan</b> , dr. h., profesor, academician, AȘU (Odesa, Ucraina)

## Editorial Stuff

<b>Nicolae Frunțașu</b>	Redactor medical, dr. h., profesor
<b>Eugenia Mincu</b>	Redactor literar, dr., conferențiar
<b>Steve Worful</b>	English consultant, Louisville, KY, USA
<b>Tatiana Pîrvu</b>	Redactor coordonator. Tel.: 222715, 205369

## Revista *Curierul medical*

Este o revistă științifico-practică acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare (certificat de înregistrare de Stat nr. 1020394 din 12.03.1993), destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, asociat al revistei devine Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". 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 la monografiile, manuale, compendii.

## Журнал *Медицинский курьер*

Это аккредитованное Национальным Советом по аккредитации и аттестации (свидетельство о гос. регистрации № 1020394 от 12.03.1993) научно-практическое издание для специалистов всех медицинских профилей и фармацевтов. Журнал был основан Министерством здравоохранения Республики Молдова в 1958 году. С 2005 года соучредителем журнала становится Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану. В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи (в том числе от независимых авторов), наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии на новые монографии, учебники, справочники, корреспонденция и др.

## The Journal *Medical Courier*

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration N 1020394 from 12.03.1993), practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-founder of this journal. The journal publishes official papers as well as independently submitted scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondences.

Issues: 1 in 2 months  
Index: 32130

## Address of Editorial Office

192, Blvd. Stefan cel Mare, 192  
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova  
Phone: (+37322) 222715, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md

## CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ • CONTENTS

### MESAJ DE FELICITARE LA ZIUA MEDICULUI ȘI A FARMACISTULUI

Larisa Catrinici, Ministru al Sănătății .....	3
---	---

### STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE • НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ • CLINICAL RESEARCH STUDIES

V. Lisnic, M. Gavriiliuc, O. Odainic, O. Misic, V. Nemțan.....	5
Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis: A Clinical and Electrophysiological Study Neuropatia periferică în scleroza multiplă – aspecte clinice și electrofiziologice	
O. Zănoagă.....	7
Asigurarea hemostazei locale în chirurgia orală prin utilizarea trombinei umane la persoanele cu sindrom hemoragipar de diversă etiologie Maintenance of Local Haemostasis in Oral Surgery using Human Thrombin in Patients with Bleeding Disorders of Different Etiology	
V. Fala .....	9
Combinarea metodelor de fixare a punților dentare cu utilizarea suporturilor implantante Combining Methods of Fixing Dental Bridges Using Implanted Supports	
R. Abdullayeva .....	12
Behavioral Changes as a Result of the Diumancal and Dicursinol Influence on the Monoaminergic System of the Rat's Brain Acțiunea Diumancalului și a Decursinolului asupra sistemelor monoaminergice encefalice la șobolan	
S. Țibuleac .....	15
Coma hepatică virală B și/sau D la gravidele cu eclampsie nonconvulsivă The Hepatic Coma of Viral Origin B and/or D in Pregnancy and in Eclampsia without Convulsions	
G. Curocichin .....	17
Genetica sindromului metabolic: studiile de agregare în familii Genetics of the Metabolic Syndrome: Family Aggregation Studies	
S. I. Butorov, I.V. Butorov, I.V. Țibirnă, V.I. Goncear, C. Scutari, A. I. Cojocaru .....	24
Argumentarea patogenetică în administrarea <i>Fenspirid</i> -ului în bronhopneumopatia obstructivă cronică <i>Fenspirid</i> in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	
L. Railean .....	29
Eficiența combinării <i>Mifepristone</i> - <i>Izoturon</i> în avortul medicamentos The Efficacy of <i>Mifepristone</i> – <i>Izoturon</i> Regimen for Medical Abortion	
A. Belii, O. Lungu.....	33
Calitatea asistenței anestezice: studiu-pilot Quality of the Anesthesia Assistance: Pilot Study	

### ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ • REVIEW ARTICLES, LECTURES

V. Nacu .....	37
Metode biologice stimulative a procesului reparator osos Biological Approaches to Bone Regeneration	
L. Șaptefrați.....	45
Limfangiogeneza normală și tumorală Normal and Tumoral Lymphangiogenesis	
Gh. Goreanu, V. Bobeică, P. Chintea, N. Mașcenco, R. Ivanova .....	53
Activitatea antiradicalică a glicozidelor steroidice izolate din <i>Asparagus officinalis</i> L The Antiradicalic Activity of the Steroidal Glycosides Isolated from <i>Asparagus Officinalis</i> L	
N. N. Șavga, N. Gh. Șavga, O. Bordian .....	56
Examenul stabilometric în dereglările ortostatice ale displaziilor lombosacrate la copii Stabilometric Examination in the Ortostatic Dereglations of the Lombo-Sacral Dysplasia at Children	

### JUBILEE • ЮБИЛЕИ • ANNIVERSARIES

Gheorghe Mușet la 70 de ani .....	60
Gheorghe Ostrofeț. O etapă semnificativă .....	61

### RECENZII • РЕЦЕНЗИИ • BOOK REVIEW

Alexandru Izvoean.....	62
Sincopa. Diagnosticare și tratament. Autor: Aurel Grosu	

### IN MEMORIAM

Станислав Михайлович Полюхов.....	63
-----------------------------------	----

GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ • GUIDE FOR AUTHORS .....	64
---	----

### Stimați colegi, colaboratori ai sistemului de sănătate și ai învățământului medical și farmaceutic!

Grija pentru îmbunătățirea sănătății populației este principala noastră misiune și succesul realizării acesteia depinde, în mare măsură, de consolidarea parteneriatului intersectorial și de sporirea responsabilității individului pentru propria-i sănătate – obiective care sunt tratate în Politica Națională de Sănătate.

Pe parcursul ultimilor ani în procesul de consolidare a sistemului de sănătate, activitățile noastre s-au direcționat spre **sporirea calității în acordarea serviciilor de sănătate**, creșterea eficienței în utilizarea resurselor financiare, **asigurarea accesului populației la serviciile de sănătate de calitate** prin dezvoltarea **prioritară a asistenței medicale primare** ca element-cheie în promovarea sănătății și în profilaxia bolilor, precum și în **îmbunătățirea asigurării obligatorii** de asistență medicală.

Aceste măsuri au fost și sunt o continuare a activităților inițiate deja în anul 2001, prin care s-a reușit stoparea declinului sistemului de sănătate, înregistrat în ultimul deceniu al mileniului trecut.

În cadrul activității noastre, am promovat o protecție mai sigură a populației față de riscurile financiare asociate cu serviciile de sănătate. S-a facilitat accesul populației la asistență medicală și au fost continuate reformele în sistemul de sănătate, prin **reorientarea acestuia de la politica de tratament spre politica de promovare a sănătății și de prevenire a bolilor**.

Aș vrea să menționez faptul că în **centrul sistemului de sănătate se află pacientul**, ceea ce univoc se confirmă de către comunitatea noastră medicală și aceasta este un mare succes.

Noi toți ne dorim să îmbunătățim sănătatea populației prin garantarea accesului universal la serviciile de sănătate publică și prin acordarea asistenței medicale de bază. Mereu suntem în căutarea modalităților pentru a spori calitatea în activitatea sistemului de sănătate prin asigurarea unei eficacități maxime a acestuia. Dar ajustarea reală a serviciilor medicale la noile necesități, așa cum recomandă Organizația Mondială a Sănătății, poate fi realizată prin **devotament, fermitate și prin exigență în realizarea reformelor**.

Datorită eforturilor comune, pe fundalul unei politici adecvate promovate de către conducerea statului în susținerea și în fortificarea sistemului sănătății, astăzi beneficiem de o stabilitate evidentă la toate compartimentele, cu o identificare certă a domeniilor medico-sanitare prioritare, dictată de așteptările și de necesitățile reale ale societății.

Este foarte important faptul că, crearea unui climat organizațional în cadrul colectivelor medicale, în scop de a permite valorificarea completă a valențelor individuale și a potențialului uman, a devenit un obiectiv important în managementul sistemului ocrotirii sănătății și este un interes manifestat de către conducătorii instituțiilor.

În ajunul sărbătorii noastre profesionale – Ziua lucrătorului medical și a farmacistului – Vă exprim sincere mulțumiri pentru profesionalismul Dumneavoastră, pentru modul sacrificant în care vă implicați în tratarea bolilor și în alinarea suferinței și pentru contribuția persistentă în dezvoltarea sistemului sănătății din țară.

Exprim respect și recunoștință partenerilor din cadrul autorităților publice, organismelor internaționale, instituțiilor private și societății civile pentru colaborarea interesată în promovarea sănătății în rândurile populației, pentru inițierea cercetărilor științifice și implementarea inovațiilor medicale, pentru aportul considerabil în formarea profesională și în instruirea specialiștilor în domeniu.

În calitate de ministru, Vă felicit și sunt mândră că, în Republica Moldova, există specialiști de elită, care pot intra în competiție cu medicii din centre medicale, renumite în lumea occidentală.

Vă urez multă sănătate și realizări pe tărâmul profesiei noastre deloc ușoare, care zi de zi ne oferă provocări și, totodată, motivații pentru performanță și pentru perfecționare.

Profesia de medic, de lucrător medical mediu, de farmacist este mai presus decât combinația inteligenței, gândirii, rațiunii și a abilităților profesionale, este însăși viața umană, în toată chintesența ei.

Vă doresc sărbători frumoase și senine!



Larisa Catrinici, Ministru al sănătății  
Iunie, 2009

## STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE

# Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis: A Clinical and Electrophysiological Study

V. Lisnic<sup>1</sup>, M. Gavriliuc<sup>2</sup>, O. Odainic<sup>2</sup>, O. Misic<sup>2</sup>, V. Nemțan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

<sup>2</sup>Institute of Neurology and Neurosurgery

<sup>3</sup>Medical and Sanitary Department of the Information and Security Service

### Neuropatia periferică în scleroza multiplă – aspecte clinice și electrofiziologice

La un lot de 50 de pacienți, cu scleroză multiplă clinic și imagistic definită, au fost studiate manifestările clinice și electrofiziologice de afectare a fibrelor nervilor periferici. Deși semnele clinice de neuropatie la acești pacienți se determină doar ocazional, examenul de stimulodectecție frecvent (în 28% din cazuri) pune în evidență existența subclinică a unei neuropatii periferice, manifestate prin diminuarea vitezei de conducere, majorarea latenței distale și latenței răspunsurilor tardive (undeii-F). Procesul patologic în cadrul sclerozei multiple nu se limitează la demielinizarea fibrelor sistemului nervos central, dar se extinde și la radiculele nervoase, fibrele motorii și sensorii ale nervilor periferici.

**Cuvinte-cheie:** scleroza multiplă, demielinizare, neuropatie, electrofiziologie.

### Периферическая невропатия при рассеянном склерозе. Клинические и электрофизиологические аспекты

В группе из 50 больных рассеянным склерозом были исследованы клинические и электрофизиологические проявления поражения волокон периферических нервов. Несмотря на то, что у этих больных клинические признаки neuropatii определяются лишь изредка, при исследовании проведения нервных импульсов выявлено частое (в 28% случаях) доклиническое проявление периферической neuropatii, проявляющейся снижением скорости проведения, увеличением дистальной латентности и латентности поздних ответов (F-волны). Патологический процесс при рассеянном склерозе не ограничивается демиелинизацией волокон центральной нервной системы, он распространяется и на нервные корешки спинного мозга и на двигательные и чувствительные волокна периферических нервов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, демиелинизация, neuropatia, электрофизиология.

### Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS). The majority of the white matter lesions are localized in the periventricular region and at the level of junction between white and gray brain matter. MS is the main cause of disability in young adults. There are approximately 1, 1 – 2, 5 million patients of MS in the world. Annually, there are registered about 10.000 new cases.

Although MS has classically been considered a CNS demyelinating disease, there have been occasional reports of peripheral nervous system (PNS) involvement. Both peripheral neuropathy [6] and radiculopathy [8] have been reported in MS patients. Subclinical pathologic [3] and electrophysiologic [7] abnormalities have also been reported in association with MS. Even though these associations are well documented, the frequency of neuropathy in MS patients has not been clearly defined. On the other hand, central demyelinating lesions have been seen by means of magnetic resonance imaging (MRI) and evoked potentials in some patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [2, 8].

The goal of this study was to establish the clinical and electrophysiological peculiarities of PNS involvement in cases of MS.

### Material and methods

There were 50 patients examined, diagnosed with definite MS according to the McDonald criteria. The age of the patients varied between 15 and 49 years (mean age 33, 4 years). Each case was documented by means of MRI examination. Patients with diseases that can develop neuropathy, such as diabetes mellitus, thyroid pathology, renal and hepatic failure, and alcohol abuse were excluded from the study. Excluded as well, were patients with a possible mechanical nerve compression.

Recurrent remissive evolution of MS was established in 33 patients (66% of cases). In the other 17 patients (34% of cases), primary progressive form was revealed. The EDSS/Kurtzke score varied between 2, 0 and 6, 5 (mean value – 4, 42).

Nerve conduction studies were performed in the fibers of medianus, ulnaris, radialis, peroneus communis, tibialis and suralis nerves. Studied were the distal latencies, nerve conduction velocities in the motor and sensory fibers, amplitude of the compound muscle action potential, and amplitude of the sensory potentials and latency of the F-waves.

### Results

The clinical manifestations and electrophysiological pattern of the peripheral neuropathy was studied in MS pa-



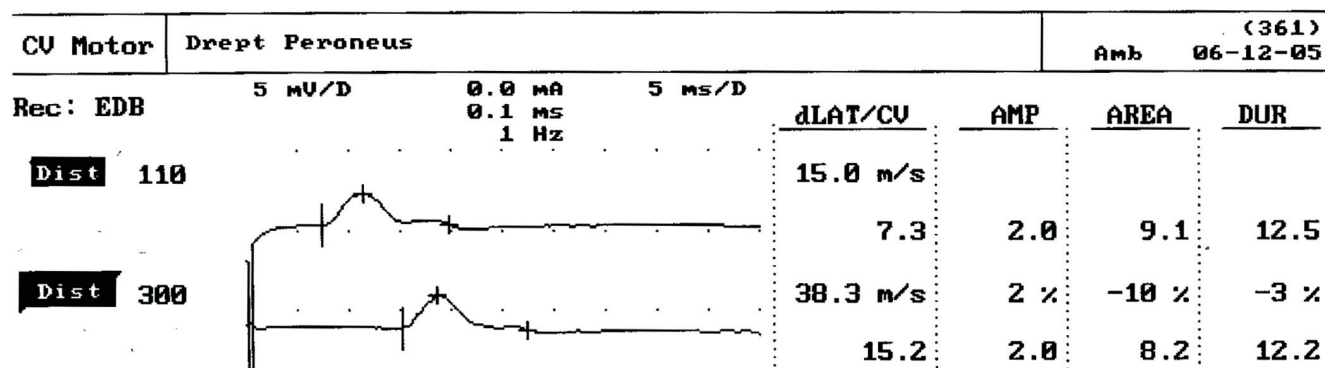


Fig. 1. Nerve conduction studies in the motor fibers of the peroneus communis nerve. Specific signs for demyelinating neuropathy – significant increase of the distal latency (7,3 ms), and decrease of the motor conduction velocity – 38,3 m/s.

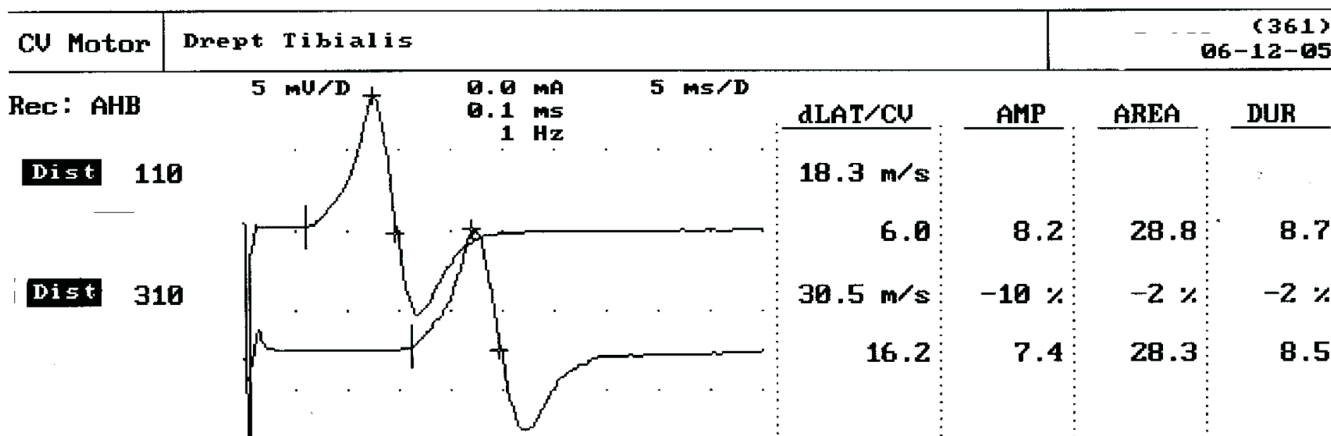


Fig. 2. Nerve conduction studies in the motor fibers of the tibialis nerve. Specific signs for demyelinating neuropathy – increase of the distal latency (6,0 ms), and significant decrease of the motor conduction velocity – 30,5 m/s.

tients by evaluation of neuropathic symptoms and signs, and electrophysiological studies. The patients with sensory and motor complaints had mild symptoms and signs suggestive of neuropathy.

Clinical signs of PNS impairment were established in 6 patients (12% of cases). They consisted in the diminishing of ankle reflexes, sensory disturbances in „socks” and „gloves” distribution, and signs of sensory ataxia.

There was no significant correlation between any of the clinical variables of MS with the occurrence of neuropathy.

Electrophysiological signs of subclinical damage of the peripheral nerves were detected rather more often. Modifications justifying the polyneuropathy were established in 14 patients (28% of cases). They consisted in a statistically significant prolongation of the distal latencies, reduction of the motor and sensory nerve conduction velocities, and prolongation of the latencies of the F waves in at least 3-6 of nerves examined.

A typical finding of nerve conduction in a patient with PNS involvement in MS is presented in figs. 1 and 2.

### Discussions

Peripheral neuropathy in combination with MS was documented by several authors and it remains unclear if they are part of the same entity or coincidental findings. Pollock et al. [5] performed sural nerve biopsy on 10 MS

patients without any clinical evidence of peripheral neuropathy. Surprisingly, normal conduction studies in the fibers of the sural nerve find a high frequency of abnormal teased fibers and significant reduction of the myelin thickness, suggesting that peripheral myelin may be also involved in MS. Lassman et al. [3] showed abnormal autopsy findings consisting in widespread demyelination and inflammatory cells in the nerve roots of a patient with MS without discovering any clinical and neurophysiological evidence of peripheral nerve involvement. Hasson et al. observed slight to severe demyelination of the peripheral nerves in 12 out of 20 autopsied MS patients, but considered that they were related to malnutrition and avitaminosis. Conrad and Bechinger reported mild slowing with prolonged distal latencies in a portion of patients with MS upon performing nerve conduction studies. Sarova-Pinhas et al. [7] registered electrophysiological abnormalities in 10 out of 22 mildly disabled MS patients. In a study performed by Marchioni et al. [4] of 60 adults with postinfectious central nervous system demyelinating disease, 44% of the patients exhibited simultaneous PNS involvement in the form of polyradiculoneuropathy (clinically obvious in 38% of them).

In our study, we revealed clinical signs of neuropathy in 6 patients (12% of cases) out of 50 studied, with electrophysiological abnormalities of nerve conduction suggesting a demyelinating neuropathy in 14 patients (28% of cases).

It has been postulated that peripheral nerve involvement in MS may be associated with advanced disease and immobilization [5]. But other researchers did not find such an association, despite their ability to review the clinical course longitudinally. Furthermore, in 2 patients peripheral neuropathy was the initial manifestation. The occurrence of radiculopathy has been explained on the basis of junctional (root entry zone) lesions or plaques. This mechanism, however, could not explain the occurrence of peripheral neuropathy. In the CNS demyelinating animal model, chronic relapsing of experimental allergic encephalomyelitis and peripheral nerve demyelination is also known to occur. Recent studies suggest that common antigens are shared by both peripheral and central myelin. One such antigen that has recently been identified is myelin-associated glycoprotein. Antigenic cross-reactivity between CNS and PNS myelin proteins or multiple antigens (some not yet identified) may elicit similar immune responses, producing demyelination. Alternatively, MS patients with PNS involvement may represent a clinical subset sharing a common alteration of the immune response to peripheral and central myelin antigens.

On the other hand, Thomas et al. [9] examined 6 patients with CIDP associated with multifocal CNS demyelination. Recently, Sharma et al. [8] described 5 patients with CIDP associated with MS.

We consider that the inflammatory diseases that affect myelin of the PNS and CNS could be considered within a spectrum in relation with the pole of the spectrum which is predominantly affected. In the majority of cases, the pathological process is localized at one of the poles of the spectrum, but there also exist cases in which the myelin of both CNS and PNS suffers. One of the poles of the spectrum is occupied by MS, in which demyelination occurs mainly at the level of the CNS. Rarely in cases of MS are there clinical signs of PNS damage, but the subclinical signs of such a process are established rather more frequently.

There were studies published about combined central and peripheral nervous system demyelination. Adamovic et al. [1] observed over a 13-year period, 13 patients of the pediatric population with severe acute combined central and peripheral nervous system demyelination. They found this to account for 14% of children with acute acquired demyelination. Most presented itself during the winter, with both constitutional and neurologic signs present at admission. The onset of neurologic disturbance was preceded by an infectious prodrome in 84.6% of cases. However, the suspected infectious agent could only be identified in 38.5% of patients. Similarly to patients with classic acute disseminated encephalomyelitis, the patients with combined central and peripheral nervous system demyelination manifested a wide variability of multifocal neurologic deficits, mostly exhibiting signs of encephalopathy or spinal cord dysfunction. The authors found poor neurologic evolution and a final outcome of 7 (54%) patients with acute combined central and peripheral nervous system demyelination. Classic acute disseminated encephalomyelitis is typically a disease characterized by a good evolution and excellent neurologic outcome. Cases with residual neurologic and cognitive deficit, or even death, are

rarely observed. The same applies to Guillain-Barré syndrome. A pediatric study on transverse myelitis demonstrated an overall poor outcome, with 40% of children permanently wheelchair-dependent as a result of the disease. The authors concluded that the optimal therapeutic options for acute combined central and peripheral nervous system demyelination are still uncertain, and the question of which treatment to use first (corticosteroids, intravenous gammaglobulins) remains unanswered.

The prevalence of acute combined central and peripheral nervous system demyelination was probably underestimated, because most of the patients with acute isolated CNS and acute isolated PNS demyelination were not systematically evaluated for possible associated involvement (magnetic resonance imaging and/or nerve conduction studies). Some patients with mild involvement were possibly overlooked because these investigations were not undertaken.

Acute combined central and peripheral nervous system demyelination is not as rare as previously thought. Although isolated CNS or PNS demyelination usually portends a good prognosis, the combination of these two diseases may have, in some patients, a poorer prognosis. Systematic assessment of this entity, using MRI and EMG/NCS is important. Further studies are necessary to clarify its incidence, risk factors, potential etiologies, optimal management, and prognosis.

The occurrence of both CNS and PNS demyelination raises the question of common pathogenetic mechanisms and may represent a unique disorder with a distinct pathogenesis. Peripheral myelin P1 protein is shared by both peripheral and central myelin. Based on animal studies and studies in humans [10] there are clear parallels, both clinical and histopathological, between the events in experimental allergic neuritis and experimental allergic encephalomyelitis where combined PNS and CNS demyelination may occur. Therefore it is possible that the initial autoimmune response to myelin basic protein or myelin P1 might have increased the damage to the primary antigens site in peripheral or CNS by exposing other antigenic epitopes in myelin antigens. Probably during an autoimmune process directed against such epitopes in central or peripheral myelin, the autoimmune-mediated demyelination could extend from the CNS to PNS and present itself as demyelinating disease of the CNS (MS) and PNS (CIDP).

### Conclusions

PNS involvement in MS may be more frequent than is generally assumed. Often only subclinical (electrophysiological) signs can be established. Nerve conduction studies estimate the degree of PNS involvement in MS patients. Patients with both peripheral and central demyelination may represent a subpopulation in which further studies might identify specific antigens of pathophysiological significance.

### References

1. Adamovic T, Riou E.M., Bernard G., Acute Combined Central and Peripheral Nervous System Demyelination in Children. *Pediatr. Neurol.*, 2008; 39: 307 – 316.
2. Comi G., Locatelli T., Leocani L. et al. Can Evoked Potentials be Useful in monitoring Multiple Sclerosis Evolution? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 1999; 50: 349–57.

3. Lassman H., Budka H., Schnaberth G. Inflammatory Demyelinating Polyradiculitis in a Patient with MS. Arch. Neurol., 1981; 38: 99-102.
4. Marchioni E., Ravaglia S., Piccolo G., et al. Postinfectious Inflammatory Disorders: Subgroups Based on Prospective Follow-Up. Neurology, 2005; 65: 1057 – 1065.
5. Pollock M., Calder C., Allpress S. Peripheral Nerve Abnormality in Multiple Sclerosis. Ann. Neurol., 1977; 2: 41-48.
6. Pogorzelski R., Baniukiewicz E., Drozdowski W. Subclinical Lesions of the Peripheral nervous System in Multiple Sclerosis Patients. Neurol. Neurochir. Pol., 2004; 38(4): 257-64.
7. Sarova-Pinhas I., Achiron A., Gilad R., et al. Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis: A Clinical and Electrophysiological study. Acta Neurol. Scand., 1995; 91(4): 234-8.
8. Sharma K.R., Saadia D., Facca A.G., Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with multiple sclerosis. J. Clin. Neuromusc. Dis., 2008; 9: 385-396.
9. Thomas P.K., Walker R.W.H., Rudge P., et al. Chronic Demyelinating Peripheral Neuropathy Associated with Multifocal Central Nervous System. Demyelination. Brain., 1987; 110: 53-76.
10. Zephir H., Stojkovic T., Latour P. et al. Relapsing Demyelinating Disease Affecting both the Central and Peripheral Nervous System. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2008; 79: 1032-1039.

**Vitalie Lisnic, M.D., Ph. D., Associate Professor**  
 Department of Neurology  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 2, Korolenko str, Chisinau MD-2028  
 Republic of Moldova  
 Tel.: 205102  
 E-mail: vlisnic@yahoo.com

**Receptionat 13.04.2009**

## Asigurarea hemostazei locale în chirurgia orală prin utilizarea trombinei umane la persoanele cu sindrom hemoragipar de diversă etiologie

O. Zănoagă

Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Stomatologie Ortopedică și Implantologie Orală  
 Facultatea Perfecționarea Medicilor, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Maintenance of Local Haemostasis in Oral Surgery using Human Thrombin in Patients with Bleeding Disorders of Different Etiology

The author analysed the results at 67 patients hospitalized in the OMF Surgery Department of CNSPMU, Chisinau, between April, 2007 and February, 2009 who required treatment for oral bleeding. 53 patients suffered bleeding after tooth extraction, 9 gingival bleeding, and 5 bleeding after periostotomy. The study showed that human thrombin used as a haemostatic remedy is physiologically effective, inoffensive in treating bleeding of different etiologies, and that it avoids the deficiencies of classical methods of haemostasis.

**Key words:** bleeding, haemostasis, thrombin.

### Обеспечение локального гемостаза в оральной хирургии с использованием человеческого тромбина у пациентов с геморрагическим синдромом разной этиологии

Исследование было основано на анализе результатов полученных в группе из 67 пациентов, госпитализированных в отделение ЧЛХ ННПЦУМ г. Кишинэу, в период апрель 2007 – февраль 2009. Эти пациенты обратились за медицинской помощью с жалобами на наличие кровотечения из ротовой полости. Из них у 53-х – кровотечение после зубного удаления, у 9-х – десневое кровотечение и у 5-х – кровотечение после периостомии. Было доказано, что использование человеческого тромбина с гемостатической целью является физиологическим, эффективным и безопасным методом остановки кровотечений разной этиологии, к тому же не обладает недостатками классического метода гемостаза.

**Ключевые слова:** геморагия, гемостаз, тромбин.

### Actualitatea temei

În cavitatea bucală se deosebesc hemoragii idiopatice și iatrogene [1]. Hemoragiile idiopatice apar spontan în cazul exulcerării tumorilor, a bolilor hemoragipare și în cadrul unor forme a parodontopatiilor, iar cele iatrogene – în urma intervențiilor chirurgicale.

De cele mai dese ori, în vederea acordării asistenței medicale specializate, se recurge la utilizarea măsurilor locale

de hemostază prin aplicarea suturilor, a tamponamentului compresiv supra- sau intraalveolar, electro- sau diatermo-coagularea țesuturilor sângerânde, aplicarea cristalelor de permanganat de caliu sau a preparatelor hemostatice [2]. Este demonstrat că, injectarea adrenalinei oferă doar un efect hemostatic temporar, iar utilizarea metodelor termice de hemostază provoacă o necroză tisulară și încetinesc considerabil procesele de vindecare [2]. Aplicarea suturilor provoacă

un traumatism suplimentar al țesuturilor, ceea ce duce la agravarea microcirculației locale. La aplicarea acestor metode deseori apar dificultăți în tratament, hemoragiile recidivează, ceea ce generează alterarea stării generale, scăderea capacității de muncă, cu consecințe adverse psihoemoționale. Luând în considerație deficiențele metodelor hemostatice tradiționale, recent se observă o tendință nouă în asigurarea hemostazei prin aplicarea unor tehnici cât mai puțin traumatizante, mini-invasive, care au ca scop reducerea traumatismului operatoriu. De aceea este important elaborarea și implementarea în clinică a metodelor hemostatice locale cu utilizarea agenților „fiziologici” (trombină), capabili de a produce trombogeneza locală rapidă, fără lezarea țesuturilor și cu efect hemostatic sigur.

În literatura de specialitate există unele comunicări referitoare la asigurarea hemostazei locale prin utilizarea adezivului fibrinic [3, 4]. Cu toate acestea, metoda de asigurare a hemostazei prin utilizarea locală a trombinei umane, ca agent hemostatic de sine stătător, este insuficient studiată, fapt care a servit drept imbold pentru efectuarea prezentului studiu.

Astfel, având o însemnătate practică certă, perfecționarea metodelor de tratament al pacienților cu sindrom hemoragipar rămâne actuală și în prezent.

#### Scopul studiului

Studierea factorilor cauzali și aprecierea eficacității utilizării trombinei umane ca agent hemostatic de sine stătător la persoanele cu sindrom hemoragipar de diversă etiologie.

#### Material și metode

Studiul a fost bazat pe analiza rezultatelor obținute într-un lot de 67 de pacienți (41 bărbați și 26 femei) internați în secția Chirurgie OMF a CNȘPMU, Chișinău, în perioada aprilie 2007 - februarie 2009. Acești bolnavi s-au adresat pentru acordarea ajutorului medical cu acuze de prezență a hemoragiei din cavitatea bucală. Dintre ei, 53 au acuzat hemoragie postextractională (HP), 9 – hemoragie gingivală și 5 pacienți – hemoragie după disecarea periostului. Vârsta varia între 18 și 76 de ani. Metodele de examen clinic: anamneza, examenul obiectiv locoregional exo- și endobucal, cu identificarea sursei și a tipului de hemoragie, starea gingiei marginale și a apofizei alveolare în regiunea dintelui extras, determinarea indicilor hemodinamici (Ps, TA). Metodele paraclinice de investigație: analiza sângelui (de urgență) cu aprecierea hematocritului, analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma (indicele de protrombină, timpul de recalcificare activă, timpul tromboplastinei parțial activate, timpul trombinic, fibrinogenul, testul cu etanol), radiografia panoramică și retroalveolară, electrocardiografia. La pacienții supuși medicației anticoagulante orale, efectul acestor preparate a fost apreciat la internare și în dinamică prin monitorizarea timpului de protrombină, reprezentat de un coeficient internațional de normalizare INR (*International Normalised Ratio*), cu o valoare terapeutică în limitele 2,0-4,0 [5]. Pentru o examinare de orientare a sistemului hemostatic, la pacienții examinați, a fost determinat timpul de sângerare după Duke și timpul de coagulare după Lee-White.

Pentru asigurarea hemostazei locale am utilizat trombina umană liofilizată, fabricată din plasma sângelui uman în Centrul de Hemotransfuzie, Bălți, Moldova. Pulberea uscată de trombină, eliberată în flacoane în doză de 125 UI sau de 250 UI, se dizolvă nemijlocit înainte de utilizare în 2 ml soluție fiziologică sterilă. La pacienții cu hemoragii postextractionale, soluția respectivă a fost injectată cu seringă în alveolă lent și fără presiune prin spațiul dintre marginea cheagului sangvin neretractat și marginea alveolei. La pacienții cu hemoragie gingivală și după periostotomie hemostaza locală a fost obținută prin aplicarea meșei îmbibate în aceeași soluție. Protejarea ulterioară a cheagului sangvin de acțiunea fibrinolitica a plasmei a fost obținută prin aplicarea locală a tamponamentului îmbibat în soluție acid aminocaproic de 5%.

#### Rezultate și discuții

Cauzele apariției hemoragiei au fost următoarele: în 21 de cazuri – hipertensiunea arterială; în 16 – trombocitopenia; în 12 – distonia neurocirculatorie; în 8 – medicația anticoagulantă orală; în 7 – extracțiile dentare traumatice; în 2 – hiperfibrinoliza endoalveolară în cadrul alveolitei; și la 1 pacient – purpura vasculotrombotică. În urma anamnezei s-a constatat că, în 13 cazuri, pacienții s-au adresat repetat la medicul care a efectuat intervenția chirurgicală și care a recurs la efectuarea hemostazei prin diverse metode (aplicarea suturilor, a cristalelor de permanganat de caliu, diatermo-coagularea țesuturilor sângerânde). Aceste metode locale de suprimare a hemoragiei au fost inefective și au provocat un traumatism suplimentar al țesuturilor. Sângerările au recidivat, ceea ce a constituit un motiv de îngrijorare pentru pacient; au condiționat alterarea stării generale a pacientului și scăderea capacității de muncă.

În urma examenului clinic endobucal al pacienților cu HP, s-a constatat că sursa sângerării a fost localizată în țesuturile moi. Hemoragia capilară a fost înregistrată în 52 de cazuri, iar cea arterială – la 15 pacienți. La inspecția plăgii postextractionale s-a constatat prezența cheagului sangvin neretractat, iar sângerarea continua prin spațiul dintre marginea cheagului și cea a alveolei. Recidivele hemoragice au fost rezolvate prin aplicații de trombină și de acid aminocaproic 5% prin metoda sus-menționată. Soluția de trombină, injectată endoalveolar, inițiază efectul trombogenezei, utilizând fibrinogenul țesuturilor subiacente ca a doua componentă. Trombina convertește nemijlocit fibrinogenul în fibrină, activând concomitent factorul XIII. Acesta din urmă facilitează împletirea și stabilizarea filamentelor de fibrină, ceea ce corespunde fazei de transformare a fibrinei solubile în insolubilă. În afară de aceasta, trombina stimulează agregarea trombocitelor care, la rândul său, conduce la eliberarea factorilor trombocitari, activatori ai sistemului de coagulare. Imediat după formarea trombusului sangvin, acesta a fost protejat de acțiunea fibrinolitica a plasmei prin aplicarea locală a tamponamentului supraalveolar îmbibat în soluție acid aminocaproic de 5%.

Așadar, procesul de coagulare a sângelui este asigurat local fără aplicarea suturilor, evitând astfel dezavantajele acestora (traumatism suplimentar al țesuturilor, creșterea riscului de reapariție a hemoragiei la înlăturarea lor). Acest



procedeu de asigurare a hemostazei locale este miniinvasiv, ceea ce permite formarea și protejarea trombusului sangvin, favorizând vindecarea plăgii postextractionale precoce.

Cu toate că mecanismul fiziologic de acțiune a trombinei este argumentat teoretic, la momentul actual în sursele literare disponibile date detaliate despre utilizarea acesteia ca agent hemostatic de sine stătător în asigurarea hemostazei postextractionale dentare, gingivale nu am înregistrat.

Metoda, de aplicare a trombinei umane în țesuturile sângerânde propusă, are următoarele avantaje:

- Este o metodă fiziologică, eficientă și inofensivă de suprimare a hemoragiilor de diversă origine.
- Tehnica de efectuare este accesibilă.
- Poate fi efectuată de orice medic în policlinică sau în condiții de staționar.
- Nu necesită o aparatură și un instrumentar deosebit.
- Nu este costisitoare.
- Procedura este de durată scurtă.
- Acționează local și nu expune pacientul la complicații.

Studiind factorii etiologici, trebuie să accentuăm multitudinea patologiilor generale implicate în apariția hemoragiilor postoperatorii sau posttraumatice. Pacienții cu datele anamnezei suspecte la dereglarea hemostazei necesită o investigație detaliată. Preoperatoriu se va determina timpul de sângerare, numărul de trombocite, timpul de coagulare, coagulograma. În caz de devieri ale indicilor hemostatici de la limitele normei, se va solicita consultația terapeutului, a cardiologului sau a hematologului pentru diagnosticarea afecțiunii cauzale și pentru stabilirea unei conduite terapeutice generale cât mai judicioase.

Extracția dentară, ca orice altă intervenție chirurgicală, trebuie executată cu o tehnică perfectă, evitându-se manoperele brutale și traumatizarea țesuturilor.

### Concluzii

1. Hemoragiile endobucale reprezintă în foarte multe cazuri manifestarea clinică locală a unor stări generale care tulbură mecanismul hemostazei.

2. Metoda de asigurare a hemostazei prin aplicarea locală a soluției de trombină este eficientă, iar prin avantajele sale acoperă deficiențele metodelor tradiționale de suprimare a hemoragiei.

3. Accidentele hemoragice pot fi reduse la minim printr-o evaluare corectă preoperatorie și prin respectarea principiilor chirurgicale de bază.

### Bibliografie

1. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Киев, 2002, 160 с.
2. Burlibașa C. Chirurgie orală și maxilofacială. București, 2005, p. 131-132.
3. Al-Belasy F. A., Amer M. Z. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. J. Oral. Maxillofac. Surg., 2003 Dec; 61(12): 1405-1409.
4. Halfpenny W., Fraser J. S., Adlam D. M. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics. 2001 Sep; 92(3): 257-259.
5. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. Санкт-Петербург, 2006, с.101-105.

**Oleg Zănoagă, doctorand**

*Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Stomatologie Ortopedică și Implantologie Orală  
Facultatea Perfecționarea Medicilor, USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1  
Tel.: 205318*

*E-mail: oleg.zanoaga@rambler.ru*

**Recepționat 20.02.2009**

## Combinarea metodelor de fixare a punților dentare cu utilizarea suporturilor implantante

V. Fala

Catedra Stomatologie Terapeutică, FPM, USMF „Nicolae Testemițanu”  
Clinica Stomatologică „Fala Dental”, SRL

### Combining Methods of Fixing Dental Bridges Using Implanted Supports

The procedure of bridge manufacture using implanted supports consists of making an impress into which the analogue implants are inserted and a model is cast, after which plastic tubes are screwed into the analogue implants of the model. They are divided according to the form of the dental arcade and the height of the dental occlusion, followed by the modeling of wax prosthesis. The wax model is separated into segments equal to the implants and metal substituted for wax. After their installment on the model implants the segments of the bridge are connected by a cold solder. To optimize dental aesthetics abutments are used in the frontal group, being prepared by means of the parallelogram miller. The prosthetic dental bridge is fixed by screwing into lateral region and by cementing the frontal. Later the prosthesis is covered with decorative material. It is clasped into the maxilla and the technologic orifices from the prosthetic material filled. 311 dental bridges were manufactured according to this procedure.

**Key words:** fixing dental bridges, implanted support.

### Комбинирование методов фиксации мостовидных зубных протезов с использованием имплантируемых опор

Метод заключается в том, что выполняют оттиск, вводят в оттиск аналоги имплантатов, отливают модель, вкручивают пластиковые трубы (абатмон) в аналоги имплантатов на модели. Затем срезают пластиковые трубы согласно форме формируемой зубной дуги и высоте прикуса. Для оптимизации эстетики зубов в фронтальном отделе используются индивидуальные пластиковые абатмоны с титановой основой, которые изготавливаются при помощи фрезера - параллелометра и др. При комбинировании методов фиксации (на фронтальном участке - метод циментировки, на боковом участке - метод вкручивания зубных протезов на имплантах) достигается оптимизация эстетики на фронтальном участке и устойчивость, надежность на корпусе всего протеза. Моделируя протез из воска, разделяют восковую модель на сегменты, соответствующие имплантатам, после чего заменяют воск металлом. Затем сегменты мостовидного протеза после их установки на имплантатах модели соединяют между собой с помощью холодной сварки. Покрывают протез керамикой или другим декоративным материалом. Следует фиксация зубных протезов на имплантируемых опорах, а технологические отверстия в материале протеза заделывают пломбировочным материалом. Этот метод позволяет врачу стоматологу в любой момент снимать мостовидный протез без его деформирования или нарушения керамического покрытия.

**Ключевые слова:** зубное протезирование, имплантанты, фиксация мостовидных протезов.

### Introducere

Complicațiile edentației, parțiale și totale, a cavității bucale și procedeele de tratament esteticofuncționale rămân o problemă actuală cu multe aspecte nerezolvate. După datele OMS, 65% din populație este afectată de această patologie, deci zilnic la fiecare stomatolog se adresează pacienți cu astfel de probleme [1,2]. Astăzi implanturile dentare au devenit o parte componentă a stomatologiei, astfel lărgind spectrul de protezare dentară [3]. În foarte multe cazuri clinice, protezele mobilizabile pot fi înlocuite cu proteze fixe, ca punct de sprijin folosindu-se implanturile dentare [4,5]. Aceste noi metode de implantare și de protezare estetică oferă pacientului beneficii din punct de vedere masticator, estetic. În pofida acestor reușite, rămân insuficient studiate mai multe aspecte ale acestei probleme. Una dintre ele fiind: tensiunea internă a punții protetice pe implanturi.

### Scopul

Înlăturarea maximă a tensiunii interne a punții protetice pe implanturi și optimizarea esteticii dentare.

S-au trasat următoarele obiective:

- 1) Elaborarea metodei de înlăturare maximă a tensiunii interne a punții protetice pe implanturi.
- 2) Optimizarea esteticii dentare cu accent pe segmentul frontal.

### Material și metode

Metoda elaborată constă în simplificarea și în facilitarea de fixare a procesului punții dentare pe implanturi, precum și reducerea din preț în realizarea acestui proces. Metoda este realizată prin executarea unei amprente (fig. 2) în care se introduc analogi ai implanturilor, se toarnă un model, se înșurubează tuburi plastice în analogii implanturilor pe model (fig. 3), apoi se secționează tuburile conform formei arcadei dentare formate și înălțimii ocluziei dentare (fig. 3). Aspectul gingiei și a suporturilor implantante după înlăturarea formatoarelor de gingie este redat în fig. 1.

În grupul frontal, din tuburi standarde din masă plastică, cu baza metalică, se modelează abutmenți individuali, utilizând ceara de modelare, paralelometrul frezor (fig. 3) etc. Aceste

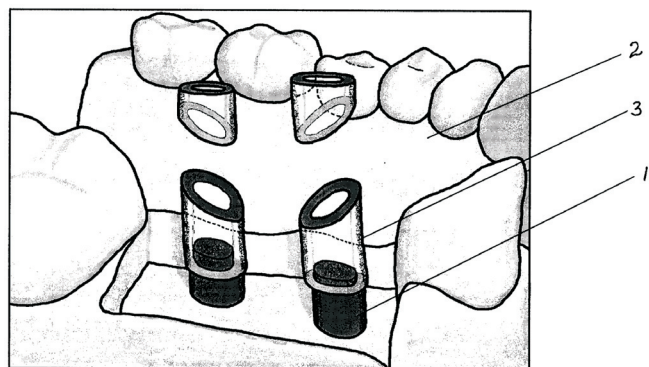
construcții din ceară se înlocuiesc cu metal și se ajustează pe modelul din ghips (fig. 4). Se modelează o proteză din ceară, se separă modelul din ceară în segmente corespunzătoare implanturilor, se înlocuiește ceara cu un metal. Folosind în grupul frontal abutmenți individual pregătiți conform arcadei dentare, respectând maxim posibil cerințele ocluziei, obținem posibilitatea optimizării esteticii dentare. Apoi segmentele punții dentare, după instalarea lor pe implanturile modelului, se unesc între ele cu ajutorul sudurii reci. Se acoperă proteza cu ceramică sau cu material compozit, sau cu un alt material decorativ. Proteza confecționată se fixează pe maxilare (fig. 6), iar orificiile tehnologice din materialul protezei se umplu cu material pentru plombare (fig. 5).

Secționarea tuburilor plastice conform formei arcadei dentare formate și înălțimii ocluziei dentare permite, ulterior, a evita o astfel de operațiune a procedurii ca încovoierea tuburilor, ceea ce asigură, accesul optim al cheii la orificiul intern al implantului și, prin aceasta, majorându-se siguranța fixării punții dentare.

Datorită faptului că segmentele punții dentare, corespunzătoare implanturilor, se toarnă separat, iar proteza se assemblează pe modele, se reușește a evita problemele legate de erorile din cauza tasării metalului, menținându-se precizia îmbinării pedunculilor punții dentare cu implanturile. Segmentele punții dentare ușor se unesc între ele cu ajutorul sudurii reci pe model. În caz de necesitate, când distanța dintre segmente cauzată de tasarea metalului se va mări, la sudură se va adăuga aliaj de lipit. Proteza acoperită cu material decorativ, după instalarea ei pe maxilar și după închiderea orificiile tehnologice cu material pentru plombare, prezintă o proteză corespunzătoare cerințelor estetice și de rezistență conform stomatologiei moderne (fig. 8). Avantajele procedurii propus sunt simplitatea lui, lipsa necesității de a folosi utilajul tehnologic modern, ceea ce permite a reduce prețul de cost, precum și a obține simplificarea și facilitarea fixării punții dentare.

Metoda propusă se ilustrează prin desenele prezentate pe fig. 9-10, pe care sunt reprezentate:

- fig. 9, operația procedurii de secționare a tuburilor plastice conform formei arcadei dentare și înălțimii ocluziei;



**Fig. 9.** Procedura de secționare a tuburilor plastice conform formei arcadei dentare și înălțimii ocluziei. 1 – Suportul implantant. 2 – Tubul plastic. 3 – Modelul.

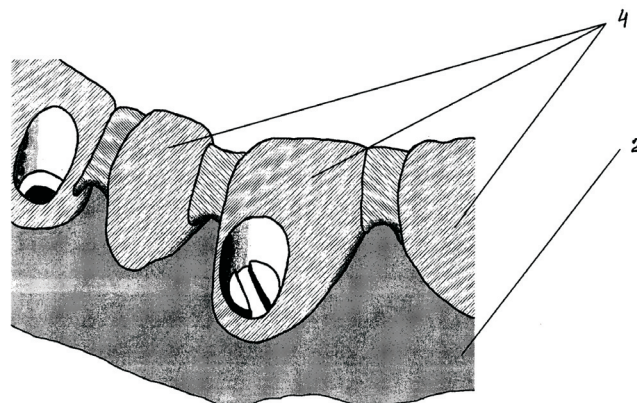
- fig. 10, operația procedurii: segmentele punții dentare sudate, după instalarea lor pe implanturile modelului, prin procedură.

Procedura redată se realizează în felul următor: După introducerea implanturilor și cicatrizarea plăgii chirurgicale la pacient, se execută o amprentă în care se introduc analogii ai implanturilor (1). Se toarnă un model (2) și în analogii implanturilor (1) se înșurubează tuburi plastice (3). Apoi se secționează tuburile plastice (3) conform formei arcadei dentare și înălțimii ocluziei dentare. Se modelează o punte dentară din ceară, se separă modelul din ceară al punții dentare în segmente corespunzătoare implanturilor (1) și se înlocuiește ceara cu metal. După instalarea segmentelor (4) punții dentare pe implanturile (1) modelului (2) segmentele (4) se unesc între ele cu ajutorul sudurii reci. Se acoperă proteza cu ceramică sau cu material compozițional, sau cu un alt material decorativ. Proteza confecționată se fixează pe maxilare, iar orificiile tehnologice din materialul protezei se umplu cu material pentru plombare.

În conformitate cu metoda propusă au fost confecționate 311 de punți dentare. Observații din partea pacienților cu privire la calitatea punților dentare nu au fost.

### Concluzii

1) Procedura propusă permite evitarea erorilor din cauza tasării metalului și înlăturarea maxim posibilă a tensiunii



**Fig. 10.** Segmentele punții dentare sudate după instalarea lor pe implanturile modelului. 2 – Gingie artificială. 4 – Carcasul metalic.

lăuntrice a punții protetice, cu utilizarea suporturilor implantante cu cheltuieli materiale esențial reduse.

2) Utilizarea combinată a metodelor de fixare (prin cimentare și prin înșurubare) a punților protetice cu utilizarea suporturilor implantante permite optimizarea esteticii dentare și permite intervenții oricând necesare asupra punții protetice, fără deteriorarea sau deformarea ei.

### Bibliografie

1. Howat A. P., Capp N. J., Barrett N. V. Occlusion&Malocclusion, 2005, 235 p.
2. Jurgen D., Ernst O. Total Prothetik, 2007, 140 p.
3. Michael D. W. Failure in the restored dentition: management and treatment, 2005, 407 p.
4. Michael D. W. Failure in the restored dentition: management and treatment, 2007, 231 p.
5. Островский А. Протезирование с опорой на имплантаты, 2006, 93 с.

**Valeriu Fala, dr., conferențiar**  
Catedra stomatologie terapeutică, FPM  
USMF "Nicolae Testemițanu"  
Clinica stomatologică „Fala-Dental”, SRL  
Tel.: 270536  
E-mail: info@faladental.md

Recepționat 12.06.2009

## Behavioral Changes as a Result of the Diumancal and Decursinol Influence on the Monoaminergic System of the Rat's Brain

R. Abdullayeva

Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University

### Acțiunea Diumancalului și a Decursinolului asupra sistemelor monoaminergice encefalice la șobolan

În experimente pe șobolani masculi a fost studiată acțiunea preparatelor Diumancal și Decursinol – noi antagoniști de calciu – asupra comportamentului în zona receptorilor noradrenergici presinaptici  $\alpha_2$ , stimulați de clonidină și prin epuizarea resurselor de noradrenalină și dopamină de către alfa-metil tirozină. Diumancalul și Decursinolul în doze mici reduc hipoactivitatea indusă de clonidină, pe când în doze mari nu potențează semnificativ sedația indusă de clonidină. Uzul combinat al preparatelor nominalizate cu alfa-metil tirozină nu influențează semnificativ reacțiile de comportament. Rezultatele obținute sugerează despre rolul autoreglării presinaptice și al modificării nivelului de neurotransmițători în mecanismul de acțiune al preparatelor Diumancal și Decursinol care pot fi utilizate în tratamentul dereglărilor de comportament la unii bolnavi psihici.

**Cuvinte-cheie:** comportament, sistem noradrenergic, Diumancal, Decursinol.

### Действие диуманкала и декурсинола на моноаминергические системы мозга крысы

В опытах на белых крысах (самцах) было изучено влияние новых блокаторов кальциевых каналов – диуманкала и декурсинола на поведенческие реакции на фоне активации пресинаптических норадренергических  $\alpha_2$  – рецепторов клонидином и на фоне истощения лабильных депо норадреналина и дофамина альфа метил тирозином. Было установлено, что оба препарата в малых дозах частично устраняют угнетение поведенческих реакций, вызванных клонидином, а в больших дозах потенцируют угнетение. Комбинированное применение малых доз соответствующих препаратов с  $\alpha$ -метил тирозином не выявило изменений поведенческих реакций. Полученные данные дают возможность предположить существование пресинаптической ауторегуляции и лабильного депо нейротрансмиттеров как механизмы действия диуманкала и декурсинола, что может быть использовано в лечении некоторых психических заболеваний.

**Ключевые слова:** поведенческие реакции, норадренергическая система, диуманкал, декурсинол.

### Introduction

Experimental and clinical investigations show that calcium-channel blockers (CCB) have marked psychotropic properties. The profile of their central activity is unique and spans a wide range of effects [4].

In comparison with well-known phenylalkylamin and 1,4-dihydropyridine derivatives, putative new generation calcium antagonists like 2H 1 benzopyrane 2-on derivatives—diumancol and decurcinol are more sensitive to N and T- type voltage-dependent calcium channel proteins [7]. Taking into account the effect of N-type channels as modulation of Ca-dependng release of neurotransmitters from the presynaptic membrane, the investigation of presynaptic mechanisms of 2H1 benzopyrane 2-on derivative-CCBs like Diumancal and Decurcinol are a great scientific interest [3].

Diumancal (whose chemical structure is; 7,7-ethyl-endoxy 2 H benzopyrane 2,2 dyon) is used with success in cardiologic practice as an anti-anginal, anti-ischemic and anti-arrhythmic drug. Other investigated the calcium-channel blocker Decurcinol (2,2-dimehtyl-3-oxy-3,-4-dyhidropy-rano5,6: 6, 7-coumarin), extracted from the roots of *Ceceli Grandvittatum*, which is endemic to the region and demonstrates markedly anti-arrhythmic effects. Existing evidence claims that Diumancol and Decurcinol have psychopharmacological profiles of action [5].

In view of potential psychotropic activity, the main purpose of the present study is the analysis of the effects of Diumancal and Decurcinol on neuro-mediator processes,

and the role of the catecholaminergic system in the action of these compounds.

For the purposes of this experiment, the effects of Diumancol and Decurcinol on behavior were studied on the basis of the pharmacological analyzer  $\alpha$ -methyl tyrosine, whose effect on catecholamine metabolism and clonidin is such that it changes the function of presynaptic  $\alpha$ -adrenergic receptors. In an attempt to elucidate if a change in NA (noradrenalin) and DA (dopamine) levels were involved in the central action of Diumancol and Decurcinol, as reported in various preclinical studies, monoamines concentrations in three brain structures (striatum, frontal cortex and hypothalamus) were quantified.

### Materials and methods

The experiments were performed on 144 male adult rats, in two stages:

- I<sup>st</sup> stage – neuropharmacological studies
- II<sup>nd</sup> stage – neurochemical studies

During the first stage of the evaluation of complex behavioral activity in the animals, the method of “open field” was used. Behavioral reactions—horizontal (the count of passed squares), vertical (the count of standing on hind legs), searching (looking into the holes), grooming (the count of rubbing down and cleaning actions) and defecation (the count of balls) were observed in the course of 3 minutes. Behavioral reactions were observed 30 minutes after administration, i.e. when the investigated drugs reach their maximal concentra-



tion in CNS. Effective experimental dosages of medications were taken from literature.

Isotonic saline solution and  $\alpha$ -methyl tyrosine (200mg/kg) were injected intraperitoneally into the control group and 2<sup>nd</sup> group of animals, accordingly.  $\alpha$ -methyl tyrosine is an inhibitor of tyrosinhydroxilase, which converts tyrosin to DOPA (dihydroxyphenylalanine). It reduces or exhausts the endogen resources of mediators, depending on the size of the dose. The dose that we used of  $\alpha$ -methyl tyrosine, caused the reduction of dopamine and norepinefrin levels in the CNS (25-35% and 40-50%, accordingly) 5 hours after administration [6]. Taking this fact into account, 4 hours and 30 minutes after the administration of  $\alpha$ -methyl tyrosine, Diumancal (0,1mg/kg) and Decurcinol (1mg/kg) were injected into the 3<sup>rd</sup> group of animals and after 30 minutes their behavior reactions was observed in the duration of 3 minutes. The 4<sup>th</sup> group of animals was intraperitoneally administrated clonidin (0,05mg/kg). The 5<sup>th</sup> group of animals received 0,1; 1 mg/kg Diumancal and 1; 10mg/kg Decurcinol on the background of clonidin, and their behavior was observed within the course of 3 minutes, 30 minutes after admission.

Diumancal, Decurcinol and  $\alpha$ -methyl tyrosine were prepared *ex tempore* as a suspension in isotonic saline solution by the addition of Twin-80 in a 200mg/kg dosage. Clonidin was prepared as a suspension in isotonic saline solution in a 0,05mg/kg dosage and administered intraperitoneally.

All chemicals used were of the highest quality available.

During the second stage of experimented, conducted on a basis of Diumancal and Decurcinol pretreatment, NA and DA levels were detected in 3 structures of the rat's brain when compared with control animals.

For the measurement of NA and DA in brain tissue, the single-step method offered by B.M. Kogan and N.V. Nechaev was used [8]. In order to avoid the effects of circadian rhythms to neurotransmitter levels, rats were decapitated at 09:00 a.m. in the laboratory ward, where a temperature of 22°C was maintained. DA fluorescence was measured at a 330 nm excitation wave and 420 nm fluorescence. NA fluorescence was accordingly measured at a 380 nm excitation wave and 478 nm fluorescence. The intensity of DA and NA fluorescence was calculated on the basis of the difference between examination and control tests. The Intensity of fluorophors was analyzed with the "HITACHI"-MDF-4 spectrofluorometer.

Statistical analysis was performed according to the Wilcoxon-Mann-Whitney nonparametric method and on MC EXCELL XP and C-PLUS 2000 computer programs.

### Results and Discussions

Initial investigations showed that low doses of diumancal and decurcinol increases the activity of horizontal, vertical and searching reactions, without significant changes in motor activity, and doesn't cause any statistically significant changes in grooming and defecation functions. High doses of investigated calcium antagonists reduce all types of motor activity and cause sedation. These results correspond with the results of other investigators, regarding the reduction of

behavioral reactions by calcium antagonists, and confirm the information that Diumancal potentiates the effects of other CNS depressants [9]. The dose-dependent central effects of both medications could be related to the roles of different neuro-mediator systems in the mechanism of action of these medications. In order to find out the relation of stimulating effects of low doses of Diumancal and Decurcinol to catecholaminergic systems, these substances are investigated against the background of  $\alpha$ -methyl tyrosine.

As is shown in Table 1, low doses of Diumancal and Decurcinol were completely ineffective in preventing sedative effect of  $\alpha$ -methyl tyrosine.

Table 1

Behavioral Reactions Observed During the Combination of Diumancal and Decurcinol with  $\alpha$ -methyl tyrosine

Substances	Horizontal activity	Vertical activity	Searching activity	Grooming	Defecation
Control	19,9 (17-22)	2,3 (1-3)	3,1 (2-4)	5,6 (4-7)	1,0 (0-2)
$\alpha$ -MT 200 mg/kg	9,9 (8-12)	1,4 (0-3)	1,6 (1-2)	2,8 (2-4)	0,9 (0-2)
$\alpha$ MT+ diumancal 0,1 mg/kg	10,1 (9-12)	1,5 (1-2)	1,4 (1-2)	2,1 (1-3)	0,5 (0-1)
$\alpha$ MT+ decurcinol 1 mg/kg	10,4 (9-12)	1,6 (1-2)	1,5 (1-2)	2,0 (1-3)	0,9 (0-1)

Note: 1- Control-normal isotonic solution,  $\alpha$ -MT -  $\alpha$ -methyl tyrosine. 2 - Statistical significance according to Wilcoxon-Mann-Whitney:  $p < 0,05$

Taking into consideration that  $\alpha$ -methyl tyrosine has tropism to labile storages of monoamines, it is concluded that labile depots of neurotransmitters play a role in fact that Diumancal and Decurcinol stimulates behavioral reactions in low doses, but doesn't alter this activity when used in combination. On the other hand, the possible modulating effect on presynaptic auto-regulative mechanisms (because of sensitivity to N- and T- type calcium channels) may have a role in the stimulating effect of these medications in low doses.

In order to define in detail the role of presynaptic auto-regulative adrenergic mechanisms in the mechanism of action of diumancal and decursinol, both medications were investigated against the background of clonidin.

It is known that clonidin decreases locomotor activity and other behavioral reactions, which is explained by its stimulating effect on presynaptic  $\alpha_2$  adrenergic receptors and its slowing down of the release of noradrenalin.

Diumancal, administered in doses of 0,1mg/kg, slightly reduced the clonidine-induced hypo activity and sedation in the rats. This effect was more remarkable in horizontal and vertical reactions. Low doses of diumancal restored the activity of horizontal and vertical reactions in 1,3 ( $p < 0,005$ ) and 1,5 ( $p < 0,05$ ) times accordingly. There were not any statistically significant changes in defecation, grooming and searching components of behavioral reaction. Despite the fact that lower doses of diumancal were able to antagonize clonidine-induced behavioral inhibition, these indicators were

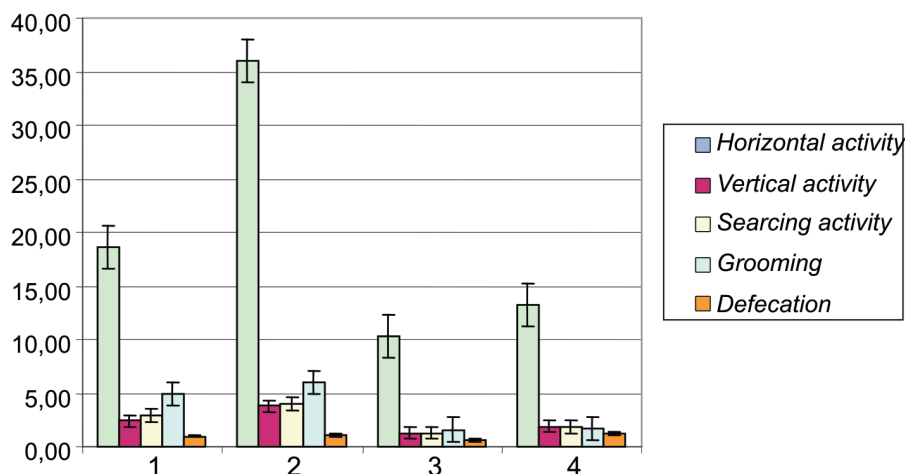


Fig. 1. The Influence of Diumancal to Motor Reactions against a Background of Clonidin.

Note: 1- control group of animal injected normal saline solution; 2- diumancal 0,1mg/kg; 3- clonidin 0,05mg/kg; 4- diumancal 0,1mg/kg+clonidin0,05mg/kg. Statistical significance according to Wilcoxon-Mann-Whitney: horizontal activity  $p < 0,005$ ; vertical activity  $p < 0,05$ ; searching activity  $p > 0,05$ ; grooming  $p > 0,05$ ; defecation  $p < 0,05$ .

lower than in control animals injected with normal saline solution (Fig.1).

Decurcinol, administered in a 1mg/kg dose, caused a similar effect to Diumancal administered in a 0.1mg/kg dose, but its effect was weak. Antagonism to clonidin low doses of 2H1-benzopyrane 2-on derivatives, may be attributed to the blockade of presynaptic  $\alpha_2$ -receptors (autoreceptors). These facts confirm the information published in medical literature that claims that some calcium channel blockers blockade presynaptic  $\alpha_2$  adrenergic receptors [1].

On the other hand, the evident stimulating effect of Diumancal and Decurcinol on the background of blockade of presynaptic  $\alpha_2$  adrenergic receptors by clonidin, provides enough of a basis to conclude that other mediator systems have a role in the mechanism of action of these medications, as well.

The behavioral activity of animals receiving low doses of Diumancal and Decurcinol was completely different from the locomotor activity of animals that received high doses of both medications with the combination of clonidin. In both cases, high doses deepen the sedative effect produced by clonidin. Despite the fact that this effect was not statistically clear, the result shows that 2H1-benzopyrane 2-on derivatives

influence to CNS is very complicated, and there is a need for broad neuro-pharmacological and even neuro-chemical investigation.

The evidence that CCB-s open these structures in low doses and block in high doses, and besides this, the fact that clonidin blocks N-type calcium channels, explains why diumancal and decurcinol in high doses potentiates the sedative effect of clonidin [2].

In the second stage of present study, the regional concentration of NA and DA were measured on the hypothalamus, striatum and the frontal cortex of rats. The results once again confirmed that CCB's have unique neuro-chemical action. As shown in Table 2, diumancal in a 0,1mg/kg dose decreased the levels of NA in the hypothalamus and frontal cortex, but increased its levels in striatum in 7,6%. Low doses of diumancal increased the levels of DA in the hypothalamus and the frontal cortex in 10,2% and 10,5% accordingly, but decreased its levels in striatum by 9%.

The results of the neuro-chemical investigation of Decurcinol (1mg/kg) were different from those of the Diumancal in a 0,1mg/kg dose. A 1mg/kg dose of Decurcinol significantly decreased NA levels in the hypothalamus and frontal cortex,

Table 2

The Effect of Diumancal, Decurcinol and Verapamil on Levels of Monoamines (ng/g) in Rat's Brains

Substance	Dose mg/kg	Hypothalamus		Striatum		Frontal cortex	
		NA	DA	NA	DA	NA	DA
Control	NaCl 0,9%	689,6 (675-700)	756,6 (740-770)	563,8 (546-580)	642,1 (620-668)	548,1 (520-574)	582,0 (565-590)
Diumancal	0,1	617.8* (605-625)	774.4** (750-790)	606.8* (590-620)	584.3 ** (570-600)	493.6* (478-504)	612.8* (600-624)
Diumancal	1	527.3* (520-538)	683.9* (674-694)	401.6* (388-415)	553.6* (535-570)	416.0* (410-426)	468.6* (460-475)
Decurcinol	1	601.6* (580-625)	689.1* (674-700)	582.9* (546-610)	544.1* (535-550)	456.8* (448-475)	597.1** (510-616)
Decurcinol	10	581.8* (564-596)	613.4* (600-624)	469.5* (460-480)	464.5* (456-475)	445.1* (430-458)	469.0* (460-480)

Statistical significance according to Wilcoxon-Mann-Whitney: \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$

and increased the striatal NA level 2,2 times less than 0,1 mg/kg Diumancal. Decurcinol (1 mg/kg), but not Diumancal, decreased hypothalamic DA.

The stimulating effect of low doses of Diumancal, in comparison with Decurcinol, is related to the fact that Diumancal severely increases striatal NA and increases the DA level in the hypothalamus differently from decurcinol.

High doses of Diumancal (1mg/kg) and Decurcinol (10mg/kg) decrease the levels of NA and DA in all three brain structures. This fact is a possible explanation for the sedative effect of these medications.

In conclusion, the behavioral and biochemical changes produced by novel CCB-s Diumancal and Decurcinol could be of great interest in light of the possible use of calcium antagonists to treat disorders of the central nervous system.

### Conclusions

1. Diumancal and decurcinol were completely ineffective in preventing the sedative effect of  $\alpha$ -methyl tyrosine.

2. Both medications, when administered in low doses, slightly reduced clonidine-induced sedation in rats. This effect was more remarkable in horizontal and vertical reactions. There were not any statistically significant changes in the defecation, grooming and searching components of behavioral reactions.

3. Both in high doses deepens clonidin induced sedation, but not in a way that is statistically significant.

4. Diumancal and decurcinol both affect the brain biogenic amines, suggesting both the inhibition and activation of monoaminergic systems, according to dosage.

### References

1. Czarnecka E, Tymczyszyn W. The influence of calcium channel blockers on the central action of clonidine. *Pol J Pharmacol.*, 1994, № 46, p. 125-31.
2. Fulga I.G, Stroescu V. Experimental research on the effect of calcium channel blockers nifedipine and verapamil on anxiety in mice. // *Rom J Physiol.* 1997; p. 34-36.
3. Hirning LD, Fox AP, McClesky, EW, Olivera BM, Thayer SA, Miller RJ, Tsien RW. The dominant role of N-type calcium channels in the evoked release of norepinephrine from sympathetic neurons. *Science*, 1988, № 239, p. 57-61.
4. Pucilowski O., Psychopharmacological properties of calcium channel inhibitors. *J. Psychopharmacology*, 1992, № 109, p. 12-29.
5. Qəniyev M., Abdullayeva R.- Yeni nəsil kalsium antaqonistləri diumankal və dekursinolun davranış reaksiyalarına təsirinin eksperimental tədqiqi.- *Azərbaycan əczaçılıq və farmakoterapiya jurnalı*, 2008, № 2, p. 26-29.
6. Rech R.H., Borys H.K., Moore K.E. Alterations in behavior and brain catecholamine levels in rats treated with  $\alpha$ -methyltyrosine. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1966; № 153, p. 412-419.
7. Абышев А.З., Агаев Э.М. Семенов Е.В. Антагонисты ионов кальция нового поколения. Баку, 2003.
8. Коган Б.М., Нечаев Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе. *Лаборатор. дело*, 1979; №5, p. 301-303.
9. Степанов К.А. Центральные эффекты диуманкала и других новых производных бензопирана. Автореферат дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2000.

**Rashida Abdullayeva, M.D., Senior Researcher**

*Department of Pharmacology*

*Azerbaijan Medical University*

*Baku, Mardanov Str.*

*Tel.: (994 12) 4 39 44 88*

*E-mail: abdu\_rashida@mail.ru*

**Receptionat 26.03.2009**

## Coma hepatică virală B și/sau D la gravidele cu eclampsie nonconvulsivă

S. Țibuleac

Catedra Boli Infecțioase, Facultatea Perfecționare a Medicilor  
USMF „Nicolae Testemițanu”

### The Hepatic Coma of Viral Origin B and/or D in Pregnancy and in Eclampsia without Convulsions

The hepatic coma of viral origin B and/or D occurs during all periods of pregnancy but is more common during the last trimester. Pregnancy in the last trimester can be complicated by eclampsia characterized by specific clinical symptoms which evolve into coma. Very few cases are known of a coma in pregnancy which evolved during eclampsia without convulsions. The diagnosis of these cases is difficult. The article describes a coma which evolved during eclampsia without convulsions which was initially believed to be an hepatic coma of viral (B) etiology.

**Key words:** hepatic viral coma, eclampsia.

### Печеночная кома вирусной этиологии В и/или D у беременных с бессудорожной эклампсией

Печеночная кома вирусной этиологии В и/или D не исключается во всех периодах беременности. Беременность в последнем триместре может осложняться эклампсией, протекающей с характерными клиническими симптомами и с развитием комы. Реже печеночная кома у беременных развивается при эклампсии, протекающей без судорог. В подобных случаях дифференциальная диагностика комы сложна. Описывается случай комы при эклампсии без судорог, первоначально принятая как печеночная кома вирусной В этиологии.

**Ключевые слова:** печеночная кома вирусной этиологии, эклампсия.

### Introducere

Maladiile hepatice deține un loc important în morbiditatea și mortalitatea femeilor gravide. Printre aceste maladii în Republica Moldova se includ și hepatita virală B (HVB) și/sau hepatita virală D (HVD). Coma cauzată de HVB și/sau HVD acută la gravide poate fi înregistrată în tot decursul sarcinii mai rar – în primul trimestru și, mai frecvent – în ultimul trimestru de sarcină, și cu un deces în 80-90% din cazuri [4].

Dintre gestozele tardive fac parte edemul gravidic, nefropatia, eclampsia [3]. Eclampsia este stadiul culminant de evoluție a gestozei [1]. Se caracterizează printr-o simptomatologie complexă, simptomul cel mai evident fiind convulsii. Manifestările clinice în eclampsie sunt bine cunoscute specialiștilor: hipertensiune arterială, hiperreflexie, cefalee, tulburări vizuale și contracții musculare involuntare periorbitale și ale feței, apoi urmate de convulsii generalizate tonice, faza de convulsii clonice și apoi faza comatoasă (V. Achim et. al., 1989). În cazuri extrem de grave apare o stare de comă, neprecedată de convulsii, numită „eclampsie neconvulsivă” (Gh. Paladii, 1993). Modificările hepatice macro- și histopatologice, înregistrate în hepatita virală fulminantă diferă de cele atestate în coma neprecedată de convulsii, numită „eclampsie neconvulsivă” [2, 5]. Diagnosticul comei în „eclampsie neconvulsivă” este dificil [4]. Activitatea de mai mulți ani în secția specializată de patologie hepatică (hepatite virale etc.) la femei, inclusiv la femeile gravide, mi-a permis să acumulez cunoștințe teoretice și practice nu numai în diagnosticul și în tratamentul comei hepatice de etiologie virală (HVB și/sau HVD), dar și în cel al comei de altă etiologie (hepatoză grasă acută de sarcină etc.).

### Scopul lucrării

A prezenta caz de comă neprecedată de convulsii și numită „eclampsie neconvulsivă” confundată cu coma hepatică virală, suspectată în timpul necropsiei și confirmată prin multiple investigații histopatologice ale diferitor organe și țesuturi.

### Materiale și metode

Pacienta T. C., cu vârsta de 21 de ani, a fost internată în maternitate pe 14.01. cu diagnosticul: sarcina 36-37 de săptămâni, nefropatie de gradul II. Starea generală în ziua spitalizării și în următoarele zile era apreciată de specialiști drept satisfăcătoare. Anterior a suportat viroze respiratorii. Până la concediul prenatal a activat în calitate de laborant biochimic, deseori semnală diverse manifestări alergice, care dispăreau după administrarea preparatelor desensibilizante. În timpul serviciului contacta cu diferite substituții biologice umane (sânge, urină etc.). În tot decursul sarcinii regulat (de multiple ori) era supusă diferitelor manopere parenterale instrumentale medicale.

Pe 11.02., în jurul orei 22.00 – naștere prematură. După câteva ore (1-3) s-a constatat o scădere a tensiunii arteriale (până la 0), lăuza „brusc” și-a pierdut conștiința. În decursul câtorva ore au apărut semne clinice hemoragice, icter scleral moderat, oligurie, apoi anurie și, concomitent, edem universal. Rezultatele de laborator efectuate în primele 3-4 ore de

comă: hemograma: eritrocitele – 2,6 mln, leucocitele – 7600, neutr. neseg. – 49% și segmen. – 40%, limfocitele – 6%, monocitele – 2%, eozinofilele – 3%, VSH – 10 mm/oră. Urina – tulbure, întunecată, proteina – 1,65%, eritrocitele acoperă câmpul vizual. Bilirubina totală – 40 mcmol/l, directă – 14,4 mcmol/l, proteina serică totală – 48,3 g/l, protrombina – 50%, ureea – 2,8 mmol/l, activitatea ALAT – 3,1 mmol/l, AsAT – 3,4 mmol/l. După 10 ore de comă, eritrocitele – 1,2 mln, leucocitele – 19800, neutr. neseg. – 18% și segm. – 56%, limfocitele – 19%, monocitele 4%, eozinofilele – 2%, celulele plasmatice – 1%, VSH – 60 mm/oră, bilirubina totală – 98 mcmol/l, directă 4% mcmol/l, ALAT – 12,7 mcmol/l, AsAT – 3,9 mcmol/l, ureea – 11 mcmol/l.

În baza datelor epidemiologice (contact profesional cu sângele, multiple manopere parenterale instrumentale medicale în tot decursul sarcinii), clinice (icter scleral și cutanat, semne hemoragice în diferite regiuni ale corpului) și paraclinice (hiperbilirubinemie, hipertransaminazemie, hipoprotrombinemie) obstetricienii au stabilit la lăuză diagnosticul prezumtiv: hepatită virală acută, forma fulminantă, comă hepatică.

Consiliul medical cu participarea autorului relatării, întrunit după 12 ore de comă, a constatat starea generală foarte gravă, coma, tegumente palide cu multiple peteșii, purpuri și echimoze, sclere icterice, ficatul la nivelul rebordului costal drept, ascită, anasarcă. Laparoscopia efectuată în 15 ore de comă a determinat prezența în cavitatea abdominală a lichidului sangvinolent, capsulă retinată a ficatului, pe suprafața ficatului hemoragii și hematome.

Consultul medical a stabilit diagnosticul: sarcină 36-37 de săptămâni, naștere prematură (făt mort), nefropatie de gradul II, ruperea precoce a membranelor amniotice, șoc anafilactic medicamentos, insuficiență cardiovasculară și hepatorenală, coma de gradul II, sindromul microaglutinării diseminate.

Hepatita virală B și/sau D fulminantă, în componența diagnosticului stabilit de consultul medical n-a fost înregistrată, dar teoretic nu a putut fi exclusă. S-a recoltat probă de sânge, în care s-a determinat bilirubina totală – 192 mcmol/l, bilirubina directă – 88 mcmol/l, ALAT – 11,7 mcmol/l, ureea – 21,3 mcmol/l și prezența în sânge a Ag HBs. Decelarea Ag HBs în proba de sânge a complicat și mai mult diagnosticul diferențial dintre coma hepatică virală B și coma determinată de careva variantă de gestoza. Și totuși hepatita virală B fulminantă la lăuză a fost exclusă până la deces, în baza lipsei în proba de sânge a anticorpilor specifici pentru hepatita virală B acută – anti-HBc IgM examinați prin testul ELISA.

După 32 de ore de comă lăuza a decedat. Diagnosticul anatomopatologic: sarcină 36-37 de săptămâni, naștere prematură, eclampsie nonconvulsivă, hepatonecroze multiple masive și degenerescentă grasă, icter parenchimatous, ficat de consistență moale, de aspect gălbui, cu capsulă retinată și cu desen lobular atenuat, insuficiență renalohepatică acută, sindrom hemoragic, sindrom desiminat de coagulare intravasculară, hematurie, hidrotorax, pericardită exsudativ-hemoragică, ascită sangvinolentă, anasarcă, anemie polietologică, edem pulmonar și cerebral.



**Concluzie**

Deși frecvența „eclampsiei neconvulsivă” este redusă (1/1000-1500 de sarcini), această gestoază tardivă are o evoluție foarte severă și fulgerătoare, necesită o studiere continuă a patogeniei: manifestările clinice precoce, diagnosticul diferențial în coma cerebrală hepatică la gravide și în coma cerebrală în gestoza tardivă – „eclampsie neconvulsivă”.

**Bibliografie**

1. Achim V., Moiscu D. Eclampsia. Obstetrică și ginecologie, 1989, Nr. 4, p. 289-291.
2. Georgescu L. Morfopatologia ficatului. Morfopatologia. București, 1971, 340 p.

3. Paladi Gh. Gestozele tardive. Obstetrica. Chișinău, 1993, p. 152-154.
4. Țibuleac S. Unele dificultăți în diagnosticul diferențial al comei în hepatita virală și eclampsia fără convulsii. Symposia professorum. Seria Medicina, Chișinău, 2001, p. 104-106.
5. Каньшина. Патоморфология эклампсии. Архив патологии. М., 1986, № 9, с. 77.

**Sava Țibuleac, dr. h., profesor**  
Catedra Boli Infecțioase, FPM  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, Bd. Ștefan cel Mare, 163  
Tel.: 205342

**Recepționat 29.07.2008**

## Genetica sindromului metabolic: studiile de agregare în familii

G. Curocichin

Catedra Medicina de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Genetics of the Metabolic Syndrome: Family Aggregation Studies

The article is a compilation of research on the heredity qualities of the metabolic syndrome and its components, independent risk factors of cardiovascular diseases and type II diabetes mellitus published in 31 journals over an eleven-year period. There is a general consensus in favor of a strong causative genetic component for metabolic syndrome. This assumes a relatively limited number of loci with pleiotropic effects. Some data supports the hypothesis of intergenetic interaction in the realization of the syndrome. Environmental factors seem to play an important role in the initiation and progression of the metabolic syndrome in individuals with genetic predisposition to the condition/disease.

**Key words:** insulin resistance, metabolic syndrome, genetics, heritability.

### Генетика метаболического синдрома: исследования агрегации в семьях

Изучены публикации, посвященные семейному наследованию метаболического синдрома и его составных компонентов, являющихся самостоятельными факторами повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа. Были проанализированы результаты работ по теме с глубиной поиска 11 лет. В частности, были отобраны 31 статья со свободным доступом к полному тексту публикации. Результаты изученных работ свидетельствуют о существовании сильной генетической компоненты в патогенезе метаболического синдрома. Предполагается наличие относительно небольшого количества локусов с плейотропным эффектом в отношении проявлений этого синдрома. Имеются данные в пользу гипотезы межгенного взаимодействия в процессе реализации синдрома. Важная роль в инициации и прогрессировании метаболического синдрома у лиц, предрасположенных к нему генетически, принадлежит факторам внешней среды.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, метаболический синдром, генетическое наследование.

**Introducere**

Prevalența fenomenului denumit „sindrom metabolic” (SM) sau sindromul de insulinorezistență este mare în toate populațiile studiate până în prezent. Acest sindrom se întâlnește la toate grupurile de vârstă, demonstrând o creștere a răspândirii în grupurile cu vârstele medii și avansate. Totodată, prevalența SM depinde de etnie, aria geografică de reședință a populațiilor studiate și de criteriile diagnostice aplicate pentru depistarea lui. Rezultatele menționate în majoritatea lucrărilor în domeniu susțin că atât componentele individuale, constituate ale sindromului metabolic, cât și sindromul integral prezintă un factor

de risc sporit de mortalitate de toate genezele, în special de cele cardiovasculare și complicațiile diabetului zaharat de tipul II. Prevalența înaltă și variațiile ei de la populație la populație sugerează prezența unei componente genetice puternice, care favorizează dezvoltarea sindromului metabolic la unele populații.

**Scopul lucrării** a fost elucidarea în baza datelor din literatură a rolului factorului genetic în transmiterea prin ereditate și dezvoltarea sindromului metabolic, precum și a componentelor constituente ale acestuia care, de sine stătător, prezintă factori de risc sporit cardiovascular și de diabet zaharat de tipul II.

În studiile bazate pe familii, manifestările fenotipice similare între rude produc informația referitoare la contribuția generală a genelor la variația caracteristicilor clinice. Pentru studiile familiale sunt importante loturile mari, în special când este necesar de comparat transmiterea ereditară între subgrupuri de tineri și vârstnici, femei și bărbați. Aceste condiții cauzează numărul relativ limitat al studiilor de acest gen. Unul dintre studiile de amploare, analizând 98 de trăsături cantitative la o cohortă de 6148 de participanți din Sardinia, cu vârstele cuprinse între 14 și 102 ani, și 34469 de perechi de rude, membri ai acestei cohorte, a constatat că toate caracteristicile analizate posedă o componentă genetică semnificativă. Efectele genetice explicau, în medie, 40% din variabilitatea a 38 de parametri de laborator ai sângelui; 51% – din variabilitatea a 5 indici antropometrici; 25% – a 20 de parametri de funcționare a sistemului cardiovascular și 19% – pentru 35 de trăsături personale. Patru trăsături au demonstrat caracter X-linkat. Analiza bivariată a demonstrat că determinantele genetice ale mai multor manifestări sunt comune, inclusiv ale multor trăsături personale și ale celor legate de sindromul metabolic. S-a constatat că, în pofida diferențelor în mărirea efectului eredității, mult mai pronunțat în privința valorilor tensionale, la persoanele cu vârsta mai mare de 42 de ani, aceleași *locus*-uri genetice contribuie la variabilitatea factorilor analizați la tineri și la vârstnici, bărbați și femei [24].

Contribuția efectelor genetice și ale mediului ambiant în asocierea dereglărilor metabolice, care se includ în sindromul metabolic, rămâne o arie de interes deosebit în cercetare. În scopul explorării arhitecturii genetice a SM, a fost examinat un lot de 289 de perechi de gemeni vârstnici din *Swedish Adoption/Twin Study of Aging*, cu vârstele cuprinse între 52 și 85 de ani, dintre care 140 de perechi au fost educați separat. Au fost evaluate componentele SM: indexul masei corporale (IMC), rezistența la insulină (RI), trigliceridele (TG), colesterolul lipoproteidelor cu densitate înaltă (HDL-colesterolul) și tensiunea arterială (TA) sistolică. Pentru evaluarea influențelor genetice și celor ale mediului ambiant, s-au estimat corelațiile în limitele unei clase de indici, corelațiile între gemeni și analiza de corespundere unui model. S-a constatat că toate cinci componente ale SM sunt influențate de un factor genetic latent comun, atunci când numai trei componente (trigliceridele, rezistența la insulină și HDL-colesterolul) sunt influențate de factorul mediului ambiant specific indivizilor. S-a demonstrat că factorul genetic în mare măsură influențează IMC, gradul de rezistență la insulină și, în măsură mai mică, concentrațiile trigliceridelor, HDL-colesterolului și TA sistolică, atunci când factorul mediului ambiant exercită influența similară asupra trigliceridelor, HDL-colesterolului și, în măsură mai mică, asupra rezistenței la insulină. Tensiunea sistolică era legată cu sindromul metabolic, deși slab, numai prin efectele genetice [11].

În familiile din *Québec Family Study* a fost studiată asemănarea gradului de obezitate abdominală și tensiunea arterială, cu utilizarea modelului de corelare familială în mod bivariat. Rezultatele au demonstrat că gradul de obezitate abdominală corelează strâns cu valorile tensionale, în special raportul abdomen/coapsă cu TA diastolică, ceea ce sugerează

efectul genetic pleiotrop și/sau efectul mediului ambiant comun al familiei. Gradul înalt de similaritate, între soți și soții, a tensiunii arteriale cu raportul abdomen/coapsă presupune influența mediului ambiant comun. Rezultatele acestui studiu confirmă legătura ereditară: valorile tensionale și gradul de obezitate abdominală. Faptul că rezultatele au fost obținute în lotul de familii predominant normotensive și nonobeze sugerează că această conexiune implică căile metabolice normale [26, 25].

Efectul pleiotrop al genelor implicate în codificarea componentelor SM a fost presupus deja în 1996. Pentru testarea acestei ipoteze au fost analizate 41 de familii incluse în *San Antonio Family Heart Study* (SAFHS). Studiul a depistat un grad înalt de corelație genetică între concentrațiile de insulină bazală și stimulată cu IMC, HDL-colesterol, raportul abdomen/coapsă, indicând că aceeași genă sau set de gene, influențează fiecare dintre perechile de caracteristici studiate [18].

Studiul corelațiilor genetice a doispzece factori, tradiționali și netradiționali, care fac parte din sindromul metabolic, inclusiv a factorilor legați cu inflamația, în 445 de familii participante la *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) *Family Heart Study* a relevat existența corelațiilor genetice semnificative statistic între IMC, circumferința abdomenului, HDL-colesterol, trigliceride, insulină, PAI-1 și între concentrațiile sangvine ale acidului uric și toate variabilele numite, cu excepția insulinei. Concentrațiile proteinei C-reactive și numărul de leucocite au fost în corelație statistic veridice între ele; și ambele au demonstrat o corelație genetică semnificativă cu circumferința abdomenului și concentrațiile insulinei. Glicemia `a jeun nu avea corelații semnificative nici cu una dintre caracteristicile studiate. Rezultatele studiului susțin ipoteza efectului pleiotrop al genelor în clusterizarea caracteristicilor SM în familii, însă nu exclud cu certitudine efectele mediului ambiant comun [28].

Un alt studiu, axat pe elucidarea agregării familiale a clusterului factorilor de risc cardiovascular cuprinse în sindromul metabolic, bazat pe 1239 de indivizi din 309 familii participante la *Quebec Family Study*, a testat ipoteza efectelor pleiotrope genetice și/sau factorilor de mediu ambiant în condiționarea obezității abdominale și a lipidelor sangvine. A fost testată concordanța familială intercaracteristică între patru indicatori ai obezității corporale, tipul de obezitate și cinci indicatori ai lipidelor sangvine. Pentru analiza datelor a fost utilizat modelul de corelare bivariat, care a estimat corelațiile intercaracteristice între soți/soții, părinți/copii și frați/surori, după ajustarea datelor referitoare la distribuția grăsimii corporale și a lipidelor la efectele vârstei în patru grupuri separate de sex-generație. Testele de probabilitate au relevat legătura semnificativă ( $p < 0,05$ ) între obezitate abdominală și toate testele lipidice, cu excepția colesterolului total, precum și între distribuția grăsimii corporale și HDL-colesterolul. Numai la frați/surori corelațiile intercaracteristice au fost semnificative în privința tuturor perechilor de caracteristici referitoare la grăsimi corporale – indicatori lipidici, cu ponderea factorului genetic și/sau ambianța comună, care varia de la 8% până la 40%. Prin urmare, ipoteza pleiotropismului genetic nu poate fi exclusă, însă autorii consideră că factorii

mediului ambiant sunt mai importanți decât genele comune în determinarea covariației între obezitatea abdominală și lipidele sangvine [23].

Obezitatea în copilărie este asociată cu o constelație de dereglări metabolice, care include dereglarea toleranței la glucoză, hipertensiune arterială (HTA) și dislipidemie, cunoscute ca SM. Evaluarea a 1030 de copii de origine spaniolă, cu vârstele 4-19 ani din 319 familii incluse în studiul *Viva la Familia*, a demonstrat că dintre copiii cu masa corpului mai mare decât norma, 20% au SM. Probabilitatea SM era considerabil sporită în funcție de creșterea IMC și a concentrației serice de insulină `a jeun. A fost depistat un grad semnificativ de ereditate a parametrilor precum: circumferința abdomenului, TG, HDL-colesterolul, TA sistolică, glicemia, nivelul alanin-aminotransferazei serice (ALT). Pleiotropismul depistat în TA sistolică și circumferința abdomenului, TA sistolică și glucoză serică, HDL-colesterolul și circumferința abdominală, ALT și circumferința abdominală, precum și TG și ALT se presupune a fi la baza clusterizării componentelor SM. Gradul semnificativ de ereditate și pleiotropism, observat versus componentelor SM, indică contribuția genetică puternică în apariția SM la copiii supraponderali de origine spaniolă cu SM [3]. Evaluarea ipotezei că copiii părinților cu sindromul de insulinorezistență au un grad mai mare de rezistență la insulină și la profiluri nefavorabile în sensul riscului de boli cardiovasculare, efectuată pe un lot de 220 de copii europoizi, 36 copii afro-americieni, cu vârstele 11-15 ani, și 378 de părinți ai lor a relevat faptul că, la copiii care aveau cel puțin un părinte cu SM, se înregistrau concentrații statistic veridice mai mari de insulină serică `a jeun după ajustare la sex, rasă, vârstă și stadiul Tanner. Media IMC, circumferința abdomenului, raportul abdomen/coapsă și procentul grăsimii viscerale, de asemenea, au fost semnificativ mai mari la copiii cu părinte afectat, însă diferențe semnificative ale concentrațiilor lipidelor sau în valori tensionale nu au fost înregistrate între două grupuri. Aceasta permite de a concluziona că rezistența la insulină și obezitatea pot fi cele mai precoce manifestări ale SM, la copiii cu anamneza ereditară agravată în privința acestui sindrom [22].

Evaluarea parametrilor hemodinamici și metabolici la descendenții normotensivi ai pacienților cu HTA malignă (vârsta medie  $22 \pm 7$  ani; 23 de bărbați; 27 de europoizi) în comparație cu descendenții normotensivi ai persoanelor normotensive (vârsta medie  $21 \pm 4$  ani, 23 de bărbați, 25 de europoizi) a demonstrat că descendenții pacienților cu HTA malignă au IMC mai mare ( $24 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>) decât descendenții normotensivilor ( $22 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>). Descendenții persoanelor cu HTA au avut valori tensionale mai mari, luate în oficiu și obținute prin monitorizare timp de 24 de ore, demonstrând o variabilitate a TA și a frecvenței contracțiilor cardiace mai mari decât la descendenții normotensivilor, precum și scăderea TA nocturnă mai mică. La descendenții normotensivi ai persoanelor cu HTA malignă, au fost înregistrate concentrații mai reduse de HDL-colesterol, concentrații mai mari de insulină și de noradrenalină în plasmă și un raport mai mare insulină/glucoză în sânge ( $p < 0,05$ ) decât în grupul descendenților persoanelor normotensive. Prin urmare,

descendenții persoanelor cu HTA malignă demonstrează schimbări hemodinamice, neuromorale și metabolice tipice pentru sindromul metabolic [17].

La compararea descendenților pacienților cu diabet zaharat de tipul 2 ( $n = 253$ ), cu descendenții persoanelor fără diabet ( $n = 275$ ), s-a constatat că, la descendenții diabeticii, valorile tensionale și profilul nictimeral al tensiunii arteriale nu se deosebeau de acești parametri la descendenții nondiabeticilor, însă IMC, raportul abdomen/coapsă, glicemia `a jeun, peptida C, indexul rezistenței la insulină, concentrațiile trigliceridelor, apolipoproteinei B (apoB) și raportul apoA/apoB au fost semnificativ mai mari în grupul descendenților nondiabetici ai persoanelor cu diabet zaharat de tipul 2 în comparație cu descendenții nondiabetici ai persoanelor fără diabet zaharat. În pofida faptului că profilul tensional la descendenții diabeticii a fost menținut, ei se deosebeau prin prezența componentelor SM [7]. Nauck M. A. et al. (2003), după o supraveghere timp de 25 de ani a rudelor de gradul 1 ale pacienților cu diabet zaharat de tipul 2, au constatat că din 135 de participanți în studiu, 22 au avut o toleranță dereglată la glucoză, iar 42 au evoluat spre diabet. Dereglarea metabolismului glucidic a demonstrat o asociere statistic semnificativă cu vârsta, IMC sporit, raportul abdomen/coapsă, valori tensionale sistolice sporite, concentrațiile bazale de insulină sporite, concentrațiile sporite de acizi grași liberi și trigliceride, precum și cu concentrațiile reduse de HDL-colesterol. Astfel, practic o jumătate din rudele de gradul 1 ale pacienților cu diabet zaharat de tipul 2 au demonstrat dereglări ale metabolismului glucidic, asociate cu prezența componentelor SM [19].

*Hong Kong Family Diabetes Study* a examinat 79 de familii (913 indivizi) în agregarea familială și clusterizarea diabetului zaharat de tipul 2 și SM predominant în familii cu diabet zaharat de tipul 2, depistat la vârsta de până la 40 de ani. Din numărul familiilor investigate, 78% aveau cel puțin un membru, cu vârsta de instalare a diabetului zaharat de tipul 2, până la 40 de ani. Prevalența SM la probanzi a constituit 53% și 25%, la sibliși. S-a constatat un indice înalt de recurență, la sibliși, a diabetului zaharat de tipul 2 (4,3), a hipertensiunii arteriale (2,9) și a obezității centrale (2,0). Așa indicatori ca IMC, circumferința abdominală, TA, concentrațiile plasmatice de insulină, trigliceride, HDL-colesterol, gradul de rezistență la insulină, indicii funcției celulelor  $\beta$ -pancreatice au avut grade înalte de heritabilitate, variind între 0,45 și 0,63. Analiza cantitativă în mod bivariat a demonstrat contribuția diferențiată a factorilor genetici și ai mediului ambiant la corelația fenotipică între perechile de caracteristici metabolice. Indicii de obezitate au demonstrat cel mai înalt grad de corelație fenotipică cu celelalte caracteristici și au fost în mai mare măsură influențați de factorii genetici, corelațiile genetice constituind 0,29–0,60. Autorii remarcă faptul că, agregarea familială semnificativă a diabetului zaharat de tipul 2 cu fenotipurile asociate, inclusiv obezitatea, TA și dislipidemia, sugerând că clusterizarea trăsăturilor metabolice are loc datorită interacțiunii efectelor genelor cu factorii comuni ai stilului de viață și ai mediului ambiant [15].

Studierea schimbărilor sistemului fibrinolitic, la descendenții normoglicemici ai pacienților cu diabet zaharat de tipul 2, a demonstrat că în acest grup se constată o activitate

sporită a inhibitorului activării plasminogenului de tipul 1 (PAI-1), ceea ce indică o fibrinoliză redusă la acești indivizi. Asocieri între concentrațiile de insulină și activitatea sporită a PAI-1 nu au fost înregistrate [9].

Studiul din Buenos Aires, Argentina, axat pe determinarea asocierii componentelor SM la 620 de copii și la mamele lor, a relevat prevalența acestui sindrom de 10,8%, la copii, și de 11,0%, la mame. Prevalența obezității centrale a fost mai mică la mamele copiilor fără SM (41,2% versus 78,8%, respectiv;  $p < 0,001$ ). Mamele copiilor fără SM aveau IMC mai mic ( $p < 0,001$ ) și circumferința abdomenului mai mică ( $p < 0,001$ ). Circumferința abdomenului la mame era un predictor independent semnificativ al SM la copiii lor, după ajustare la concentrațiile de trigliceride, colesterol, glucoză sangvină și la vârstă (raportul probabilităților fiind 2,11), ceea ce demonstrează că circumferința abdomenului la mamă poate prezice apariția SM la copilul ei [10].

Fenomenul de agregare a SM în familii și diversa prevalență a lui în diferite grupuri etnice presupune existența predisunerii genetice. Studiul axat pe transmiterea ereditară și pe clusterizare a componentelor SM, efectuate în diferite grupuri etnice din Canada, anii 1980-1990, a inclus 873 de indieni Cree-Ojibwa, 387 de inuiți și 2670 de canadieni de proveniență europeană. Analiza factorială a transformat 10 variabile antropometrice și metabolice în trei factori independenți. A fost constatat faptul că, trei factori, care luați împreună determină 64,3% din variabilitate, pot fi identificați ca fiind: „factorul obezității” (suma ponderilor masei corporale, a taliei, a circumferințelor abdominale și a coapsei și a HDL-colesterolului); „factorul tensiunii arteriale” (suma ponderilor tensiunii arteriale sistolice și celei diastolice și a colesterolului total); și „factorul lipidic/glicemic” (suma ponderilor trigliceridelor, colesterolului total, HDL-colesterolului și glicemiei `a jeun). Datele referitor la concentrațiile bazale ale insulinei au fost prezente numai într-un subgrup, însă analiza lor demonstrează că acestea pot fi considerate într-un grup cu glicemia. Ponderile factorilor generate prin analiza multifactorială erau diverse în diferite grupuri etnice, demonstrând dependența de prezența diabetului și de sex. La indieni s-au atestat cele mai mari ponderi ale tuturor acestor trei factori, iar la inuiți – cele mai inferioare ponderi ale factorului obezității și nu se deosebeau de grupul de proveniență europeană în privința ultimilor doi factori. Prin urmare sindromul metabolic, cu o prevalență substanțială în diferite grupuri etnice, variază prin tipul manifestărilor fenotipice, unele dintre componente ale sindromului fiind mai pronunțate în anumite grupuri [14].

Un instrument important în studierea procesului de transmitere ereditară a diferitelor maladii este studierea familiilor, în mai multe generații, relativ izolate geografic. Studiul sindromului metabolic a fost efectuat în cinci familii sănătoase extinse arabe Omani și a cuprins 1277 de indivizi. Gradul de heritabilitate a devierilor componente ale SM și ale altor manifestări asociate a fost estimat prin metoda decompoziției de varianță, cu utilizarea programului SOLAR. Prevalența generală a sindromului, conform definiției Federației Internaționale de Diabet (IDF), a con-

stituit 23%. S-au constatat următorii indici de heritabilitate, cu o semnificație statistică înaltă: talia (0,68), masa corporală (0,68), IMC (0,68), HDL-colesterolul (0,63), leptina serică (0,55), procentul grăsimii viscerale (0,53), colesterolul total (0,53), insulina bazală în ser (0,51), indexul de rezistență la insulină estimat conform metodei HOMA (0,48), TG în ser (0,43), circumferința abdominală (0,40), TA diastolică (0,38) și glicemia postprandială (0,17). Gradul de heritabilitate a SM, definit conform IDF, a constituit 0,38. Diferențele substanțiale în gradul de heritabilitate a diferitelor determinante ale SM sugerează că unele dintre ele (masa corporală, IMC, concentrațiile HDL-colesterolului) sunt sub influență genetică substanțială, iar altele au componenta genetică mai puțin pronunțată, fiind influențate mai mult de factorii mediului ambiant [2].

Într-o serie de studii a fost evaluată asocierea sindromului metabolic cu istoricul familial de boli cardiovasculare. Studiul Dallongeville et al. (2006), bazat pe un lot de 3441 de indivizi, cu vârstele cuprinse între 35 și 64 de ani, cu aplicarea definiției SM a *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel -III* (NCEP/ATP-III), a demonstrat că prevalența SM în acest grup constituie 19,5% și istoricul de boli cardiovasculare la părinți este asociat cu sindromul metabolic la femei (43,0 versus 36,8%,  $p < 0,001$ ), însă nu și la bărbați (36,9 versus 31,8%,  $p = 0,06$ ). Similar, manifestările premature de boli cardiovasculare la părinți au fost asociate cu sindromul metabolic la femei (19,2 versus 11,8%,  $p < 0,0007$ ) și nu la bărbați (11,1 versus 11,1%, ns). La femei cu SM, după ajustare la vârstă și la nivelul educațional, probabilitatea ictusului prematur la părinți a constituit 1,84 ( $p = 0,049$ ). Probabilitățile au constituit 1,76 ( $p = 0,007$ ), pentru infarct de miocard sau ictus prematur la părinți, și 1,67 ( $p = 0,004$ ), pentru infarct de miocard sau ictus prematur sau angor pectoral la părinți. După ajustarea la prezența cardiopatiei ischemice și a altor factori de risc cardiovascular la persoanele examinate, probabilitatea de a avea părinți cu infarct de miocard sau cu ictus prematur (1,75;  $p = 0,016$ ), sau cu infarct de miocard, sau cu ictus, sau cu angor pectoral la părinți (1,79;  $p = 0,003$ ) a rămas statistic semnificativă mai mare la femeile cu SM. Astfel, sindromul metabolic este asociat cu manifestările premature ale bolilor cardiovasculare la părinți, independent de factorii clasici de risc cardiovascular, fapt care sugerează că sindromul metabolic contribuie la agregarea bolilor cardiovasculare cu manifestări premature în familii [5]. Rezultatele acestui studiu au fost confirmate pe un lot de 55 de indivizi cu manifestări premature ale bolilor cardiovasculare, 97 de descendenți ai acestora și 139 de copii de aceeași vârstă din Split, Croația [27].

În studiul *Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, care a cuprins 2265 de adulți cu vârstele între 24 și 39 de ani, a fost efectuată evaluarea grosimii complexului intima-media, a complianței arterei carotide și a dilatării arterei brahiale condiționate de fluxul sangvin după 21 de ani de supraveghere. S-a constatat faptul că indivizii, cu un istoric familial pozitiv de boli cardiovasculare, aveau grosimea complexului intima-media mai mare ( $p = 0,03$ ) decât cei cu un istoric familial negativ. Indicii dilatării arterei brahiale și ai complianței arterei carotide nu au prezentat diferențe statistic semnificative



între grupurile comparate (ambele  $p > 0,2$ ), însă diferențele în grosimea complexului intima-media au rămas similare și după ajustare la factorii curenți de risc ( $p = 0,008$ ), și după ajustare la factorii de risc în copilărie, estimate 21 de ani anterior ( $p = 0,002$ ). Autorii au depistat faptul că numărul factorilor metabolici de risc (componente ale SM conform NCEP/ATP-III) corelează mai strâns cu grosimea complexului intima-media la indivizii cu un istoric familial de cardiopatie ischemică versus cei, părinții cărora nu aveau cardiopatie ischemică ( $p = 0,007$ ). Se presupune că grosimea mai mare a complexului intima-media, la descendenții părinților cu cardiopatie ischemică, poate fi explicată, cel puțin parțial, prin susceptibilitatea lor sporită la factorii de risc metabolici [12].

Estimarea transmiterii ereditare a SM, definit conform criteriilor NCEP/ATP-III, și componentelor acestuia în 89 de familii din *Northern Manhattan Family Study*, care au inclus 803 indivizi de origine spaniolă caribeiană, a relevat că transmiterea ereditară a SM în această populație constituie 24% ( $p = 0,009$ ) și variază între 16 și 60% pentru componentele acestui sindrom. Analiza factorială a relevat doi factori independenți: primul factor – lipidele/ glucoza/ obezitatea; al doilea factor – TA. Analiza gradului de heritabilitate a depistat efecte genetice semnificative asupra ambilor: 44% factori – pentru primul factor – lipidele/ glucoza/ obezitatea și 20% – pentru al doilea factor – TA. Rezultatele demonstrează gradele moderat și înalt de heritabilitate atât a SM ca atare, cât și a componentelor lui individuale în grupul etnic studiat, ce confirmă necesitatea cartării genomului în scopul evidențierii *locus*-urilor de susceptibilitate genetică către acest sindrom [16].

Analiza SM într-un lot de 432 de indivizi din 68 familii americane de proveniență japoneză cu aplicarea analizei factoriale a relevat că trei factori compuși, interpretați ca lipide, adipozitatea abdominală/insulina/glucoza/proteina C-reactivă (PC-R) și TA explică 65% din variație. Analiza transmiterii ereditare a relevat efecte semnificative genetice asupra tuturor trei factori: lipide ( $h^2 = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ), adipozitatea abdominală/insulina/glucoza/PC-R ( $h^2 = 0,27$ ;  $p = 0,016$ ), și TA ( $h^2 = 0,25$ ;  $p = 0,026$ ). Analiza efectuată demonstrează convingător că factorii complecși individuali, componente ale SM, sunt moșteniți și demonstrează influențele genetice asupra mecanismelor patofiziologice care stau la baza acestui sindrom [1].

Utilizarea analizei factoriale la etapa a 2-a a studiului *Kaiser Permanente Women Twins Study* în Oakland (CA) a permis identificarea a trei factori independenți, care explicau 66% din variația variabilelor componente ale SM la participantele în studiu în perioada 1989-1990. Acești factori au fost interpretați ca: 1) masa corporală/distribuirea grăsimii, 2) insulina/glucoza, și 3) lipidele: TG, HDL-colesterolul, diametrul maxim al particulelor lipoproteidelor cu densitate joasă (LDL). Transmiterea ereditară a fiecărui factor, în aceasta analiză, a fost estimată în baza datelor obținute la: 140 de perechi monozigote, 96 de perechi dizigote de gemeni de sex feminin fără diabet. Evaluarea heritabilității s-a efectuat prin metodologia ANOVA și metodologia probabilității maxime. Pentru factorul masa corporală/distribuirea grăsimii gradul de moștenire ereditară sugerează influența genetică moderată:

0,61 ( $p < 0,001$ ), 0,14 ( $p > 0,05$ ), și 0,71 ( $p < 0,001$ ), respectiv. Factorul insulină/glucoză a fost transmisibil la maxim în sens ereditar: 0,87, 0,92, și 0,57 (toate  $p < 0,001$ ), respectiv. Estimarea moștenirii factorului lipidic a relevat valori moderate și consistente între metodele folosite: 0,25 ( $p < 0,10$ ), 0,32 ( $p < 0,05$ ) și 0,30 ( $p < 0,05$ ), respectiv. Rezultatele obținute în acest studiu sugerează prezența influențelor genetice asupra tuturor trei „factori” și presupun că atât factorii genetici, cât și efectele mediului ambiant sunt implicate în clusterizarea componentelor SM [6].

Estimarea riscului de apariție concomitentă la sibliși și riscul de apariție pe parcursul vieții a SM și a componentelor acestuia în cohortele urmărite prospectiv, oferite de *Genetic Analysis Workshop 13*, cu utilizarea componentelor SM după definiția NCEP/ATP-III, a relevat variabilitatea considerabilă a probabilităților în funcție de perioada de timp în care acestea au fost estimate. Din cele cinci componente supuse analizei, obezitatea și hiperglicemia aveau cele mai mari probabilități în abordarea cros-secțională. Ambele aveau cele mai mari probabilități de apariție pe parcursul vieții. Însă magnitudinea probabilităților de apariție pe parcursul vieții a fost similară magnitudinii probabilităților cros-secționale, ambele fiind mai mici de 2. Astfel, rezultatele analizei nonparametrice a *linkaj*-ului pot numai sugera legătura dintre un marker și posibilitatea apariției diagnosticului de nivel jos al HDL-colesterolului și, respectiv, al SM. Prin urmare, rezultatele studiului arată că probabilitățile de apariție a SM și a componentelor acestuia variază în timp, iar probabilitățile de apariție a lor în timp nu sunt obligatoriu mai mari decât cele stabilite prin abordarea cros-secțională. Magnitudinile probabilităților nu pot prezice cu certitudine probabilitățile pentru o analiză robustă de *linkaj* [4].

Determinarea impactului anamnezei eredocolaterale agravate în privința diabetului de tipul 2 și fenotipului probandului asupra variabilelor antropometrice și metabolice ale rudelor de gradul 1 au fost studiate la 2100 de rude ale pacienților cu diabet zaharat de tipul 2 și 388 de indivizi fără un istoric familial de diabet. Tuturor li s-a administrat testul peroral de toleranță la glucoză pentru estimarea secreției de insulină (testul incremental al raportului insulină/glucoză (I/G 30)) și testul sensibilitate la insulină HOMA-IR. O parte au fost supuși testului *euglicemic clamp* ( $n = 75$ ) și testului intravenos de toleranță la glucoză ( $n = 300$ ). Pentru studierea de efect al fenotipului specific al probandului, secreția de insulină și sensibilitatea la insulină au fost comparate între rudele de gradul I ale probanzilor diabetici cu raportul sporit și mic abdomen/coapsă și ale probanzilor, cu un debut precoce și tardiv al diabetului. Indivizii cu anamneză eredocolaterală agravată în privința diabetului zaharat au fost mai rezistenți la insulină, conform indexului HOMA-IR mai mare ( $p = 0,006$ ) și nivelului mai jos de capturare de glucoză stimulată prin insulină ( $p = 0,001$ ), și au avut mai multe trăsături ale SM ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,0002$ ) în comparație cu indivizii din grupul cu anamneză eredocolaterală neagravată în privința diabetului. Secreția de insulină ajustată la rezistența la insulină (indexul de asimilare, *disposition index*, DI), de asemenea, a fost mai jos la cei cu o anamneză familială agravată în privința diabetului

zaharat ( $p = 0,04$ ). Rudele probanzilor diabetici, cu un raport abdomen/coapsă sporit, au avut valorile reduse, de capturare a glucozei mediată prin insulină în comparație cu rudele probanzilor cu un raport abdomen/coapsă mai mic ( $p = 0,04$ ). Rudele pacienților cu instalarea precoce a diabetului (vârsta < 44 de ani) au avut un grad mai înalt de insulinorezistență conform rezultatelor testului HOMA IR ( $p < 0,005$ ) și mai mic indexul de asimilare ( $p < 0,005$ ) decât pacienții cu o vârstă avansată (> 65 de ani) de instalare a diabetului zaharat. Prin urmare, instalarea precoce a diabetului zaharat și obezitatea abdominală au o influență semnificativă asupra fenotipului metabolic la rudele nondiabetice de gradul I [30].

*The Strong Heart Study*, efectuat în anii '90, asupra unei cohorte din 4228 de indieni americani, cu vârstele cuprinse între 45 și 74 de ani, în trei centre Arizona, Oklahoma, și Dakota de Nord și de Sud, a relevat, cu utilizarea analizei factoriale în a evalua clusterizarea și interdependența grupurilor de variabile caracteristice sindromului metabolic, că atât în grupul diabeticilor cât și în grupul nondiabeticilor există trei categorii de factori. La nondiabetici, clusterul din glucoză, IMC și insulină condiționa 35% (la bărbați) și 32% (la femei) din toată variabilitatea parametrilor studiați, iar clusterul din TA sistolică și din TA diastolică era responsabil pentru 25% și 22%, respectiv, la bărbați și la femei. Ambele clusteruri au fost pozitiv asociate cu cardiopatia ischemică, însă nu cu boala arterelor periferice. Componenta care a inclus HDL-colesterolul, TG și glucoza a fost asociată pozitiv cu cardiopatia ischemică, la femeile cu diabet zaharat de tipul 2, și cu boala arterelor periferice, la ambele sexe. Asociația clusterelor factorilor de risc și corelația lor cu cardiopatia ischemică sugerează existența unor chei importante care pot fi folosite în descifrarea interrelațiilor dereglărilor metabolice asociate cu insulinorezistență și diabetul zaharat cu maladiile cardiovasculare [8].

Legătura diabet zaharat și risc sporit de dezvoltare a bolilor cardiovasculare, precum și cu evoluția lor accelerată, se consideră bine stabilită. Datele obținute în *Strong Heart Family Study* (SHFS) au demonstrat un grad sporit de moștenire a factorilor de risc cardiovascular, precum și rolul diabetului zaharat în calitate de predictor important al unui grup de fenotipuri în loturi mari de indieni americani din Arizona, Oklahoma și Dakota. Arhitectura genetică a acestor corelații, rămâne puțin elucidată. Cu scopul de a determina dacă efectele genetice ale factorilor de risc cardiovascular în SHFS diferă la diabetici și la nondiabetici, 950 de indivizi, cu vârstele mai mari de 18 ani din 32 de familii extinse, au fost examinați în perioada cuprinsă între anii 1997 și 1999. S-a înregistrat faptul că factorii genetici, care influențează IMC, distribuția grăsimii în corp, nivelul TG, HDL-colesterolului și raportul abdomen/coapsă sunt expresate diferit la indivizii cu diabet în comparație cu nondiabeticii. Aceasta presupune că în mediul genetic și ambianța creată de diabetul zaharat pot exista determinante genetice diferite ale factorilor de risc cardiovasculari [20].

Analiza realizată în lotul de indieni americani și relevantă în *Strong Heart Study* a demonstrat faptul că diferite variabile caracteristice ale insulinorezistenței se manifestă în clusteruri,

deși informația cu privire la determinarea genetică a acestor clusteruri lipsește. În tentativa de a explora influențele agregării fenotipurilor de insulinorezistență și a evalua contribuția genetică și a mediului ambiant în dezvoltarea acestor factori, a fost utilizată abordarea de analiză a factorilor principali la participanții *Strong Heart Family Study*. Pentru analiza factorilor principali au fost selectate nouă caracteristici: IMC, TA sistolică, TA diastolică, glucoza `a jeun, HDL-colesterolul, logaritmul natural al concentrației plasmatice de insulină, logaritmul natural al concentrației de TG, procentajul grăsimii viscerale și raportul abdomen/coapsă. Analiza a relevat trei clusteruri: glucoza/insulina/obezitatea; TA și dislipidemia. Folosirea abordării de estimare a varianței componentelor și a ajustării la efectele vârstei, sexului și ale medicației administrate, a permis depistarea gradului semnificativ de moștenire ereditară ( $h^2$ ) a factorilor menționați, respectiv:  $h^2 = 0,67$ ,  $h^2 = 0,33$ , și  $h^2 = 0,61$ . Analiza multivariată nu a depistat corelații genetice semnificative între factorii stabiliți. Aceasta susține ipoteza că ereditatea explică o proporție substanțială din variabilitatea factorilor care stau la baza sindromului de insulinorezistență la indienii americani și că acești factori sunt genetic independenți [21].

Clusterizarea între hipertensiune arterială și alte dereglări metabolice legate de sindromul metabolic a fost investigată și confirmată în studii cros-secționale și prospective. Studiul descendenților au demonstrat că caracteristicile SM apărute în clusteruri au componente familiale. Rămâne, însă, incert faptul dacă clusterizarea se manifestă și la sibliși cu nivel diferit de TA, iar susceptibilitatea genetică responsabilă pentru clusterizare în familiile de hipertensivi rămâne nedeterminată. Cu scopul de a rezolva aceste probleme au fost recrutați și studiați sibliși de proveniență japoneză sau chineză, cu valori similare de TA (sibliși concordanți) sau cu valori diferite de TA (sibliși discordanți). Au fost analizate diferențele variabilelor metabolice între sibși hipertensivi și cei cu valori tensionale joase, cu calcularea gradului de moștenire poligenică a acestor variabile și a sensibilității la insulină. După ajustare la vârstă, sex și IMC, sibșii hipertensivi ( $n = 393$ ) aveau concentrații mai mari de TG ( $p < 0,0001$ ), colesterol al lipoproteidelor cu densitate foarte joasă (VLDL-colesterol) ( $p < 0,0001$ ), insulină a jeun ( $p < 0,05$ ), și rezistența la insulină determinată prin metoda HOMA ( $p < 0,05$ ) decât sibșii cu TA joasă ( $n = 389$ ), însă nu au fost detectate diferențe în concentrațiile glucozei a jeun sau HDL-colesterol. Sibșii hipertensivi, la fel, aveau concentrații plasmatice mai mari de glucoză și de insulină în plasmă după 2 ore de administrare perorală a 75 g de glucoză (respectiv,  $p < 0,001$  și  $p < 0,01$ ). Gradele de ereditabilitate a glicemiei matinale, a insulinemiei matinale și a rezistenței la insulină (estimate prin HOMA-IR) au constituit respectiv 0,58, 0,43 și 0,46; pentru TG, HDL-colesterol și IMC acestea au constituit respectiv 0,60, 0,63 și 0,54. În familiile de hipertensivi sibșii cu gradele extreme de TA au diferențe semnificative în variabile metabolice legate de sindromul metabolic. Caracteristicile de clusterizare și gradul estimat de ereditabilitate al acestor variabile metabolice indică faptul că sindromul metabolic este familial, după natură, și transmis ereditar, cel puțin, în familiile de hipertensivi, de proveniență japoneză și chineză [31].

În studiul factorilor de risc ai aterosclerozei, în familiile cu hiperlipidemie combinată și HTA, au fost analizate datele clinice și biochimice ale 1149 de indivizi, pentru a elabora două scoruri ipotetice multivariate, pentru a estima în ce măsură pacientul este afectat de sindromul metabolic. Scorurile au fost bazate pe modelul structural de colesterol al lipoproteidelor cu densitate joasă (LDL-colesterol), HDL-colesterol, TG, acid uric, creatinină, glucoză, insulină, TA sistolică și raportul abdomen/coapsă. Vârsta, sexul și IMC au fost utilizate pentru ajustarea tuturor variabilelor. În analiza de segregare a 42 de familii, fără utilizarea informației referitoare la genotipare, gradul de heritabilitate și variabilitatea cauzată de mediul ambiant, precum și componentele de covarianță au fost calculate pentru valorile individuale ale scorurilor pentru doi factori latenți. Primul scor demonstrează gradul de heritabilitate egal cu 42%; componenta de ambianță nu avea niciun impact. Acest scor reflectă concentrațiile de HDL, LDL-colesterol și TG. Al doilea scor demonstrează gradul de moștenire egal cu 16%, cu componenta mediului ambiant egală cu 7%. Acesta include insulina, acidul uric și creatinina. Se presupune că ambele scoruri pot servi bază sau punct de reper în clasificarea ulterioară fenotipică a SM, în căutarea cauzelor genetice [13].

A fost demonstrată corelația semnificativă genetică și fenotipică aflată la baza clusterizării caracteristicilor implicate în sindromul de insulinorezistență. Scopul studiului a fost de a identifica regiunile cromozomale care contribuie la manifestarea caracteristicilor legate de insulinorezistență, reprezentate prin factorii compuși derivați din analiza factorială. Datele din *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Family Heart Study* au fost supuse analizei factoriale de probabilitate maximă, care a generat factorul SM, compus din IMC, raportul abdomen/coapsă, grosimea pliului cutanat subscapular, trigliceride, HDL, indexul HOMA, PAI-1 și acidul uric seric. Datele genetice au fost obținute pentru 2467 de indivizi din 387 de familii cu trei generații (402 markeri de la *NHLBI Mammalian Genotyping Service*) și pentru 1082 de indivizi din 256 de *sibship*-uri (243 markeri de la *Utah Molecular Genetics Laboratory*). Analiza de *linkaj* a varianței componentelor după puncte multiple (GENEHUNTER versiunea 2,1) a factorului SM a fost efectuată într-un set combinat de marchere. Cea mai substanțială dovadă pentru *linkaj* a fost depistată în cromozomul 2 cu maximumul de probabilitate de 3,34 la 240 centiMorgane (cM). Gradul sugestiv de *linkaj* a fost observat, la fel, pentru regiunile dislocate în cromozomii 7, 12, 14 și 15. Prin urmare, regiunea genomică a cromozomului 2 poate conține un *locus* pleiotrop, care contribuie la clusterizarea fenotipurilor legate de sindromul metabolic [29].

### Concluzie

Rezultatele lucrărilor studiate vorbesc în favoarea prezenței unei componente genetice puternice în condiționarea sindromului metabolic, confirmat prin faptul heritabilității substanțiale a componentelor sindromului și a sindromului

integral în diferite loturi de studiu. Fenomenul de transmitere ereditară a caracteristicilor complexe, componente ale sindromului metabolic, necorelate între ele, cu un grad înalt de heritabilitate, presupune prezența unui număr relativ limitat de *locus*-uri cu efect pleiotrop asupra manifestărilor sindromului metabolic, iar fenomenul de variabilitate în manifestările acestui sindrom la populațiile de proveniență diferită vorbește în favoarea ipotezei de interacțiune intergenică în realizarea componentelor constituente, caracteristice sindromului în cauză. Totodată, gradul substanțial de concordanță a manifestărilor sindromului metabolic, la indivizii care împărtășesc același mediu ambiant nefiind rude biologice, constatat într-o serie de studii, vorbește în favoarea rolului important al factorului mediului ambiant în declanșarea și în progresarea sindromului metabolic la persoanele predispușe genetic către acest complex de modificări în metabolism.

### Bibliografie

1. Austin M. A., Edwards K. L., McNeely M. J. et al. Heritability of Multivariate Factors of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes*, 2004; 53(4): 1166-1169.
2. Bayoumi R., Al-Yahyaee S., Albarwani S. et al. Heritability of Determinants of the Metabolic Syndrome among Healthy Arabs of the Oman Family Study. *Obesity*, 2007; 15(3): 551-556.
3. Butte N. F., Comuzzie A. G., Cole S. A. et al. Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr. Res.*, 2005; 58(6): 1243-1248.
4. Chen W., Liu P. H., Ho Y. Y. et al. Sibling recurrence risk ratio analysis of the metabolic syndrome and its components over time. *BMC Genetics*, 2003; 4 (Suppl. 1): S33.
5. Dallongeville J., Grupposo M.-C., Cottel D. et al. Association between the metabolic syndrome and parental history of premature cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 2006; 27(6): 722-728.
6. Edwards K. L., Newman B., Mayer E. et al. Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins. *Genetic Epidemiology*, 1997; 14(3): 241-253.
7. Foss C. H., Vestbo E., Froland A. et al. Normal blood pressure and preserved diurnal variation in offspring of type 2 diabetic patients characterized by features of the metabolic syndrome: the Fredericia Study. *Diabetes Care*, 2000; 23(3): 283-289.
8. Gray R. S., Fabsitz R. R., Cowan L. D. et al. Risk Factor Clustering in the Insulin Resistance Syndrome: The Strong Heart Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1998; 148(9): 869-878.
9. Gurlek A., Bayraktar M., Kirazli S. Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients: lack of association with plasma insulin levels. *Diabetes Care*, 2000; 23(1): 88-92.
10. Hirschler V., Roque M. I., Calcagno M. L. et al. Maternal Waist Circumference and the Prediction of Children's Metabolic Syndrome. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2007; 161(12): 1205-1210.

**Notă! Lista completă a bibliografiei – vezi în redacție.**

**Ghenadie Curocichin, dr., conferențiar**  
*Catedra Medicina de Familie*  
*USMF „Nicolae Testemițanu”*  
*Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară*  
*MD-2004, Chișinău*  
*Str. 31 August 1989, 137A, of. 302*  
*Tel/fax: 205226*  
*E-mail: curoc@usmf.md; curoc@mednet.md*

**Recepționat 22.09.2008**



## Argumentarea patogenetică în administrarea *Fenspirid*-ului în bronhopneumopatia obstructivă cronică

S. Butorov, I. Butorov, I. Țîbîrnă, V. Gonciar, C. Scutari, A. Cojocaru

Catedra Farmacologie și Farmacie Clinică, Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Fenspirid in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The authors show the comparative effectiveness of the long-term use of Fenspirid, Becloforte and Atrovent in 50 patients with chronic obstructive pulmonary disease. In a 6-month program of treatment fenspirid contributed to a 2,6-fold decrease in the intensity of the cough, Becloforte – a 1,9 decrease and Atrovent – a 1,2. The anti-inflammatory therapy had positive effects on the level of pro-inflammatory cytokines that registered a 3-fold decrease in patients who used fenspirid, a 2-fold decrease in patients using Becloforte, and 1,5 decrease with Atrovent. During the long-term treatment with fenspirid VEF1 increased by 35,5%, with Becloforte by 25,4% and by 21,2% using standard therapy.

**Key words:** Fenspirid, chronic obstructive pulmonary disease.

### Патогенетическое обоснование применения Фенспирида в лечении хронической obstructивной болезни легких

У 50 больных хронической obstructивной болезнью легких изучена сравнительная эффективность длительного применения фенспирида, беклофорте и атровента. Установлено, что применение фенспирида в течение 6 мес способствует уменьшению интенсивности кашля в 2,6 раза, беклофорте – в 1,9 раза, атровента – в 1,2 раза. Противовоспалительная терапия оказывала положительное влияние на уровень провоспалительных цитокинов, которые уменьшились на фоне лечения фенспиридом в 3 раза, беклофорте – в 2 раза, атровентом – в 1,5 раза. В процессе длительного применения фенспирида ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 35,5%, беклофорте – на 25,4%, на фоне базисной терапии – на 21,2%.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, фенспирид, беклофорте, атровент, длительное лечение.

#### Actualitatea

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una dintre maladiile aflate pe unul din primele locuri în lume în funcție de nivelul de mortalitate [1, 2]. Pentru realizarea cu succes a strategiei de combatere a bolii, este necesară concentrarea asupra concepției inflamatoare a BPOC, în cadrul căreia aceasta este privită ca un proces inflamator cronic al căilor respiratorii, indiferent de gradul de severitate a maladiei [1, 3, 4, 5]. Prin urmare, e necesară elaborarea adecvată a terapiei antiinflamatoare de bază care s-ar axa pe utilizarea prioritară a glucocorticosteroizilor inhalatori combinați [2, 4, 6, 7]. Studiile efectuate pe parcursul ultimilor 10 ani demonstrează rolul benefic al glucocorticosteroizilor în exacerbările BPOC, dar influența acestor preparate în cadrul terapiei la pacienții în faza de remisiune nu este apreciată univoc de către specialiști [2, 5]. Un important argument în favoarea utilizării „rezervate” a glucocorticosteroizilor în tratamentul de durată a BPOC îl constituie posibilitatea dezvoltării efectelor adverse sistemice în condițiile lipsei efectului terapeutic „garantat” [4, 5, 7]. Luând în considerație cele expuse anterior, necesitatea studiului, în care ar fi apreciată eficiența clinică a preparatelor antiinflamatoare în tratamentul și în profilaxia exacerbărilor BPOC, este argumentată și necesită o atenție deosebită. În acest context, o direcție de perspectivă o constituie utilizarea noilor generații de inhibitori ai mediatorilor proinflamatori sau a receptorilor acestora ca remedii în terapia bolnavilor cu BPOC în faza de exacerbare și în remisiunile de durată [4, 5, 6, 7, 8]. Un loc special printre preparatele contemporane, cu efect asupra proceselor inflamatoare anormale, îl deține *Fenspirid*-ul (eurespal). Deși eficiența clinică și inofensivitatea *Fenspirid*-ului în tratamentul BPOC a fost demonstrată în mai

multe studii, utilizarea în practica clinică reală în Republica Moldova rămâne relativ restrânsă până în prezent.

#### Scopul studiului

Argumentarea patogenetică a utilizării preparatului antiinflamator *Fenspirid* în terapia complexă a BPOC, stadiul II, în condiții de ambulatoriu.

#### Material și metode

Au fost examinați 50 de pacienți cu BPOC, stadiul II, evoluție stabilă, cu durata maladiei între 10 și 30 de ani (durata medie constituind 15,5±1,5 ani). Caracteristica demografică a pacienților implicați în studiu este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

#### Caracteristica demografică a pacienților implicați în studiu

Criteriul	Loturile de bolnavi examinați		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
Vârstă, ani	53,1 ± 1,3	54,2 ± 1,6	51,8 ± 1,8
Sex, masculin (%)	15 (78,9%)	12 (80,0%)	13 (81,3%)
Vechime a maladiei, ani	11,0 ± 3,2	12,5 ± 3,5	11,9 ± 3,6
Fumat, ani	25,0 ± 4,2	26,8 ± 3,8	25,7 ± 3,4
VEMS1, % din valoarea normală	49,7 ± 5,6	51,3 ± 4,6	48,7 ± 4,5
Reversibilitatea, %	8,5	9,0	9,8

Funcția respirației externe a fost stabilită conform următorilor parametri: capacitatea vitală forțată (CVF), volumul expirator maxim per 1 secundă (VEMS<sub>1</sub>).



În funcție de tratamentul administrat, pacienții au fost repartizați în 3 loturi în funcție de vârstă, sex, durata a maladiei, frecvența și intensitatea semnelor clinice principale (tuse, dispnee, caracterul și cantitatea sputei, cantitatea de raluri uscate). Lotul I a fost format din 19 pacienți cu BPOC tratați cu *Fenspirid* (produs de firma Servier, Franța) în doză de 160 mg pe zi, divizată în 2 prize, timp de 6 luni. Lotul al II-lea a fost constituit din 15 pacienți cu BPOC, în programul de tratament al cărora a fost inclus *Becloforte* în doză de 0,25 mg de 2 ori pe zi. În lotul al III-lea au fost incluși 16 pacienți care au utilizat tratamentul cu *Atrovent* în doză de 0,025 mg de 2 ori pe zi. Toate examinările au fost efectuate înainte de tratament și după 3, 6 luni, în condiții de ambulatoriu.

Analiza statistică s-a efectuat cu programul *Statistica v.5* prin *Windows 98*.

### Rezultate și discuții

Includerea diverselor preparate antiinflamatoare în tratamentul pacienților cu BPOC, gradul II, evoluție stabilă, a contribuit la diminuarea simptomelor maladiei, dar cu diferite manifestări în toate 3 loturi (tabelul 2).

Tabelul 2

#### Dinamica simptomelor clinice în tratamentul de durată

Indicele evaluat	Loturile bolnavilor examinați		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
Tusea, puncte: inițial	1,44 ± 0,12	1,37 ± 0,13	1,42 ± 0,12
peste 3 luni	0,82 ± 0,13**	1,02 ± 0,15	1,29 ± 0,13
peste 6 luni	0,54 ± 0,12***	0,72 ± 0,13**	1,24 ± 0,15
Sputa, puncte; inițial	1,22 ± 0,13	1,26 ± 0,11	1,27 ± 0,12
peste 3 luni	0,78 ± 0,14**	1,12 ± 0,13	1,12 ± 0,15
peste 6 luni	0,36 ± 0,11***	0,88 ± 0,12***	1,03 ± 0,14
Dispneea, puncte: inițial	1,34 ± 0,12	1,38 ± 0,14	1,40 ± 0,13
peste 3 luni	0,82 ± 0,12**	0,96 ± 0,15	1,02 ± 0,15*
peste 6 luni	0,50 ± 0,12***	0,70 ± 0,13**	1,27 ± 0,14

Notă: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001 diferența indicilor este statistic veridică.

La bolnavii, la care li s-a administrat *Fenspirid*, s-a constatat diminuarea manifestărilor clinice pentru toată perioada de tratament, atingând o ameliorare maximă peste 6 luni: a diminuat tusea de 2,6 ori (de la 1,44 ± 0,12 până la 0,54 ± 0,12 puncte; p < 0,001); expectorația sputei – de 3,4 ori (de la 1,22 ± 0,13 până la 0,36 ± 0,11 puncte; p < 0,001); dispneea – de 2,6 ori (de la 1,34 ± 0,12 până la 0,50 ± 0,12 puncte; p < 0,001). Reducerea manifestărilor clinice și ameliorarea stării subiective a bolnavilor a fost însoțită de scăderea numărului de raluri uscate de 2,2 ori.

Includerea alternativă a preparatului *Becloforte* în tratamentul bolnavilor cu BPOC, a contribuit la schimbări pozitive în dinamica simptomelor respiratorii care, însă, au fost mai puțin pronunțate decât la bolnavii care au administrat *Fenspirid*-ul: a diminuat tusea de 1,9 ori (de la 1,37 ± 0,13 până la 0,72 ± 0,13 puncte; p < 0,01); expectorația sputei – de 1,7 ori (de la 1,26 ± 0,11 până la 0,88 ± 0,12 puncte; p < 0,05);

dispneea – de 1,9 ori (de la 1,38 ± 0,14 până la 0,70 ± 0,13 puncte; p < 0,01) și numărul de raluri uscate în pulmonii – de 1,2 ori.

La bolnavii, în tratamentul cărora a fost inclus *Atrovent*, s-a micșorat tusea de la 1,42 ± 0,12 până la 1,24 ± 0,15 puncte; p > 0,1; expectorația sputei – de la 1,27 ± 0,12 până la 1,03 ± 0,14 puncte; p > 0,1; dispneea – de la 1,40 ± 0,13 până la 1,02 ± 0,15 puncte; p < 0,05 către a 3-a lună de tratament, apoi a început iarăși să crească în luna a 6-a.

În urma investigațiilor efectuate, s-a determinat o regresivitate evidentă a simptomelor respiratorii la pacienții din toate 3 loturi, însă mai evident, diminuarea manifestărilor clinice ale maladiei (conform indicelui cumulativ) s-a înregistrat în lotul de pacienți tratați cu *Fenspirid*. Indexul cumulativ al simptomelor clinice, până la începutul tratamentului la pacienții din acest lot, a constituit 4,00 ± 0,12 puncte, peste 3 luni de tratament acesta s-a micșorat până la 2,42 ± 0,14 (p < 0,01) – de 1,7 ori mai mic comparativ cu datele inițiale. La administrarea de durată a *Fenspirid*-ului, timp de 6 luni s-a determinat ameliorarea stării generale și diminuarea manifestărilor clinice de bază ale maladiei, ceea ce a contribuit la diminuarea indicelui cumulativ până la 1,40 ± 0,12 puncte (p < 0,001).

La pacienții care au utilizat *Becloforte*, indexul cumulativ a constituit 4,01 ± 0,13; peste 3 luni de tratament s-a micșorat de 1,3 ori, coborând la 3,10 ± 0,12 puncte (p < 0,05), peste 6 luni fiind 2,30 ± 0,13 puncte (p < 0,01). Pe fundalul tratamentului cu *Atrovent*, în a 3-a lună de tratament, indexul cumulativ al manifestărilor clinice a diminuat de la 4,09 ± 0,12 până la 3,43 ± 0,14 puncte (p > 0,1); la finele lunii a 6-a de tratament acest indice s-a redus de 1,2 ori, comparativ cu datele inițiale și a constituit 1,09 ± 0,14 puncte (p > 0,1).

La aprecierea diverselor scheme de tratament al manifestărilor clinice ale BPOC, în toate 3 loturi s-a atestat o tendință semnificativă de diminuare a simptomelor de bază ale maladiei. În același timp, se poate de menționat că numai în lotul de pacienți, care au utilizat *Fenspirid*, modificarea acestor indici în a 3-a lună de tratament a fost statistic veridică, comparativ cu datele inițiale (p < 0,001) și continua să se amelioreze în a 6-a lună de tratament. Pe fundalul tratamentului cu *Becloforte*, după 3 luni de tratament s-a determinat o dinamică a tusei, a expectorației sputei și a dispneei, dar diferențele nu au fost statistic veridice și numai peste 6 luni de tratament s-au înregistrat schimbări statistic veridice. În lotul de pacienți care a administrat tratamentul cu *Atrovent*, peste 6 luni de tratament s-a atestat o dinamică pozitivă a indicilor evaluați, dar diferența datelor inițiale și finale nu a fost statistic veridică. Cu toate că în acest lot peste 3 luni de tratament nu au fost relevate rezultate statistic veridice, totuși la 9 (56,2%) dintre 16 pacienți modificările în caracterul dispneei s-au dovedit a fi statistic veridice (p < 0,05).

Utilizarea *Fenspirid*-ului și *Becloforte*, în tratamentul complex al pacienților cu BPOC a contribuit la o normalizare mai rapidă a manifestărilor clinico-biochimice ale inflamației, comparativ cu lotul de bolnavi care au făcut tratamentul cu *Atrovent*. La bolnavii cu BPOC, care au administrat *Fenspirid*-ul și *Becloforte*, s-a constatat o diminuare veridică a VSH (de la 12,3 ± 1,5 până la 9,4 ± 1,1 mm/oră; p < 0,01 și de la 12,8

$\pm 1,3$  până la  $8,3 \pm 1,2$  mm/oră, respectiv,  $p < 0,01$ ), pe când la pacienții care au făcut tratamentul cu *Atrovent* modificări semnificative nu au fost înregistrate (de la  $11,2 \pm 1,8$  până la  $10,4 \pm 2,1$  mm/oră,  $p > 0,1$ ). La sfârșitul lunii a 3-a de tratament, la pacienții care au administrat *Fenspirid*-ul, s-a determinat normalizarea aproape a tuturor markerilor de inflamație: nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la  $218,4 \pm 2,1$  până la  $184,5 \pm 2,3$  UI ( $p < 0,05$ ); fibrinogenul – de la  $4,4 \pm 0,24$  până la  $3,1 \pm 0,25$  gr/l ( $p < 0,05$ ); proteina C reactivă – de la  $5,84 \pm 1,02$  până la  $4,28 \pm 0,8$  mg/l ( $p > 0,1$ ); dar nu au revenit în normă la mai mult de o jumătate dintre pacienții din lotul dat (la 10–52,6%) și numai peste 6 luni de tratament, proteina C reactivă s-a normalizat la toți bolnavii din acest lot. La pacienții care au utilizat *Becloforte*, markerii inflamației s-au micșorat treptat: în a 3-a lună de tratament schimbări esențiale veridice nu s-au constatat, numai peste 6 luni de medicație majoritatea indicilor au revenit la normă: nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la  $213,1 \pm 1,8$  până la  $191,3 \pm 1,7$  UI ( $p < 0,05$ ); fibrinogenul – de la  $4,2 \pm 0,25$  până la  $3,6 \pm 0,21$  gr/l ( $p < 0,05$ ); proteina C reactivă – de la  $5,98 \pm 0,96$  până la  $4,37 \pm 0,93$  mg/l ( $p > 0,1$ ), dar nu au revenit în normă la 11 (73,3%) pacienți. În lotul de bolnavi, care au luat *Atrovent*, s-a determinat, de asemenea, o dinamică a indicilor analizați, dar a fost mai puțin exprimată și, la sfârșitul lunii a 3-a de tratament, modificări esențiale în markerii inflamației nu s-au stabilit; și numai în a 6-a lună de tratament nivelul fibrinogenului a revenit la normă (de la  $4,3 \pm 0,21$  până la  $3,8 \pm 0,26$  gr/l;  $p < 0,05$ ), ceilalți indici persistau majorați: nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la  $222,8 \pm 2,6$  până la  $217,7 \pm 2,7$  UI ( $p > 0,1$ ); proteina C reactivă s-a micșorat de la  $5,17 \pm 1,06$  până la  $4,47 \pm 0,9$  mg/l ( $p > 0,1$ ) și nu a revenit la nivelul normei la 15 (93,7%) din 16 pacienți.

Evoluția indicilor severității clinice (IGC), de laborator (IGL), a indicelui sângelui alb (ISA) și a indicelui eozinofil/neutrofil al sputei (IEN) la pacienții din loturile supuse studiului, până și după tratament, este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

**Evoluția indicilor IGC, IGL, ISA, IEN la bolnavii cu BPOC, stadiul II, evoluție stabilă ( $M \pm m$ )**

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi supuși examinării		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
IGC, puncte:			
inițial	1,892 $\pm$ 0,027	1,876 $\pm$ 0,031	1,897 $\pm$ 0,034
peste 3 luni	1,242 $\pm$ 0,025***	1,301 $\pm$ 0,029***	1,572 $\pm$ 0,031
peste 6 luni	0,892 $\pm$ 0,024***	0,899 $\pm$ 0,028***	1,108 $\pm$ 0,027
IGL, un.:			
inițial	1,376 $\pm$ 0,024	1,381 $\pm$ 0,021	1,384 $\pm$ 0,022
peste 3 luni	0,873 $\pm$ 0,021***	0,902 $\pm$ 0,024***	1,248 $\pm$ 0,024
peste 6 luni	0,520 $\pm$ 0,022***	0,680 $\pm$ 0,023***	1,103 $\pm$ 0,025
ISA, un.:			
inițial	1,343 $\pm$ 0,031	1,349 $\pm$ 0,033	1,350 $\pm$ 0,034
peste 3 luni	1,010 $\pm$ 0,027***	1,093 $\pm$ 0,031***	1,297 $\pm$ 0,032
peste 6 luni	0,837 $\pm$ 0,029***	0,984 $\pm$ 0,028***	1,121 $\pm$ 0,027
IEN, un.:			
Inițial	0,401 $\pm$ 0,013	0,399 $\pm$ 0,012	0,404 $\pm$ 0,017
peste 3 luni	0,384 $\pm$ 0,015	0,381 $\pm$ 0,010	0,399 $\pm$ 0,019
peste 6 luni	0,356 $\pm$ 0,016**	0,374 $\pm$ 0,012*	0,387 $\pm$ 0,020

Notă: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  diferența indicilor este statistic veridică.

Din datele prezentate în tabelul 3 se poate observa, faptul că în loturile de bolnavi care au luat *Fenspirid* și *Becloforte*, peste 3 și 6 luni de tratament indicele IGC a fost veridic redus, comparativ cu pacienții care au utilizat *Atrovent*. Prezența dinamicii s-a manifestat prin diminuarea slăbiciunii generale, a transpirației, a cantității sputei expectorate și modificarea caracterului ei, diminuarea dispneei, ameliorarea manifestărilor clinice obiective.

Ameliorarea indicelui IGL s-a manifestat prin diminuarea conținutului de fibrinogen și al acizilor sialici, scăderea VSH, ameliorarea formulei leucocitare. Indicele sângelui alb, în lotul de bolnavi cu BPOC tratați cu *Fenspirid*, a fost veridic redus comparativ cu lotul de bolnavi care au făcut tratamentul cu *Atrovent*. Pe fundalul tratamentului de durată cu *Fenspirid*, la bolnavii cu BPOC, s-a modificat caracterul sputei și componența ei celulară, care s-a reflectat în diminuarea indicelui IEN.

Luând în considerație importanța modificărilor în procesele de peroxidare a lipidelor (POL) și dereglările sistemului protector antioxidant (SAO) în instalarea și în menținerea inflamației la bolnavii cu BPOC, este justificată oportunitatea studierii influenței diverselor scheme de tratament în evoluției POL-SAO. Până la începutul tratamentului în toate trei loturi s-a determinat creșterea conținutului de conjugați dienici și trienici aproximativ de 2 ori și reducerea activității superoxidismutazei (SOD) mai mult de 1,5 ori (tabelul 4).

Tabelul 4

**Dinamica indicilor POL-SAO în funcție de diverse scheme de tratament ( $M \pm m$ )**

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi supuși examinării		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
CD, un. dens. opt.:			
inițial	0,53 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,05	0,50 $\pm$ 0,08
peste 3 luni	0,49 $\pm$ 0,05	0,49 $\pm$ 0,06	0,52 $\pm$ 0,06
peste 6 luni	0,39 $\pm$ 0,03***	0,40 $\pm$ 0,05***	0,49 $\pm$ 0,05
CT, un. dens. opt.:			
inițial	0,051 $\pm$ 0,003	0,050 $\pm$ 0,004	0,052 $\pm$ 0,005
peste 3 luni	0,048 $\pm$ 0,002	0,049 $\pm$ 0,005	0,051 $\pm$ 0,003
peste 6 luni	0,039 $\pm$ 0,001***	0,041 $\pm$ 0,002***	0,050 $\pm$ 0,003
SOD, u. c.:			
inițial	0,42 $\pm$ 0,011	0,43 $\pm$ 0,010	0,42 $\pm$ 0,013
peste 3 luni	0,49 $\pm$ 0,012	0,47 $\pm$ 0,011	0,44 $\pm$ 0,012
peste 6 luni	0,56 $\pm$ 0,013***	0,50 $\pm$ 0,012***	0,45 $\pm$ 0,010

Notă: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  diferența indicilor este statistic veridică.

La bolnavii, la care li s-a administrat *Fenspirid*-ul, în a șasea lună de tratament s-au redus conjugații dienici de la  $0,53 \pm 0,04$  până la  $0,39 \pm 0,03$  un. dens. opt., comparativ cu datele inițiale ( $p < 0,001$ ), dar se mențineau crescute la 8 (42,1%) dintre 19 bolnavi; conjugații trienici – de la  $0,051 \pm 0,003$  până la  $0,039 \pm 0,001$  un. dens. opt. ( $p < 0,001$ ), dar, de asemenea, nu au atins indicii normei. În cadrul terapiei efectuate s-a constatat ameliorarea sistemului de protecție a organismului, care s-a manifestat prin creșterea activității SOD de la  $0,42 \pm 0,011$  până la  $0,56 \pm 0,013$  u. c. ( $p < 0,001$ ).

În cazul tratamentului efectuat cu *Becloforte*, s-a constatat o evoluție benefică privind indicii statusului POL: a scăzut conținutul conjugăților dienici și trienici în raport cu datele inițiale de la  $0,51 \pm 0,05$  până la  $0,40 \pm 0,05$  un. dens. opt. ( $p < 0,001$ ) și de la  $0,050 \pm 0,004$  până la  $0,041 \pm 0,002$  un. dens. opt. ( $p < 0,001$ ) respectiv, activitatea SOD a crescut de la  $0,43 \pm 0,010$  până la  $0,50 \pm 0,012$  u. c. ( $p < 0,001$ ). La finele tratamentului, numai la 8 dintre 15 bolnavi conținutul conjugăților dienici și trienici și activitatea SOD au corespuns indicilor de referință.

Deși la bolnavii din lotul III s-a semnalat o dinamică a indicilor POL la finele lunii a șasea de tratament, comparativ cu datele inițiale, aceasta nu a fost statistic concludentă. Numai la 3 (18,7%) bolnavi din lotul dat conținutul conjugăților dienici și trienici și activitatea SOD au corespuns indicilor de referință.

În urma tratamentului îndelungat, indicii funcției respirației externe (FRE) s-au ameliorat în toate trei loturi, acest fapt fiind remarcat deja peste 3 luni de tratament. Tratamentul ulterior a indus sporirea indicilor de bază ai FRE, însă datele obținute în loturile examinate au fost neunivoce (tabelul 5).

s-a manifestat prin ameliorarea  $VEMS_1$  cu 35,5% (de la  $1,97 \pm 0,18$  până la  $2,67 \pm 0,23$  l,  $p < 0,05$ );  $VEMS_1/CVF$  – cu 12,2% (de la  $69,8 \pm 2,10$  până la  $78,3 \pm 2,17$ %;  $p < 0,01$ );  $CVF$  – cu 20,9% (de la  $2,82 \pm 0,15$  până la  $3,41 \pm 0,16$  l;  $p < 0,05$ ) și  $DEM_{25}$  a crescut cu 63,4% (de la  $3,63 \pm 0,35$  până la  $5,93 \pm 0,44$  ml/s;  $p < 0,05$ ).

Includerea *Becloforte* în tratamentul complex a contribuit la creșterea  $VEMS_1$  cu 24,9% (de la  $1,93 \pm 0,16$  până la  $2,41 \pm 0,14$  l;  $p < 0,05$ );  $VEMS_1/CVF$  – cu 6,8% (de la  $68,7 \pm 1,94$  până la  $73,4 \pm 1,99$ %;  $p < 0,05$ );  $CVF$  – cu 16,7% (de la  $2,81 \pm 0,12$  până la  $3,28 \pm 0,13$  l;  $p < 0,05$ ) și  $DEM_{25}$  – cu 25,4% (de la  $3,58 \pm 0,30$  până la  $4,49 \pm 0,31$  ml/s;  $p < 0,05$ ).

La bolnavii din lotul III, pe fundalul terapiei cu *Atrovent*, s-au determinat, de asemenea, modificări benefice în indicii FRE, acestea fiind mai puțin semnificative, comparativ cu bolnavii care au administrat preparatele *Fenspirid* și *Becloforte*. Astfel,  $VEMS_1$  a sporit cu 21,2% (de la  $1,98 \pm 0,13$  până la  $2,40 \pm 0,14$ %;  $p < 0,05$ );  $VEMS_1/CVF$  – cu 4,9% (de la  $69,5 \pm 2,09$  până la  $72,9 \pm 2,13$ %;  $p > 0,1$ );  $CVF$  – cu 15,4% (de la  $2,85 \pm 0,13$  până la  $3,29 \pm 0,25$  l;  $p > 0,1$ ); și  $DEM_{25}$  – cu 28,2% (de la  $3,51 \pm 0,42$  până la  $4,50 \pm 0,37$  ml/s;  $p > 0,1$ ).

În urma analizei de rezultate ale testului de mers timp de 6 minute (TMGM), după șase luni de tratament cu *Fenspirid*, s-a stabilit creșterea indicelui mediu al distanței parcurse de la  $427,5 \pm 12,8$  m până la  $562,4 \pm 12,7$  m ( $p < 0,001$ ), precum și în raport cu distanța convenită de la  $84,7 \pm 1,46$  până la  $98,6 \pm 1,49$ % ( $p < 0,001$ ). În lotul de bolnavi care au luat *Fenspirid*, ameliorarea indicilor capacității fizice s-a menținut stabilă din luna a treia în decursul perioadei de supraveghere. Includerea *Becloforte* în tratamentul complex a favorizat creșterea indicelui mediu al distanței parcurse de la  $421,8 \pm 13,7$  până la  $483,7 \pm 13,9$  m ( $p < 0,01$ ) în a treia lună de tratament și doar în a șasea lună acest indice s-a majorat față de cel de referință până la  $549,7 \pm 12,1$ m ( $p < 0,001$ ). În lotul de bolnavi, care au utilizat tratamentul tradițional cu *Atrovent*, s-a constatat creșterea toleranței față de efortul fizic (creșterea testului de mers timp de 6 minute de la  $418,7 \pm 15,2$  până la  $486,3 \pm 15,4$  m), însă diferența indicilor nu a fost statistic veridică.

Tratamentul antiinflamator administrat benefic a acționat asupra nivelului citokinelor proinflamatoare și PCR (fig. 1).

Datele prezentate pe figura 1 relevă faptul că nivelul citokinelor proinflamatoare scade de 3 ori către a 6-a lună de administrare a *Fenspirid*-ului, dar totuși nu a atins limitele normei. La pacienții, în tratamentul complex al cărora a fost introdus *Becloforte*, nivelul tuturor citokinelor proinflamatoare spre finele tratamentului s-a redus de 2 ori, dar, de asemenea, nu a atins limitele normei. Nivelul de citokine proinflamatoare, la bolnavii care au făcut un tratament de bază, s-a micșorat doar de 1,5 ori.

Cauza majoră a adresării bolnavilor cu BPOC după ajutor medical este acutizarea bolii, care deseori necesită nu doar prescrierea tratamentului suplimentar, dar și spitalizare. În acest context, a fost efectuată aprecierea comparativă a eficienței măsurilor curative efectuate conform adresării pacienților după ajutor medical și numărul de zile de incapacitate temporară de lucru. S-a constatat că reducerea frecvenței în acutizarea bolii s-a semnalat la bolnavii din toate trei loturi, indiferent de schema de tratament, însă rezultatele obținute

**Dinamica indicilor responsabili de funcția respirației externe**

**Tabelul 5**

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi supuși examinării		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
CVF, l:			
inițial	$2,82 \pm 0,15$	$2,81 \pm 0,12$	$2,85 \pm 0,13$
peste 3 luni	$3,02 \pm 0,15$	$3,01 \pm 0,14$	$3,00 \pm 0,12$
peste 6 luni	$3,41 \pm 0,16^*$	$3,28 \pm 0,13^*$	$3,29 \pm 0,25$
VEMS1, l:			
inițial	$1,97 \pm 0,18$	$1,93 \pm 0,16$	$1,98 \pm 0,13$
peste 3 luni	$2,34 \pm 0,14$	$2,12 \pm 0,15$	$2,13 \pm 0,14$
peste 6 luni	$2,67 \pm 0,23^*$	$2,41 \pm 0,14^*$	$2,40 \pm 0,14^*$
Indice Tiffneau, %:			
inițial	$69,8 \pm 2,10$	$68,7 \pm 1,94$	$69,5 \pm 2,09$
peste 3 luni	$77,4 \pm 2,11$	$70,4 \pm 1,98$	$71,0 \pm 2,07$
peste 6 luni	$78,3 \pm 2,17^{**}$	$73,4 \pm 1,99^*$	$72,9 \pm 2,13$
Indice DEF25-75, ml/s:			
inițial	$1,49 \pm 0,19$	$1,40 \pm 0,18$	$1,39 \pm 0,17$
peste 3 luni	$1,92 \pm 0,17$	$1,67 \pm 0,15$	$1,61 \pm 0,15$
peste 6 luni	$2,33 \pm 0,23^{**}$	$1,98 \pm 0,19^*$	$1,99 \pm 0,20^*$
DEM25, ml/s:			
inițial	$3,63 \pm 0,35$	$3,58 \pm 0,30$	$3,51 \pm 0,39$
peste 3 luni	$4,38 \pm 0,41$	$3,97 \pm 0,30$	$3,99 \pm 0,40$
peste 6 luni	$5,93 \pm 0,44^{***}$	$4,49 \pm 0,31^*$	$4,50 \pm 0,37$
DEM50, ml/s:			
inițial	$1,89 \pm 0,20$	$1,87 \pm 0,17$	$1,81 \pm 0,58$
peste 3 luni	$2,36 \pm 0,21$	$1,99 \pm 0,19$	$1,87 \pm 0,41$
peste 6 luni	$2,91 \pm 0,25^{**}$	$2,43 \pm 0,19^*$	$2,21 \pm 0,41$
DEM75, ml/s:			
inițial	$0,59 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,08$	$0,51 \pm 0,07$
peste 3 luni	$0,87 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,09$	$0,60 \pm 0,08$
peste 6 luni	$1,02 \pm 0,18^*$	$0,88 \pm 0,11^*$	$0,80 \pm 0,19$

Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , diferența indicilor este statistic veridică.

Atenuarea simptomelor clinice ale sindromului de obstrucție bronșică, în urma administrării preparatului *Fenspirid*,

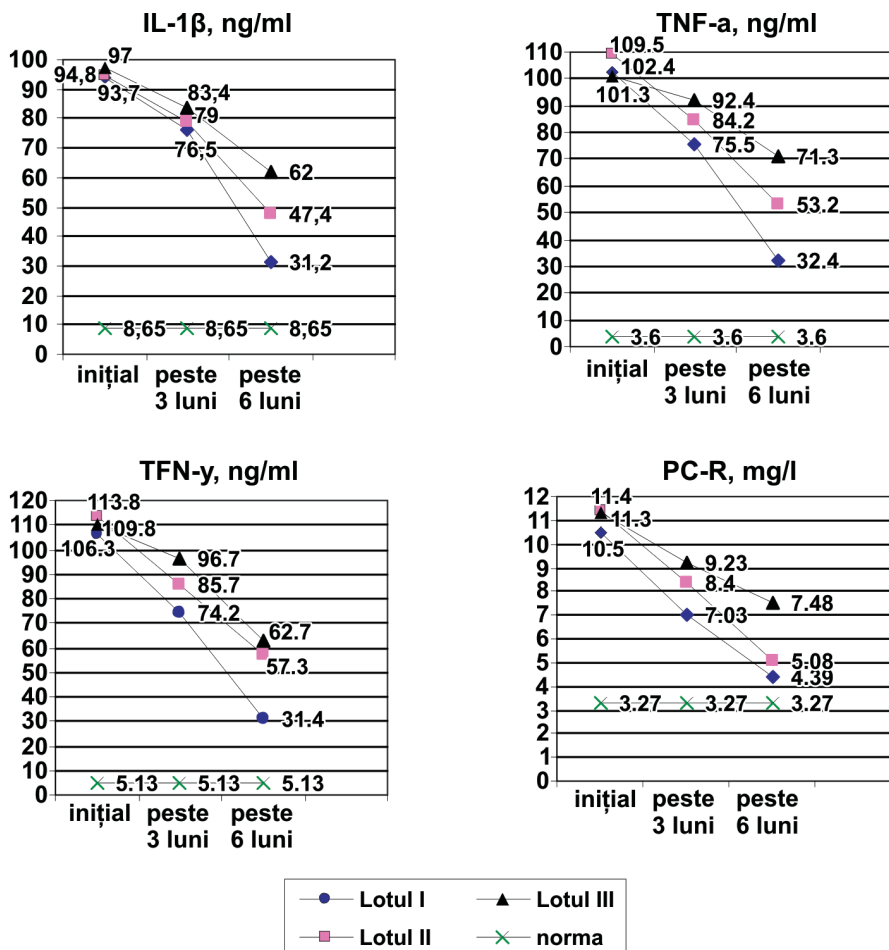


Fig. 1. Dinamica nivelului de citokine proinflamatoare de PC-R pe parcursul tratamentului.

sunt neunivoce. În urma analizei efectuate versus numărul de acutizări ale BPOC, stadiul II, până la și după efectuarea măsurilor curative, s-a observat că în lotul de bolnavi tratați cu *Fenspirid* acest indice a scăzut de 1,9 ori (de la  $3,12 \pm 0,51$  până la  $1,6 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$ ), cu *Becloforte* – de 1,6 ori (de la  $3,19 \pm 0,31$  până la  $1,90 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) și cu *Atrovent* – de 1,2 ori per an (de la  $3,09 \pm 0,42$  până la  $2,5 \pm 0,2$ ,  $p > 0,1$ ). Supravegherea catamnestică a demonstrat că efectul clinic obținut la utilizarea preparatului *Fenspirid*, timp de 12 luni, este destul de stabil în 81,3% din cazuri. La bolnavii din loturile II și III, eficiența clinică stabilă a tratamentului efectuat timp de 12 luni a constituit 65,6% și 47,1%, respectiv.

Rezultatele clinice prezentate indică anumite avantaje ale tratamentului bolnavilor cu preparate antiinflamatoare mai eficiente în evoluția stabilă a BPOC, comparativ cu preparatele bronhodilatatoare. În urma studiului comparativ al eficienței clinice a trei scheme curative în tratamentul BPOC timp de 6 luni, au fost obținute rezultate care denotă potențialul curativ benefic superior al preparatului *Fenspirid* față de *Becloforte* și de terapia cu *Atrovent*.

Astfel, preparatul *Fenspirid* exercită o acțiune antiinflamatoare pronunțată, influențând semnificativ evoluția BPOC. Rezultatele utilizării lui la bolnavii examinați ne permit să considerăm importanța terapiei antiinflamatoare precoce ca o direcție de perspectivă în controlul progresiei acestei patologii.

Toleranța tratamentului de 6 luni cu *Fenspirid* a fost bună. La 1 (5,2%) pacient din 19, în primele zile de tratament s-au atestat reacții adverse: senzație de amărăciune în gură, cefalee, senzație de greutate în regiunea hipocondrului drept. La niciun bolnav, după 6 luni, nu s-a observat evoluție negativă a concentrației de aminotransferaze, creatinină și a hemogramei. Toate reacțiile adverse au fost nesemnificative și nu au necesitat tratament suplimentar de corecție. Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că preparatul antiinflamator *Fenspirid* a influențat benefic evoluția BPOC, cu regresul mai rapid al semnelor de exacerbare a afecțiunii, fiind însoțit de o ameliorare a indicilor responsabili de funcția respirației externe. Rezultatele studiului demonstrează beneficiile tratamentului antiinflamator, aplicat bolnavilor cu BPOC, în asociere cu remediile bronhodilatatoare, fiind mai eficiente la o evoluție stabilă a BPOC. Studiul efectuat a demonstrat o toleranță bună a remediei *Fenspirid*, fiind un preparat inofensiv. Astfel, rezultatele studiului curent au confirmat beneficiile programului de tratament tradițional, asociat cu *Fenspirid*-ul în faza de remisiune incompletă, la pacienții cu BPOC. Datele obținute permit recomandarea remediei *Fenspirid* drept preparat de bază în tratamentul de durată al BPOC.

Analiza efectuată a indicilor clinico-biochimici denotă inofensivitatea preparatului *Fenspirid* și eficiența în calitate de remediu alternativ în tratamentul tradițional al BPOC.



### Concluzii

1. Tratatamentul de durată cu *Fenspirid* contribuie la diminuarea veridică a manifestărilor clinice de bază ale ВРОС pe parcursul tratamentului.

2. Administrarea de durată a *Fenspirid*-ului la pacienții cu ВРОС, evoluție stabilă stadiul II, asigură suprimarea progresiei obstrucției bronșice și creșterea toleranței la efortul fizic.

3. Pe parcursul a 6 luni de tratament cu preparatul *Fenspirid*, la pacienții cu ВРОС, a diminuat veridic numărul solicitarea asistenței medicale și reducerea duratei de incapacitate de muncă.

4. Eficiența clinică marcantă a terapiei de durată cu *Fenspirid*, administrat în condiții de ambulatoriu, permite a recomanda schema dată în tratamentul bolnavilor cu ВРОС.

### Bibliografie

1. Заикина Е. В., Ракита Д. Р. Возможности первичной диагностики ХОБЛ и эффективность длительной бронхолитической терапии в амбулаторных условиях. Атмосфера. Пульмонология и аллергология., 2007; 4: (27): 27-30.
2. Anzueto A. R., Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. Science Press Ltd., 2003, 64-68.
3. Baiter M. S., La Forge J., Low D. E. et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Can. Respir. J., 2003; vol. 10, suppl. B, 3-22.

4. Волков И. К., Рачинский С. В., Катосова Л. К. и др. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких. Пульмонология, 2003; 1(1): 75-77.
5. Волкова Л. И. и др. Опыт применения фенспирида (эrespала) при обострении хронического бронхита. Клиническая фармакология и терапия, 2000, №. 5, с. 65-68.
6. Емельянов А. В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал, 2005, №. 4 (228), с. 183-189.
7. Шмелев Е. И. Куклина Г. М. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких Пульмонология, 2005, №. 5, с. 39-44.
8. Павленко С. С., Павленко Н. С., Куделя Л. М., Морозова Л. Я., Кайгородов А. А. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотрония бромид) в Новосибирской области. Пульмонология, 2005, №. 4, с. 92-96.
9. Симонова О. И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. Русский медицинский журнал. 2004, №. 5, с. 663-667.

**Andrei Cojocaru**, *catedra Boli Interne nr. 6*  
*USMF „Nicolae Testemițanu”*  
*Chișinău, str. Pușkin, 51*  
*Tel.: 24-45-34*  
*E-mail: cojocaru.a.i@gmail.com*

**Recepționat 16.02.2009**

## Eficiența combinării *Mifepristone-Izoturon* în avortul medicamentos

L. Railean

Catedra Obstetrică-Ginecologie (Rezidențiat), USMF „Nicolae Testemițanu”

### The Efficacy of Mifepristone – Izoturon Regimen for Medical Abortion

The present study was conducted to assess the efficacy and safety of a combined regimen of Mifepristone-Izoturon for interruption of early pregnancy. The data demonstrated that Izoturon, a specific nitric oxide synthase inhibitor, used in combination with Mifepristone together represent a efficient and safe alternative for termination of pregnancies of  $\leq 56$  days, with a lesser degree and shorter duration of vaginal bleeding and a significantly lower incidence of pain during the abortion process. The success rate of oral Mifepristone 200 mg – Izoturon 400 mg applied vaginally was  $95,23 \pm 3,29\%$ . The administration of Izoturon improves the adaptation of female organism during the process of abortion. The established benefits of the medicine Izoturon offer a new strategy for early pregnancies termination.

**Key words:** medical abortion, Mifepristone, Misoprostol, Izoturon.

### Эффективность комбинированного применения мифепристона и изотурона для медикаментозного аборта

Целью работы явилось изучение безопасности и эффективности применения комбинированного режима мифепристон-изотурон для медикаментозного прерывания ранней беременности. Исследования показали, что изотурон, ингибитор NO-синтетазы, в комбинации с мифепристоном является безопасной и эффективной альтернативой для прерывания беременности сроком  $\leq 56$  дней, с меньшей степенью и продолжительностью кровянистых выделений и значительно меньшей выраженностью болевого синдрома при аборте. Эффективность сочетанного применения мифепристона (по 200 мг перорально) и изотурона по (400 мг вагинально) составила  $95,23 \pm 3,29\%$ . Меньшая степень и продолжительность кровянистых выделений, меньшая выраженность болевого синдрома, отсутствие необходимости применения анальгетических средств после применения изотурона имеют положительный эффект и улучшают адаптацию организма женщины к процессу медикаментозного аборта.

**Ключевые слова:** медикаментозный аборт, мифепристон, мизопроустол, изотурон.

### Introducere

O proporție considerabilă a deceselor și morbiditatea maternă înaltă sunt consecința întreruperii sarcinilor nedorite în condiții nesigure. Conform datelor OMS, în structura mortalității materne la nivel mondial, decesele cauzate de avort constituie 1/4, iar în Republica Moldova în anul 2003 au constituit 36,6%. Acolo, unde avortul este permis legal, sigur și disponibil, complicațiile sunt rare. În țările în care furnizarea avortului este limitată, serviciile sunt inaccesibile sau de calitate redusă, femeile recurg adesea la metode nesigure, care sunt urmate de complicații, probleme de sănătate pentru termen lung sau chiar deces.

În decursul numeroaselor decenii, nivelul avorturilor induse în fosta Uniune Sovietică a fost printre cele mai mari din lume. Moldova s-a plasat pe locul 6 dintre cele 15 republici sovietice, cu aproximativ 75 de avorturi la 1000 de femei de vârstă reproductivă în anii 1990. De atunci rata avorturilor s-a micșorat până la 17,3 la 1000 de femei, în anul 2003, cu raportul avort/naștere de 1/2. În ultimii 3 ani numărul oficial al avorturilor înregistrate în sectorul public a fost stabil, de 16000-17000 per an.

În prezent în Republica Moldova majoritatea avorturilor (70%) sunt efectuate prin dilatare și prin chiuretaj, 30% din ele – prin aspirare vacuum electrică în termene mici de gestație, după care urmează un chiuretaj de control. Cea mai comună metodă de menajare a durerii oferită este anestezia generală. Confidențialitatea femeilor este frecvent abuzată. În plus, metodele respective sunt însoțite de numeroase complicații și de efecte adverse.

Începând cu anul 2002, în Republica Moldova a fost implementată metoda de întrerupere a sarcinii prin aspirare vacuum manuală, care este o metodă mai avantajoasă, comparativ cu chiuretajul uterin, rata de complicații severe fiind net inferioară.

O metodă nouă, promovată recent în lume, este avortul medicamentos, care oferă o opțiune eficientă și sigură de tratament pentru femeile, care doresc să evite evacuarea chirurgicală a sarcinii.

Avortul prin administrarea combinată Mifepristone-Misoprostol oferă avantaje mari de a reduce morbiditatea și mortalitatea, cauzată de întreruperea sarcinii, având potențialul de a ameliora sănătatea femeilor și de a promova drepturile lor reproductive.

Mifepristone-ul a fost descoperit în anii '80 de către cercetătorii francezi ai Institutului Farmaceutic Roussel Uclaf (RU-486). Studiile clinice ale Mifepristone-ului au început în Europa în anul 1982. Rezultatele testelor clinice au demonstrat că Mifepristone-ul, administrat separat, produce avortul în termen de 49 de zile amenoree în 60-80% din cazuri. Mai târziu s-a demonstrat că Mifepristone-ul, în combinație cu un analog al prostaglandinelor, mărește succesul avortului până la 95%. Din anul 1988, Franța a fost prima țară care a autorizat comercializarea Mifepristone-ului și a prostaglandinelor pentru întreruperea precoce a sarcinii. Ulterior, comercializarea acestor preparate pentru întreruperea sarcinii a fost aprobată în peste 20 de țări: Danemarca (1997), Norvegia (1998), Austria, China, Finlanda, Marea Britanie, Rusia etc.

Fundația Americană de Administrare a Medicamentelor a autorizat folosirea Mifepristone-ului, în combinație cu Misoprostol-ul, pentru întreruperea sarcinii în termene precoce în luna septembrie 2000.

Mifepristone-ul este un steroid sintetic, care blochează acțiunea progesteronului, ceea ce duce la subțierea endometrului și detașarea embrionului implantat. Provoacă, de asemenea, ramolirea și dilatarea colului uterin și mărește sinteza de prostaglandine, care, la rândul lor, stimulează activitatea contractilă a uterului. Remediul este eficient în cazul administrării *per os*, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă peste 2 ore după administrare.

Misoprostol-ul, un analog al prostaglandinei E1 aprobat pentru utilizare în prevenirea și în tratamentul ulcerului gastric. Adicional, a fost folosit în obstetrică și în ginecologie pentru inducerea travaliului, prevenirea și tratamentul hemoragiilor *post partum*, tratamentul sarcinilor oprite în evoluție, pregătirea colului uterin anterior unui avort chirurgical și tratamentul avortului incomplet [2].

În ultimul timp, în literatura de specialitate și într-un șir de cercetări științifice se denotă informația privind utilizarea Izoturon-ului în practica medicală. Veriga probabilă de acțiune a Izoturon-ului este monoxidul de azot – ciclic guanozin monofosfat – (NO-cGMP), realizată prin proprietățile derivaților izotioureici. Monoxidul de azot (NO) reprezintă un gaz radical liber anorganic, aflat într-un număr mare de organe și țesuturi, inclusiv vase sangvine, celule imune, mușchi neted, sistem nervos și țesuturi endoteliale [28]. NO difuzează rapid prin membranele celulare, nu poate fi depozitat în vezicule și nu interacționează cu receptori specifici membranari, în plus, odată ajuns la celula-țintă (celula musculară netedă), NO activează guanilat ciclaza, enzimă responsabilă de producerea cGMP, mesager secund. Creșterea cGMP conduce, în final, la relaxarea musculaturii netede vasculare prin reducerea conținutului de calciu intracelular. Mai mult decât atât, în prezent se admite că NO, cu molecula mică ușor difuzabilă prin membranele celulare, îndeplinește rol de mediator chimic al mesajelor nervoase anterograde și retrograde nitrinergice, și de neurohormon paracrin și autocrin. NO este un inhibitor puternic al agregării plachetare și un puternic vasodilatator, care se formează prin oxidarea grupării terminale guanidil-nitrogen a L-argininei, sub acțiunea unei enzime specifice, numită sintetaza oxidului nitric (NOS) [1, 3, 5].

Numeroase studii s-au axat pe investigarea NO miometrial și rolul lui în sarcină și în naștere, unde s-a presupus că acesta menține echilibrul uterin atât timp, cât nivelurile de progesteron sunt înalte.

Cercetările recente sugerează un rol al NO în reglarea contractilității uterine în timpul sarcinii și al nașterii. NO este generat de către uter și inhibă contractilitatea uterină în timpul sarcinii la șobolani, cobai și la om. Sinteza de oxid nitric în uter este mărită în timpul sarcinii și descrește în termen.

Yallampalli C. și Dong Y.-L. au demonstrat că producția de NO în uterul gravid de șobolan se micșorează într-o manieră dependentă de timp, odată cu administrarea RU 486. De asemenea susțin că, odată cu travaliu are loc micșorarea progesteronului și producția uterină de NO [6].

Conform relațiilor lui Shi L et al., progesteronul interacționează cu NO pentru a menține sarcina, iar administrarea antagoniștilor progesteronici cu inhibitori ai sintetazei NO acționează sinergic pentru a stimula travaliul. În plus, autorii indică faptul că antigestagenele interacționează cu inhibitorii sintetazei NO pentru a bloca implantarea embrionului prin acțiunea lor asupra endometrului [4].

Aceste studii sugerează noi aplicații ale tratamentelor combinate asupra receptorilor progestinici și agenții care modifică producția de NO pentru contracepție, stimularea travaliului și inducerea avortului medicamentos.

**Scopul lucrării** constă în aprecierea eficacității și a siguranței regimului Mifepristone-Izoturon, administrat vaginal în întreruperea sarcinii în primul trimestru.

### Material și metode

Studiul a fost efectuat în perioada iulie 2004 - ianuarie 2007, în ISMP SCM nr.1 și catedra Obstetrică și Ginecologie (Rezidențiat) a USMF „Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost înrolate 198 de femei care s-au prezentat pentru un avort, cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 de ani, și care au fost divizate în două loturi: lotul I – 156 de femei, cărora li s-a administrat regimul Mifepristone–Misoprostol, pentru inducerea avortului medicamentos; lotul II – 42 de femei, cărora li s-a administrat regimul Mifepristone–Izoturon, pentru inducerea avortului medicamentos. În ziua I a fost colectat istoricul medical, au fost efectuate examenul ginecologic și USG transvaginală, au fost concretizate termenul sarcinii, grupul sangvin și Rh-factorul, concentrația de hemoglobină. Informația despre paciente, istoricul medical și al sarcinii, constatările examinării și metoda avortului medicamentos au fost înregistrate în chestionare standard.

**Criteriile de excludere a pacientelor din studiu:** sarcină neconfirmată prin examen clinic și ecografic; termenul sarcinii de peste 56 de zile de amenoree, sarcină extrauterină sau suspiciunea acesteia, avort spontan în evoluție, miom uterin, uter cicatricial după intervenții chirurgicale, procese inflamatorii sau infecții vaginale, astm bronșic sau bronșită obstructivă, Hb < 100g/l, afectare cardiacă, insuficiență renală, hepatică, insuficiență corticosuprarenală, tulburări de coagulare, diabet zaharat insulinodependent, glaucom, statut de fumătoare pasionată, medicație îndelungată cu corticosteroizi, anticoagulante, accidente tromboembolice în antecedente prezența DIU. Toate pacientele au semnat protocolul consimțământului informat.

**Schema de administrare a medicamentelor.** Vizita I. După semnarea acordului informat, pacientele din ambele loturi administrau Mifepristone, a câte 200 mg, peroral, și rămâneau pentru supraveghere și pentru monitorizare a TA în clinică timp de 30 de min. Vizita II. Peste 48 de ore, pacientele din lotul I, au luat și priza de Misoprostol a câte 400 μg (*per os*) și au rămas în clinică pentru supraveghere timp de cel puțin 4 ore. Pacientele din lotul II administrau câte 4 supozitoare cu Izoturon, 100 mg, aplicate vaginal: câte 1 supozitor la fiecare 6 ore, plasat în fornixul vaginal posterior. Pacientelor li s-a oferit opțiunea administrării de sine stătătoare a Misoprostolului la domiciliu sau să revină la clinică pentru administrarea

preparatelor. Pacientele care au ales administrarea la domiciliu a remediilor au administrat 400 μg Misoprostol (lotul I) sau 4 supozitoare cu Izoturon, a câte 100 mg fiecare (lotul II), informate cum să le aplice. Pentru jugularea durerii, în caz de necesitate, pacientelor li s-au oferit câte 4 comprimate de Paracetamol. Toate pacientele au fost informate despre efectele adverse și despre simptomele posibile. Pacientelor Rh-factor negativ li s-a administrat suplimentar imunoglobulina Rho (D). Vizita III. Pentru verificare și pentru interviu s-a programat peste 14 zile, când se aprecia dacă Misoprostol-ul / Izoturon-ul a fost administrat corespunzător instructajului. Pacientele erau chestionate despre orice medicamente adiționale utilizate și despre simptomele survenite după Mifepristone sau după Misoprostol / Izoturon.

### Rezultatele obținute

Rezultatele analizei de efect comparativ al regimurilor medicamentoase Mifepristone 200 mg–Misoprostol 400 μg *per os* și Mifepristone 200 mg–Izoturon 400 mg vaginal, pentru întreruperea sarcinii în primul trimestru, au demonstrat că rata avortului complet în ambele cazuri a fost similară ( $95,42 \pm 1,69\%$  și  $95,23 \pm 3,29\%$ ). Astfel, în primul lot de paciente avortul complet s-a obținut la 146 de paciente ( $95,42 \pm 1,69\%$ ), în lotul II avortul a fost complet la 40 de paciente ( $95,23 \pm 3,29\%$ ,  $p > 0,05$ ). Rata eșecului, prin ambele formule medicamentoase, a fost comparabilă  $4,58 \pm 1,69\%$  și  $4,77 \pm 3,29\%$  ( $p > 0,05$ ). Avortul incomplet s-a constatat la 4 ( $2,61 \pm 1,29\%$ ) paciente după administrarea regimului Mifepristone–Misoprostol și la o singură pacientă ( $2,38 \pm 2,35\%$ ) – după administrarea regimului Mifepristone–Izoturon ( $p > 0,05$ ). La 3 femei ( $1,96 \pm 1,12\%$ ) din lotul I și la o pacientă ( $2,38 \pm 2,35\%$ ) din lotul II s-a constatat sarcină oprită în evoluție ( $p > 0,05$ ), ecografic confirmată prin detașarea oului fetal de pereții uterini, dar fără expulsia acestuia. Toate cazurile de eșec au necesitat evacuarea produsului de concepție realizată prin vacuum aspirație manuală. După ambele regimuri medicamentoase de avortare folosite, nu au fost semnalate cazuri de progresie a sarcinii.

Observațiile privind durata și gradul sângerărilor post-expulsive au consemnat că acestea sunt mai mici în cazul administrării combinației Mifepristone–Izoturon, comparativ cu regimul Mifepristone–Misoprostol. Astfel, pacientele care au administrat regimul Mifepristone–Izoturon au avut o durată medie de sângerare vaginală de  $8,04 \pm 1,15$  zile comparativ cu pacientele care au administrat regimul Mifepristone–Misoprostol de  $12,91 \pm 2,02$  zile ( $p < 0,05$ ).

Majoritatea femeilor ( $70,59\% \pm 3,68\%$ ) din primul lot, cu administrarea regimului Mifepristone–Misoprostol pentru întreruperea sarcinii, au raportat că hemoragia a fost mai abundentă decât menstrele.  $26,8 \pm 3,58\%$  dintre femei au apreciat hemoragia drept moderată, identică cu menstruația normală, iar  $2,61 \pm 1,29\%$  dintre paciente au raportat o sângerare ușoară, poate mai redusă decât menstruația obișnuită. Caracterul sângerărilor uterine la pacientele din lotul II, care au folosit regimul Mifepristone–Izoturon pentru întreruperea sarcinii: hemoragie abundentă mai mare ca menstruația au avut 2 femei ( $4,76\% \pm 3,29\%$ ), hemoragie moderată, asemănătoare cu

menstruația a fost raportată de 22 de femei (52,38% ± 7,71%), iar 18 (42,85% ± 7,64) paciente au apreciat sângerarea vaginală drept ușoară și mai mică, comparativ cu menstruația normală. Prin analiză comparativă s-a dedus că, la femeile din lotul I, hemoragia abundentă a fost de 14,8 ori mai frecventă decât la femeile din lotul II; hemoragia moderată – de 2 ori mai rară, iar hemoragia ușoară – de 16,4 ori mai rară. În ambele loturi de studiu, pentru ambele combinații medicamentoase folosite, n-au existat cazuri de hemoragie profuză, care să impună necesitatea transfuziei de sânge sau de constituenți plasmatici.

Durata medie de expulsie a produsului concepțional a fost similară în ambele loturi de paciente. Expulsia produsului de concepție a avut loc în medie peste 18,64 ore după administrarea Misoprostol-ului (400 μg) și peste 17,44 ore – după administrarea Izoturon-ului (400 mg) ( $p > 0,05$ ). Eșecul de avortare, care a inclus avortul incomplet și sarcină oprită în evoluție, a fost suplinit prin aspirarea cu vid la 7 paciente (4,58 ± 1,69%) din primul lot și la 2 paciente (4,77 ± 3,29%) din lotul al doilea ( $p > 0,05$ ).

Printre efectele adverse cel mai frecvent menționate au fost durerile abdominale, greața, voma, slăbiciunea generală, vertijul, cefaleea, acestea fiind mai pronunțat exprimate iarăși la femeile din lotul I, comparativ cu pacientele din lotul II.

Calculul statistic au demonstrat că riscul de apariție a cefaleii era de 4,6 ori mai mare în lotul I decât în lotul II (RR = 4,6 95% IÎ: 2,2-6,9), ceea ce se datorează acțiunii antinociceptive a Izoturon-ului; voma – de 2,5 ori (RR = 2,5 95% IÎ: 1,3-3,6) și greața – de 1,7 ori (RR = 1,7 95% IÎ: 1,1-2,2) mai des în lotul I, comparativ cu lotul II. Se poate admite că administrarea vaginală a Izoturon-ului, care presupune pătrunderea redusă a remediei în circulația sistemică, micșorează incidența simptomelor gastrointestinale.

În primul lot de paciente, durerea abdominală s-a apreciat în relație strânsă cu administrarea Misoprostol-ului. Astfel, durerile abdominale erau prezente la 36 (23,53 ± 3,4%) de femei până a se administreze prostaglandina și la 91 (59,48 ± 3,9%) – după administrarea acesteia ( $p < 0,001$ ), ceea ce denotă faptul că simptomul algic este generat de avortul în evoluție. 3 paciente (3,30 ± 1,4%) au raportat durere de intensitate severă, 65 (71,43 ± 3,7%) au semnalat durere moderată, iar 23 de paciente (25,27 ± 3,5%) au caracterizat simptomul ca fiind de intensitate redusă. 47,25 ± 4,0% dintre femeile din lotul I au folosit Paracetamol ca medicație analgezică nenarcotică.

Iată cum s-au prezentat lucrurile în cadrul grupului, unde pentru întreruperea sarcinii s-a administrat Mifepristone în combinație cu Izoturon. Simptomul algic a fost raportat ca

fiind penibil doar de 6 femei (14,29 ± 5,4%), totuși senzațiile dureroase în momentul expulsiei oului fetal au fost nesemnificative și nu au necesitat administrarea Paracetamolului. Toleranța față de remedii a fost similară pentru ambele grupuri de studiu.

### Concluzii

1. În urma studiilor efectuate, putem afirma cu siguranță că avortul medicamentos poate fi recomandat pe larg în Republica Moldova și poate servi drept metodă simplă, justificată și sigură de rezolvare a sarcinii nedorite.

2. Regimul Mifepristone 200 mg-Izoturon 400 mg constituie o alternativă eficientă și sigură de întrerupere a sarcinii cu termenul de până la 56 de zile de amenoree, rata avortului complet fiind de 95,23 ± 3,29%.

3. Administrarea vaginală a Izoturon-ului asociază un grad și o durată mai mică de sângerări vaginale, iar sindromul algic, care este de intensitate redusă, nu necesită medicație analgezică, ceea ce are un efect pozitiv și favorizează adaptarea organismului feminin la procesul avortului medicamentos.

4. Avantajul metodei este cel al unui model de posologie comod și acceptat de către paciente, iar administrarea intravaginală, datorită absorbției sistemice reduse, reduce la minim efectele adverse posibile.

### Bibliografie

1. Cardaniuc C. Particularitățile clinico-experimentale ale modificărilor fluxului sangvin regional în miomul uterin simptomatic. Teza de doctor în științe, Chișinău, 2004, 133 p.
2. Comendant R. A project to improve the quality of abortion services in Moldova. *Reprod. Health Matters.*, 2005; 13 (26): 93-100.
3. Ghicavii V., Todiraș M., Friptu V., Stratu E., Cardaniuc C., Bader M. Utilizarea bromurii de S-etilizotiouroni (izoturonului) pentru tratamentul algodismenoreii. *BOPI*, 2004, nr. 7, p. 23-24.
4. Shi L., Shi S. Q., Given R. L., von Hertzen H., Garfield R. E. Synergistic effects of antiprogesterins and iNOS or aromatase inhibitors on establishment and maintenance of pregnancy. *Steroids*, 2003; 68(10-13): 1077-1084.
5. Stratu E. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotiourici. Autoreferat al tezei de doctor în științe medicale. USMF „N. Testemițanu”. Chișinău, 2001, 23 p.
6. Yallampalli C., Dong Y. L. Estradiol-17β Inhibits Nitric Oxide Synthase (NOS)-II and Stimulates NOS-III Gene Expression in the Rat. *Uterus Biology of Reproduction*, 2000; 63: 34-41.

**Ludmila Railean**, doctorandă  
Catedra Obstetrică-Ginecologie (Rezidențiat)  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, MD-2025, str. Melestiu, 20  
Tel.: 274080

**Recepționat** 11.05.2009



## Calitatea asistenței anestezice: studiu-pilot

A. Belii, O. Lungu

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 1, USMF “Nicolae Testemițanu”

„Cât de bună nu ar fi strategia, dar trebuie, din când în când, de luat în considerație și rezultatele”

Winston Churchill

### Quality of the Anesthesia Assistance: Pilot Study

This prospective and descriptive study was carried out on 50 women who underwent minimally invasive gynaecological interventions under general, regional or combined anaesthesia. The purpose was to evaluate the quality of anaesthetic assistance in terms of the information provided the patients, the doctor-patient relationships, and the patients' comfort, general needs and anxieties prior to intervention. The study verified the hypothesis that the difference in quality is related to the level of education of the patients. The quality of information about anaesthesia and eventual complications were considered “unsatisfactory by 43% (95CI 36-51%,  $p < 0,0001$ ) of respondents. Significant differences in the quality of information ( $p = 0,033$ ) were identified, as well as in the quality of the anaesthesiologist-patient relationship ( $p = 0,019$ ) in persons with only a primary education as contrasted with those patients with secondary or higher education. Anaesthetic techniques seemed not to affect the patients' views (significance at limit,  $p = 0,051$ ). The attention paid to comfort and needs was considered „unsatisfactory” by 46% (95CI 28-63%,  $p < 0,0001$ ) patients. Each woman had at least one preoperative inexplicable fear; 80% of fears were focused on anaesthesia and not specifically on intervention.

**Key words:** anaesthesia, quality, satisfaction, information, fears, education.

### Качество предоставления анестезиологической помощи: предварительное исследование

Исследование было проведено проспективным, дескриптивным методом, на основе данных, полученных после проведения миниинвазивных гинекологических операций у 50 пациенток под общей, невраксиальной или комбинированной анестезией. Цель исследования – определить качество предоставления анестезиологической помощи, оценив аспекты информирования, отношения врач-пациент, степени комфорта с учетом предоперационных опасений, а также выявить возможное влияние на перечисленные параметры уровня образования пациенток. Качество информации об анестезии и возможных осложнениях было оценено как «неудовлетворительное» 43% (95CI 36-51%,  $p < 0,0001$ ) опрошенных. Была выявлена существенная разница в качестве предоставленной информации ( $p = 0,033$ ) и в аспектах отношений анестезиолог – пациент ( $p = 0,019$ ) у лиц с начальным, средним и высшим образованием. Вид проведенной анестезии не повлиял на оценку качества анестезиологической помощи, хотя выявленная разница находится на рубеже статистической достоверности ( $p = 0,0051$ ). Внимание, уделенное комфорту и потребностям, оценено как «неудовлетворительное» 46% (95CI 28-63%,  $p < 0,0001$ ) пациенток. Каждая пациентка испытала, по меньшей мере, одно неразъясненное опасение; 80% из опасений были связаны с анестезией, а не с самой операцией.

**Ключевые слова:** анестезия, качество, комфорт, информация, опасение, образование.

### Introducere

Satisfacția pacienților este o stare subiectivă și complexă, care implică factori emoționali, culturali, sociali, mentali, fizici și contextuali. Din punctul de vedere al pacientului, o importanță majoră o are calitatea rezultatului asistenței medicale și satisfacția este partea lui componentă. Prin urmare, evaluarea gradului de satisfacție trebuie să fie elementul oricărui audit. Definiția tradițională a satisfacției este gradul de congruență dintre așteptări și realizări [1]. Insatisfacția se manifestă atunci când există o discordanță dintre nivelul acordat și cel scontat al asistenței medicale.

Majoritatea studiilor de evaluare a satisfacției au fost focalizate doar asupra unei singure întrebări de tipul „Sunteți satisfăcut(ă) de anestezia dvs.?”. Această întrebare, după cum este și lesne de presupus, va conduce la un răspuns afirmativ și nu reflectă adevărul despre calitate [2-4]. Echipa lui Whitty raportează în 95% din cazurile cu un asemenea tip de formulări calificative „excelent” sau „foarte bine” din partea pacienților, iar Heidegger – în 98% [5, 6]. Un studiu al Institutului Picker din Marea Britanie arată că 55% dintre persoanele, care au dat anterior calificativul „excelent”, au comunicat despre probleme

după ce au completat un chestionar multidimensional [7]. În general, procentul celor nesatisfăcuți de asistența anestezică, care a fost identificat prin chestionare multidimensională, este la nivelul de 17-19% [6, 8].

În Republica Moldova, din informația deținută de noi, studii de evaluare a gradului de satisfacție versus asistența anestezică deocamdată nu au fost publicate.

În această ordine de idei, ne-am propus scopul de a efectua un studiu-pilot de evaluare a gradului de satisfacție a pacienților versus asistența anestezicologică prin prisma unui chestionar multidimensional validat. Pentru realizarea scopului propus, au fost formulate următoarele sarcini:

1. Aprecierea calității a procesului de informare a pacienților despre anestezie.
2. Evaluarea relațiilor medic-pacient asupra calității actului anestezic.
3. Studiarea aspectelor “confort și necesități” din cadrul asistenței anestezice.
4. Identificarea temerilor legate de anestezie.
5. Stabilirea, dacă există, a anumitor diferențe în aprecieri, în funcție de tipul de studii al pacienților sau în funcție de tehnica anestezică practică.

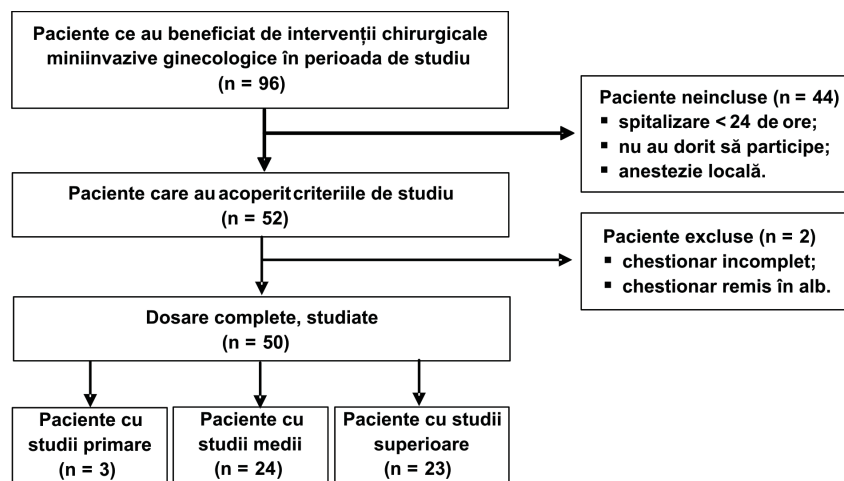


Fig. 1. Diagrama de flux al cazurilor studiate.

### Material și metode

Prezentul studiu a fost efectuat în cadrul tezei de licență pentru absolvirea facultății Medicină Generală a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 2 iunie - 25 august 2008.

Studiul de tip pilot a fost realizat în mod prospectiv, imediat după externare, pe un lot de 50 de paciente, supuse intervențiilor chirurgicale miniinvazive ginecologice, care au acoperit criteriile de includere, specificate ulterior. Un acord informat a fost obținut de la fiecare persoană anchetată.

Designul cercetării a fost conceput drept unul mai curând descriptiv, decât analitic. Prin urmare, formula de calcul a numărului necesar de cazuri studiate nu a fost aplicabilă. Un număr de 50 de paciente a fost considerat drept fezabil, deoarece respectă cerințele *Înaltei Autorități a Sănătății (HAS)* față de studiile de audit, efectuate în cadrul unei singure unități funcționale omogene. Conform altui criteriu, mărimea necesară a lotului de audit trebuie să reprezinte minim 10% din numărul total de paciente, spitalizate pentru durata unui an, ceea ce, în cazul nostru, a însemnat 50 de cazuri complete și analizate dintr-un număr de 92 de paciente, internate în perioada studiului.

Pentru aprecierea gradului de satisfacție versus asistența anestezică acordată, a fost utilizat chestionarul de satisfacție LPPSq (*Leiden Perioperative Care Patient Satisfaction Questionnaire*), elaborat și validat la Spitalul Universitar Leiden în anul 2008 [9]. Din mai multe chestionare disponibile a fost ales anume acesta, deoarece a inclus toate compartimentele necesare scopului nostru.

Diagrama de flux al pacientelor este prezentată conform recomandărilor CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*, [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)) în figura. 1.

Criteriile de includere a pacientelor în studiu au fost următoarele:

- Persoană adultă ( $\geq 18$  ani), care a dat acord informat pentru studiu.
- Persoană capabilă să înțeleagă și să răspundă la întrebările din chestionar.
- Persoană care a beneficiat de intervenții chirurgicale miniinvazive ginecologice.

- Intervenția a fost efectuată sub anestezie generală, neuraxială sau combinată.
- Pacientele au rămas internate în staționar cel puțin 24 de ore după intervenție;
- Pacientele fără alte intervenții medicale dureroase în ziua operației sau în postoperatoriu.

Criteriile de excludere a pacientelor din studiu, aplicabile pentru cele care, inițial, au acoperit criteriile de includere, au fost:

- Refuzul pacientei sau al familiei ei, exprimat sub orice formă și la orice etapă de studiu.
- Survenirea de complicații, care au necesitat reintervenție sau alte manopere invazive (de exemplu, hemoragie, ruperea suturii etc.).
- Complicația infecțioasă postoperatorie.
- Externarea pacientei mai devreme de momentul investigației, neprevăzută de către investigator.
- Imposibilitatea culegerii datelor din motive tehnice sau organizatorice.

Datele colectate au fost numerizate în tabele de tip *Excel*. Analiza statistică a fost executată cu ajutorul *soft-ului GraphPad Prism*, versiunea 4.1 (*GraphPad Software, San Diego, California, USA*).

Pentru aprecierea semnificației statistice a variabilelor continue, a fost utilizat testul ANOVA. Pentru numărul de 50 de persoane din studiul nostru, repartizate în 3 loturi, o valoare a testului  $F \geq 2,79$  permite identificarea diferenței statistice semnificative cu o probabilitate de 95%. În cazul obținerii unui  $F \geq 2,79$ , a fost efectuat post-testul de semnificație *Bonferroni*, unde un  $p \leq 0,05$  a fost considerat semnificativ (coloana de referință: lotul „studii superioare”). În cazurile considerate relevante, au fost calculate și intervalele de încredere de 95% (95 CI).

Semnificația statistică a parametrilor calitativi a fost apreciată prin analiza nonparametrică a șirurilor tip *Kruskall-Wallis*, cu post-testul *Dunns*. Un  $p \leq 0,05$  a fost considerat semnificativ (coloana de referință: lotul „studii superioare”). Stabilirea priorității acțiunilor a fost efectuată după metoda Pareto.

**Rezultate**

Caracteristica generală a pacienților, incluse în studiu, este prezentată în tabelul 1.

**Tabelul 1**

**Caracteristica generală a pacienților incluse în studiu**

Parametrii	Lotul „studii primare” (n = 3)	Lotul „studii medii” (n = 24)	Lotul „studii superioare” (n = 23)	F	p
Vârsta, ani	17,7±0,5	35,4±13,1	35,7±13,4	2,67	ns
Masa corporală, kg	53,6±3,0*	68,1±14,2	72,0±10,1	3,28	0,04
Înălțimea, cm	168,0±4,0	164,7±7,4*	162,7±6,8	3,49	0,04
IMC, kg/m <sup>2</sup>	19,0±2,3***	25,5±3,3	27,5±3,9	8,0	0,001
Scorul ASA 1/2/3	2/1/0	5/17/1	6/18/0	NA	NA
TIVA/AP/AI/AC	3/0/0/0	10/2/2/9	15/5/1/3	NA	NA

**Notă:** Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard (M±DS). TIVA – anestezie generală intravenoasă; AP – anestezie peridurală; AI – anestezie inhalatorie; AC – anestezie combinată; ns – nesemnificativ; NA – neaplicabil; IMC – indexul masei corporale. Referința: lotul „studii superioare”.

Aspectele particulare ce țin de informarea pacienților sunt prezentate în tabelul 2. Am constatat că aproximativ fiecare a treia pacientă nu a beneficiat de suficiente informații generale despre anestezie și durerea postoperatorie, iar aproape fiecare a doua pacientă – informații despre eventualitatea și riscul unei hemotransfuzii, posibilele, dar rarele complicații legate de anestezie, iar 32% dintre paciente nu s-au simțit mai în siguranță după vizita anestezistului.

**Tabelul 2**

**Calitatea procesului de informare a pacienților vizavi de anestezia la care vor fi supuse (n = 50)**

Întrebarea	Da	Nu
A. V-au fost oferite informații suficiente referitoare la anestezie?	31 (62%)	19 (38%)
B. V-au fost oferite informații despre o eventuală hemotransfuzie?	20 (40%)	30 (60%)
C. V-au fost date suficiente informații cu privire la trezirea din anestezie?	29 (58%)	21 (42%)
D. V-au fost explicate posibilitățile de calmare a durerii postoperatorii?	32 (64%)	18 (36%)
E. Ați fost prevenită despre eventualele complicații legate de anestezie?	26 (52%)	24 (48%)
F. Medicul anestezist s-a prezentat înainte de a vă consulta?	29 (58%)	21 (42%)
G. Informațiile date familiei dvs. au fost complete și corecte?	26 (52%)	24 (48%)
H. V-ați simțit calmată, mai în siguranță după consultația anestezistului?	34 (68%)	16 (32%)

În general, calitatea informației oferite pacienților vizavi de anestezie și eventualele complicații a fost considerată „nesatisfăcătoare de 43% (95CI 36-51%, p < 0,0001) dintre respondente.

Paciențele cu studii primare s-au arătat mai nemulțumite de calitatea informării, comparativ cu celelalte (p = 0,033, studii

primare vs medii și superioare). Tehnicile de anestezie propriuzise pare că nu au impresionat pacientele. Cel puțin, din numărul realizat de cazuri, am obținut o nesemnificativă statistică la limită (p = 0,051), comparând între ele tehnicile de anestezie combinată, inhalatorie, rahidiană și generală intravenoasă.

Aspectul relației medic-pacient a fost cuantificat prin intermediul unui scor analogic numeric, unde „0” = „mai rău nu se poate” și „10” = „excelent”. Dacă sintetizăm rezultatele atunci tabloul este următorul: „bine și foarte bine” au acordat 39 (78%) de paciente, „mediocru” – 5 (10%), „rău și foarte rău” – 6 (12%). Persoanele cu studii primare au fost semnificativ mai nemulțumite, față de cele cu studii superioare, de relația medic anestezist-pacient (p = 0,019).

Unul dintre cei mai specifici parametri, care reflectă aspectul de confort, este durata de așteptare în sala de operație până la începerea anesteziei. Drept „neacceptabil de lungă” au calificat această durată 66% dintre pacientele cu studii primare, 47% – cu studii medii și 21% cu studii – superioare (p < 0,001, studii primare vs medii și superioare și p < 0,05 studii medii vs superioare). Aspectele referitoare la confortul pacienților sunt prezentate în tabelul 3.

**Tabelul 3**

**Reflectarea aspectelor legate de disconfort și de necesități în funcție de nivelul de studii**

	Studii primare	Studii medii	Studii superioare	H (Kruskal-Wallis)	P
Durere în gât postintubare <sup>1</sup>	3 (100%)	20 (83%)	20 (87%)	0,63	0,73
Iritare de ochi postanestezie <sup>1</sup>	3 (100%)*	6 (25%)	7 (30%)	6,80	0,03
Senzație de sete, postoperatoriu	3 (100%)***	2 (8%)	3 (13%)	16,60	0,0002
Senzație de foame, postoperatoriu	3 (100%)	11 (46%)	12 (52%)	3,10	0,2
Durere de spate de origine posturală	3 (100%)**	4 (17%)	4 (17%)	11,10	0,004
Senzație de frig, postoperatoriu	0 (0%)	3 (13%)	6 (26%)	2,10	0,34
Durere intensă după intervenție	1 (33%)	2 (8%)	1 (4%)	1,70	0,42

<sup>1</sup> - Aspecte valabile și calculate doar pentru cazurile cu intubare orotraheală.

\*- Față de lotul cu studii medii și superioare.

Din aspectele ce se referă la asistența anestezică, aproximativ fiecare a cincea pacientă a acuzat dureri de spate de origine posturală, frig și sete, iar fiecare a zecea – durere intensă după intervenție. Dintre pacientele intubate, toate au acuzat durere în gât postintubare și fiecare a doua – iritare de ochi. În general, atenția acordată confortului și necesităților din cadrul asistenței anestezice a fost considerată drept „nesatisfăcătoare” de 46% (95CI 28-63%, p < 0,0001) dintre paciente.

Sunt interesante și foarte relevante, în acest sens, temerile pacienților legate de anestezie (și care nu au fost, după cum ar fi trebuit, combătute de către anestezist și de către alți lucrători medicali) (tabelul 4).

Tabelul 4

Temerile pacienților legate de anestezie

	Studii primare	Studii medii	Studii superioare	H (Kruskall-Wallis)	p
Nicio temere, siguranță totală	0 (0%)	4 (17%)	3 (13%)	0,63	0,72
A. Teama de deces pe masa de operație	3 (100%)	10 (42%)	10 (43%)	3,70	0,16
B. Teama de durere postoperatorie	0 (0%)	14 (58%)	7 (30%)	5,94	0,051
C. Teama de reacții adverse și complicații	0 (0%)	10 (42%)	6 (26%)	2,15	0,25
D. Teama de intervenția chirurgicală	0 (0%)	8 (33%)*	1 (4%)	7,23	0,02
E. Alte temeri	0 (0%)	7 (29%)*	1 (4%)	6,22	0,04

Fiecare pacientă a avut cel puțin o temere neexplicată înainte de intervenție. Pacientele cu studii medii s-au dovedit a fi cele mai „fricoase”. Cota-parte a fiecărei temeri a fost prezentată în diagrama Pareto (figura 2). De aici observăm că 80% din temerile pacienților sunt legate nu atât de intervenția propriu-zisă, cât de anestezie.

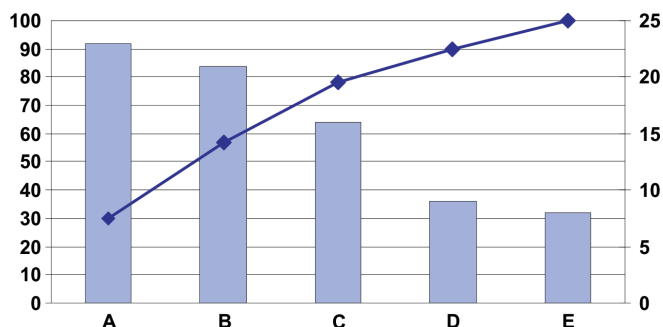


Fig. 2. Cota-parte a temerilor legate de anestezie, exprimate de pacient.

Discuții

Obiectivul primar al studiului nostru a fost evaluarea multidimensională a calității asistenței anestezice, iar cel secundar – de a afla, dacă calitatea asigurată este independentă de nivelul de studii al pacienților sau nu. Rezultatele obținute indică deficiențe sensibile atât în informarea generală a pacienților despre anestezie, cât și în reflectarea anumitor detalii concrete: riscul de complicații și de reacții adverse, durerea postoperatorie, eventualitatea hemotransfuziei, asigurarea confortului ș. a. De asemenea, au fost identificate diferențe semnificative în calitatea serviciilor anestezice prestate în funcție de nivelul de studii al pacienților. Diferențele semnificative dintre vârsta, înălțimea și indexul masei corporale, observate la paciențele din loturile de studiu nu au nicio influență asupra capacității persoanelor de a aprecia calitatea anesteziei de care au beneficiat.

Ar trebui oare aceste rezultate să ne șocheze pe noi, anesteziștii, sau pe colegii-chirurghi ori pe viitorii pacienți? Opinia noastră este, mai curând, nu; și iată de ce. Tehnicile de asigurare și de ameliorare continuă a calității, comparativ cu

lumea industrială, de foarte puțin timp se aplică în medicină (inclusiv, în anestezie), iar relevanța lor nu mai este remisă în cauză. Interesul anchetelor de satisfacție este de a atrage atenția sistemului medical asupra problemelor care, până acum, nu erau luate în considerație. Mesajul pacienților este că satisfacția față de serviciile anestezice prestate nu poate fi manifestată doar traversând perioada postoperatorie fără complicații. Prezentul articol, pe lângă raportarea rezultatelor, vine și cu un alt mesaj: anesteziștii din Moldova doresc să țină pasul tendințelor internaționale și încep să conștientizeze că aplicarea în practica cotidiană a tehnicilor de gestiune a calității sunt indispensabile. Rezultatele obținute ne indică cert ce anume trebuie de ameliorat.

Concluzii

1. Calitatea informației oferite pacienților versus anestezie și eventualele complicații a fost considerată „nesatisfăcătoare de 43% (95CI 36-51%, p < 0,0001) dintre respondente.
2. Au fost identificate diferențe semnificative în calitatea informării (p = 0,033) și în aspectul relației medic anestezist-pacient la persoanele cu studii primare vs medii și superioare (p = 0,019).
3. Tehnicile de anestezie propriu-zise pare că nu au impresionat paciențele (semnificație limită, p = 0,051).
4. Atenția acordată confortului și necesităților din cadrul asistenței anestezice a fost considerată drept „nesatisfăcătoare” de 46% (95CI 28-63%, p < 0,0001) dintre paciențe.
5. Fiecare pacientă a avut cel puțin o temere neexplicată preoperatoriu; 80% din temeri au fost focalizate asupra anesteziei și nu asupra intervenției propriu-zise.

Bibliografie

1. LaMonica E., Oberst M., Madea A. et al. Development of a patient satisfaction scale. Res. Nurse. Health, 1986; 9:43-50.
2. Fung D., Cohen M. Measuring patient satisfaction with anaesthesia care: a review of current methodology. Anesth. Analg., 1998; 87: 1089-98.
3. Myles P., Williams D., Hendrata M. et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10 811 patients. Br. J. Anaesth., 2000; 84: 6-10.
4. Jenkinson C., Coulter A., Bruster S. et al. Patients' experiences and satisfaction with health care: results of a questionnaire study of specific aspects of care. Qual. Saf. Health Care, 2002; 11: 335-9.
5. Whitty P., Shaw I., Goodwin D. Patient satisfaction with general anaesthesia. Too difficult to measure? Anaesthesia, 1996; 51: 327-32.
6. Heidegger T., Husemann Y., Nuebling M. et al. Patient satisfaction with anaesthesia care: development of a psychometric questionnaire and benchmarking among six hospitals in Switzerland and Austria. Br. J. Anaesth., 2002; 89: 863-72.
7. Carey R., Posavac E. Using patient information to identify areas for service improvement. Health Care Manage Rev., 1982; 7: 43-8.
8. Heidegger T., Nuebling M. et al. Patient satisfaction with anaesthesia care: information alone does not lead to improvement. Can. J. Anaesth., 2004; 51: 801-5.
9. Caljouw M., Van Beuzekom M., Boer F. Patient's satisfaction with perioperative care: development, validation, and application of a questionnaire. Br. J. Anaesth., 2008; 100(5): 637-644.

Adrian Belii, dr., conferențiar  
Catedra Anestezologie și Reanimatologie nr.1  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Tel.: 557343  
E-mail: adrian\_belai@hotmail.com

Recepționat 20.02.2009



## Metode biologice stimulative a procesului reparator osos

V. Nacu

Laboratorul Inginerie Tisulară și Culturi Celulare  
Catedra Chirurgie Operatorie și Anatomie Topografică  
Catedra Ortopedie, Traumatologie și Chirurgie în Campanie  
USMF "Nicolae Testemițanu"

### Biological Approaches to Bone Regeneration

Biological methods of bone regeneration are necessary to reverse bone loss resulting from various causes. Regenerative therapies could possibly utilize traditional autogenous and allogeneous bone grafting or composite grafts, resorbable 3D scaffolds and differentiated or undifferentiated cells. Cell grafts are taken from autogenous bone marrow cells or allogeneous cord blood stem cells. Gene expression systems may be combined with cells seeded in precise three-dimensional configurations on synthetic scaffolds to control both temporal and spatial distribution of regenerative factors. The natural processes of bone formation and repair require the coordinated expression of many molecules, growth factors, bone morphogenetic proteins, and specific transcription factors. Current knowledge of bone and fracture repair can explain tissue engineering and may mimic critical aspects of these natural processes. Approaches using gene therapy for bone regeneration are other means to promote good bone healing. These varied methods will eventually allow us to achieve a reconstruction of bone defects and stimulate bone healing.

Key words: bone regeneration, stem cells, fetal tissue, tissue engineering.

### Биологические методы стимуляции регенерации костей

Биологические методы, использованные с целью костной регенерации, необходимы для восполнения потери костной ткани, вызванной различными факторами. В регенеративной терапии можно использовать традиционные аутологичные, аллогенные или комбинированные трансплантаты, включающие биодеградирующие 3D губки и дифференцированные или недифференцированные клетки. В качестве клеточного трансплантата могут быть использованы аутогенные костномозговые клетки или аллогенные – из пуповинной крови. Генно экспрессивные системы также могут быть комбинированы с тридименсиональными синтетическими структурами и с клетками для контроля временного и пространственного распределения регенеративных факторов. Натуральные процессы образования и восстановления кости требуют координированной экспрессии множества молекул, включающих факторы роста, морфогенетические белки и специфические транскрипционные факторы. Сегодняшние знания о регенерации кости позволяют стимулировать восстановительные процессы с помощью тканевой инженерии. Генная инженерия является новым направлением при попытке получения хорошего костного сращения. Такой подход, возможно, позволит добиться реконструкции костных дефектов и стимулировать костное сращение в случаях ее нарушения.

**Ключевые слова:** регенерация кости, стволовые клетки, эмбриональная ткань.

### Introducere

Una dintre proprietățile unice, caracteristice țesutului osos al aparatului locomotor, este capacitatea de autoreparație. Reparația scheletului implică o avalanșă de evenimente care, într-un fel sau în altul, parcurg etapele dezvoltării embrionare. Deoarece țesuturile locomotorului evoluează din mezenchim, celulele mezenchimale nediferențiate au funcții genetic determinate în formarea scheletului și în procesul de reparație. În cazul procesului reparator, anumite citokine, factori de creștere fac ca aceste celule să se diferențieze în celule osteo-cartilagineoase [4, 24]. Osteogeneza reparatorie depinde nu doar de regiunea afectată, ci și de starea întregului organism. Totodată, osteogeneza este de durată. Astfel, încercările de a accelera procesele de regenerare, sunt supuse eșecului, deoarece acesta este un mecanism genetic determinat de fenotipul fiecărui organism. Metodele de stimulare a regenerării osului pot fi:

- 1) în funcție de locul de acțiune: generale și locale;
- 2) în funcție de factorul care acționează: fizice – mecanice, electromagnetice, prin ultrasunet; și biologice – grefe

osoase, factori de creștere, celule mezenchimale, grefe biologice compozite etc. În majoritatea cazurilor acești factori sunt utilizați pentru a acționa local, în regiunea cu osteogeneză deprimată.

**Metodele locale de stimulare a consolidării osului** pot fi: osteogenice, osteoconductive și osteoinductive. Metodele osteogenice includ utilizarea materialelor naturale, ca derivate ale măduvei osoase autologice, grefe osoase autologice sau alogene, matricea osoasă demineralizată. Autogrefele sunt prelevate de la persoana care necesită grefare, când donatorul și recipientul este una și aceeași persoană. Corespunzător structurii, ele pot fi corticale, corticospongioase, vascularizate și nevascularizate. Autogrefele nevascularizate sunt mai frecvent utilizate și au un spectru larg de indicații. Autogrefele osoase sunt net superioare celorlalte transplanturi din considerente biologice: ele nu provoacă reacții imune și asigură o integrare bună în loja recipientă, inclusiv comparativ cu alogrefele, care comportă riscul de rejeț și de infectare. Autogrefa spongioasă este considerată standardul de aur

(gold standard) între grefele osoase existente actualmente. Grefa spongioasă include țesutul osos spongios, recolectat mai frecvent din aripa osului iliac, care reprezintă sursa principală de țesut osos spongios din organism. Totodată, și trohanterul mare, condiliile femurale pot servi ca surse de cantități acceptabile de os spongios. Oasele membrului toracic, de asemenea, pot furniza o cantitate mică de os spongios. Acestea pot fi porțiunea distală a radiusului, olecranonul. Din aceste oase pot fi colectate porțiuni mici de os în suplینirea defectelor și plastiile oaselor mici ale mâinii propriu-zise, însă calitatea mediocră a grefei face ca pentru colectarea grefei spongioase să fie recomandată aripa osului iliac. Mandibula (regiunea mentonieră), de asemenea, este o sursă de autogrefă. Cantitatea de os care poate fi prelevată este mică, dar poate fi colectată în operații reconstructive pe oasele scheletului facial. Craniul conține mai mult os cortical decât spongios, dar, de asemenea, poate oferi material osos pentru reconstrucția regiunii maxilofaciale.

Osul iliac, care este o regiune donatoare foarte convenabilă din considerentele că abordul chirurgical către el este simplu, pune la dispoziția chirurgului o cantitate remarcabilă de țesut osos. Modalitățile de prelevare sunt multiple și pot fi modificate în funcție de grefa necesară pentru transplantare, forma ei, proprietățile mecanice și cantitatea de țesut necesară pentru grefare: *grefă masivă tricorticală* – se prelevă creasta iliacă în totalitatea grosimii ei. Ea asigură nu numai substituirea defectului osos, dar, grație durității, și stabilizare la nivelul amplasării; *grefele bicorticale* sunt utilizate cu scop de stabilizare. Mai frecvent sunt utilizate pentru stabilizarea corpului vertebral, ca grefă de interpunere între fragmente în osteotomiile de varizare și valgizare; *grefa corticospongioasă unicorticală* reprezintă grefa în care se prelevă o jumătate din grosimea crestei iliace. Fața spongioasă a grefei asigură integrarea în loja recipientă, iar stratul cortical îi comunică duritate și contribuie la stabilizarea zonei grefate; *grefa corticospongioasă multiplă* se obține prin detașarea din creasta iliacă a mai multor piese osoase corticospongioase de dimensiuni mici. Ea poate fi prelevată cu o daltă canelată de diferite dimensiuni.

Grefa spongioasă reprezintă substanța osoasă spongioasă, colectată după decolarea lamelei corticale. Ea se mai numește grefă spongioasă morselată, utilizată pentru refacerea defectelor osoase, asigură o integrare rapidă și eficientă în regiunea administrării, dar nu și o stabilitate mecanică. Mai valoroasă este cea pur spongioasă, comparativ cu cea corticospongioasă [7].

Grefele osoase vascularizate, cu toate că par a fi grefe perfecte în sensul vascularizării și al integrării rapide în regiunea amplasării, se utilizează mai rar, în cazuri speciale, deoarece cantitatea de substanță osoasă pe care o posedă o astfel de grefă este mică. Ele sunt colectate din aripa osului iliac, fibulă, humerus sau din osul radial. Dimensiunile autogrefei care poate fi colectată oricum sunt limitate, locul donator suferă la colectarea transplantului, fiind un traumatism suplimentar pentru organism, fapt care nu poate fi subestimat. Autogrefa pe pedicul vascular necesită timp suficient pentru

integrare completă în loja recipientă și restabilirea biomecanicii la nivelul grefării, inclusiv și în regiunea donatoare.

Ar putea fi utilizate grefoane osoase pediculate mi-grante din coasta a XII-a pe mușchiul lat al spatelui, pentru suplینirea defectelor complexe de țesut al brațului la copii. Extremitatea distală a radiusului, de asemenea, servește drept un bun donator de grefă corticospongioasă pe pedicul vascular, fiind utilizată pentru reconstrucția oaselor carpiene și metacarpene. De asemenea, poate fi utilizată fibula, marginea medială a omoplatului pentru reconstrucția oaselor tubulare lungi [19].

Deficiențele grefării autologice sunt: morbiditatea regiunii donatoare după prelevare; sechele funcționale și estetice în caz de grefe tricorticale masive; cicatricea postoperatorie restantă după calea de abord. În caz că grefa autologică colectată nu acoperă volumul necesar de os, se practică combinarea cu grefele osoase alogene [7].

Grefa alogenă este atunci când donatorul și recipientul sunt de aceeași specie. Actualmente există câteva surse: prima – segmente osoase prelevate de la cadavre sau de la persoane decorticate cerebral; a doua – capurile femurale (reziduuri chirurgicale survenite în endoprotezările de șold), prelevate de la pacientul operat, cu consimțământul lui și păstrate în banca de os; a treia – grefoane rezultate în urma amputației membrilor în caz de arterită sau traumatisme.

Primele loturi importante de grefe osoase au fost utilizate în pseudartroze și în artrodeze lombosacrate, în 1954, de către frații R. și J. Judet, Sicart-Mouly, Merle d'Aubigné (1966), M. Volkov (1970), C. E. Ottolenghi (1972) etc.

Odată cu dezvoltarea tehnicilor chirurgicale, utilizarea largă a endoprotezelor, perfecționarea tratamentului chirurgical în oncologie, direcționat spre păstrarea integrității membrilor prin reconstrucția defectelor segmentare osoase, transplantul de os alogen a devenit un gest frecvent utilizat în intervențiile chirurgicale ortopedice. În Franța, în 2002, au fost implantate 11000 de grefe osoase alogene.

În funcție de sursa donatoare, alogrefele pot fi: *alogrefe corticale*, care sunt penetrate greu de granulațiile vasculare și integrarea redusă a lor în patul recipient, revascularizarea fiind posibilă exclusiv după osteoliza osului cortical și înlocuirea lui cu țesut osos nou. În interiorul grefei zone de țesut osos nou-format apar nu mai devreme de 12 săptămâni de la transplantare. Osteointegrarea are loc pe parcursul a mai multor ani, oricum ne fiind una completă, cauzată de particularitățile arhitecturale ale osului cortical. Consolidarea cu osul-gazdă are loc numai în regiunea suprafețelor de contact, ceea ce face dificilă integrarea totală a grefei osoase.

Grefe masive osoase se folosesc în cazul unor defecte masive de țesut osos, care survin mai frecvent în urma exciziilor tumorilor osoase. I. Marin, în 1981, a analizat minuțios rezultatele obținute în tratamentul a 521 de pacienți cu tumori osoase benigne de diferite localizări (durata supravegherii de la 2 la 19 ani), în tratamentul cărora au fost utilizate alogrefoane osoase conservate în soluții slabe de formaldehidă. Această metodă de conservare a oaselor a fost propusă în 1965 de către V. Parfenieva și coautorii și constă în utilizarea soluției de 0,25-0,75% de formalină cu pH 7,3-7,4. Astfel de grefoane

(alo- și xenotransplanturi) au fost utilizate în intervențiile chirurgicale pe coloana vertebrală (spondilodeză anterioară) și în artrodeza articulației șoldului prin utilizarea fixatoarelor osoase alo- și xenogene etc. [23].

Utilizarea grefelor osoase de dimensiuni mari este necesară și în defectele osoase paraacetabulare apărute, în ultimul timp, odată cu efectuarea mult mai frecventă a endoprotezării totale de șold. Decimentarea aseptică, mobilizarea (*loosening*) sau osteoliza reprezintă o complicație tardivă care, după decimentarea septică, este una dintre cele mai redutabile, limitând "viața și funcția" protezei. Defectele masive acetabulare constituie o problemă dificilă în cazurile în care este necesară o reintervenție în artroplastii coxofemorale nereușite [7].

De menționat că grefele sunt necesare pentru constituirea unui regenerat osos calitativ la nivel de implantare. Însă alotransplanturile, compacte și masive, produse din diafizele oaselor lungi, folosite în substituirea defectelor osoase mari, cu toate că se concresec cu loja recipientă, în decursul mai multor ani după transplantare, rămân nesubstituite de țesuturile recipientului, deformându-se din cauza resorbției țesutului osos. Procesele de osteogeneză în ele evoluează, de regulă, trenant și neuniform. Calitatea grefei osoase depinde în mare măsură de calitatea și de metoda utilizată pentru procesare, conservare și pentru păstrare. O altă soluție pentru amplificarea proprietăților morfoinductive ale alogrefelor ar putea fi utilizarea factorilor de creștere cum ar fi BMP și alții cu grefele osoase [10].

Necesitatea executării materialelor cu capacități morfoinductive pronunțate a făcut ca, în ultimele decenii, să fie elaborate numeroase studii în privința utilizării matricei osoase demineralizate. Materialul de bază al matricei este colagenul, care dispune de activitate antigenică redusă, este rezistent la acțiunea fermenților tisulari și este capabil să formeze componente complexe cu substanțe biologice active [11].

Matricea osoasă demineralizată reprezintă substratul organic al țesutului osos, compus din fibre de colagen de tipul I și substratul de bază glucidoproteic. Ea a fost propusă pentru prima dată de N. Senn, în 1889, ca remediu osteoinductiv. Matricea osoasă era obținută din os compact, demineralizat în soluție de acid clorhidric, ulterior fiind păstrată în soluție de alcool etilic. Rezultatele pozitive obținute i-au permis autorului să le implementeze în practica medicală la pacienți cu defecte osoase. Peste mai mulți ani, răstimp în care metoda propusă aproape a fost dată uitării, eminentul savant M. R. Urist a apreciat înalt acest tip de grefă. El a studiat și a elaborat metodele contemporane utilizate la prepararea matricei osoase demineralizate cu capacități osteoinductive majore. Capacitățile osteoinductive ale matricei osoase demineralizate au fost cercetate și de alți savanți, având ca scop ameliorarea capacităților osteoinductive ale biopreparatului, utilizând alte metode de conservare și de preparare sau modernizându-le pe cele existente.

Implantarea matricei osoase demineralizate în țesutul subcutanat conduce la o inducție osoasă locală. Acest model al morfogenezei osoase inițiază, promovează și menține condrogeneza, osteogeneza în țesuturile netipice țesutului osos.

Particularitățile arhitectonicii tisulare ar putea fi utilizate în ingineria tisulară, aplicând ulterior cunoștințele date pentru a influența procesul de regenerare a țesuturilor, inclusiv a celor osoase și cartilajinoase [15, 24].

Există părerea că, în recuperarea defectelor diafizare experimentale de dimensiuni mari cu matrice osoasă demineralizată, rezultatele sunt superioare comparativ cu cazurile când au fost utilizate autotransplanturi compacte. Matricea osoasă demineralizată cu dimensiunile particulelor de 70-420  $\mu$  are o capacitate osteoinductoare mai pronunțată în comparație cu autogrefa osoasă.

La inocularea subcutanată a matricei osoase în regiunea peretelui abdominal la șobolan, în cantitate de 0,5 cm<sup>3</sup>, după 4-8 săptămâni s-a format țesut osos nou. Aceiași autori utilizează matricea osoasă demineralizată în clinică la 39 de pacienți cu fractură de corp vertebral, la care au administrat grefa între corpii vertebrali cu o seringă specială. Consolidarea osoasă a corpurilor vertebrali vecini a fost determinată în 69% din cazuri. Preparatul a fost utilizat la copiii cu chisturi osoase și cu displazie fibroasă (73 de pacienți). Pe parcursul a 6-9 luni s-a constatat recuperarea deplină a chisturilor osoase la 100% dintre pacienți. La 45,5% dintre copiii cu displazie fibroasă au fost înregistrate rezultate satisfăcătoare. În defecte de craniu a fost utilizat os demineralizat perforat. La pacienți, cu consolidări lente și cu pseudartroze ale oaselor tubulare lungi (87 de pacienți), a fost constatăată formarea unui regenerat osos calitativ în 70% din cazuri. În același tip de defecte osoase au fost utilizate alogrefe osoase demineralizate, conservate prin diferite metode și combinate cu măduvă osoasă autologică sau cu culturi celulare obținute din celule recoltate din măduva osoasă.

Brefoplastia include folosirea în calitate de grefă a materialului obținut din țesut osos fetal. Mai multe surse bibliografice confirmă că grefele osoase de origine fetală sunt supuse resorbției, fiind substituite de țesut osos nou. Totodată, acest transplant este considerat mai eficace comparativ cu grefele osoase obținute de la donatorii adulți. Activitatea osteoinductivă a acestor grefe se explică prin existența în componența lor a substanțelor bioactive (citokine, factori de creștere etc.) care participă activ la stimularea proceselor metabolice și plastice, la procesele de sinteză a proteinelor de bază ale țesutului osos și colagen [24].

Deși materialul fetal posedă capacități osteoinductive, dimensiunile mici, rezistența scăzută la efort, structura neomogenă și, nu în ultimul rând, aspectul etic al problemei determină utilizarea limitată a acestui material în chirurgia plastică.

Xenogrefele sunt prelevate mai frecvent de la viței, dar pot fi prelevate și de la porci, oi etc. La vițel, oasele sunt mai mari și, evident, cantitatea țesutului osos poate fi mai impunătoare. În practică, când este nevoie de o cantitate considerabilă de substanță pentru substituția defectului osos, poate fi asociată autogrefa spongioasă cu os demineralizat alogen sau xenogen (bovin), în proporție care nu trebuie să depășească o treime din cel autologic, ceea ce permite economisirea osului autologic [7].

### Grefe celulare utilizate în vederea optimizării procesului de regenerare

Omul, ca organism pluricelular, este compus din multiple tipuri de celule diferențiate. Forma lor, capacitățile, proteinele exprimate în fiecare dintre ele sunt diferite, chiar dacă au aceeași origine – celulele predecesorii nediferențiate. În organismul matur mai persistă celule nediferențiate, pluripotente, care încă nu au fost selectate de programul genetic pentru diferențiere. Numite celule stem, ele se transformă în substratul celular necesar, caracteristic regiunii în care se implantează: în țesutul nervos ele dau naștere neuronilor; în țesutul muscular – mioblastelor (miocitelor); în cel osos – osteoblastelor (osteocitelor) etc.

Grefarea celulară reprezintă știința despre transplantarea celulelor în organismul bolnav cu scop de tratament și, totodată, una dintre metodele de bază utilizate actualmente în medicina regenerativă.

Pentru transplantarea celulară pot fi utilizate și celule stem (progenitoare) sau celule diferențiate (fibroblaste, osteoblaste, chondroblaste). În funcție de tehnica administrării, transplantarea poate fi sistemică sau locală. În maladiile scheletice mai frecvent este utilizată cea locală.

Este deja dovedit experimental că o cantitate mică de celule specializate poate compensa funcția organului lezat. Acest fapt denotă că cercetările în domeniul tehnologiilor celulare au perspective majore, inclusiv în înțelegerea expresiei fenotipice a diferitelor maladii, și pot conduce la elaborarea altor substanțe medicamentoase, care ar putea să minimizeze efectul nefast al patologiilor cunoscute și chiar să prevină condițiile care determină instalarea lor [1, 16].

Culturile celulare autologice și alogene își manifestă caracteristicile osteoinducției la inocularea în regiunea osului cu osteogeneză suprimată, activează regenerarea osoasă, dar datorită caracterului lichid nu se mențin în locul inoculării, folosirea lor în substituția defectelor osoase de dimensiuni mai mari fiind dificilă.

Descoperirile de la finele secolului XX în biologia moleculară, celulară și în biotehnologii au făcut posibilă separarea și cultivarea celulelor din diverse țesuturi și organe. În ultimii ani, informațiile obținute despre celulele stem, care dispun de capacități plastice în cultivare, diferențiere și creștere *in vitro*, atrag atenția medicilor practicieni datorită posibilității de tratare a unui șir de patologii, actualmente greu de vindecat.

O perspectivă evidentă are cultivarea celulelor stem pluripotente și a celulelor predecesorii ale diferitelor structuri tisulare, separate din țesuturi embrionare, fetale și din organismul matur. Ghidarea diferențierii celulelor stem *in vitro* ar permite obținerea materialului biologic necesar pentru tratamentul de substituție tisulară în diferite maladii.

Actualmente, multiple cercetări au pus în evidență faptul că celulele medulare, crescute în laborator în condiții specifice, se dezvoltă în celule osoase, cartilajinoase, adipoase și musculare.

În funcție de capacitatea lor replicativă și de potențialul de diferențiere, celulele stem au fost clasificate în:

1. *Celule stem totipotente*. Acestea sunt celulele din care se poate dezvolta orice tip de celule prezente în organismul uman. După fecundarea ovulului, zigotul se divide, formând celule identice, fiecare dintre ele, dacă ar fi implantate în uter separat, ar putea da naștere unui embrion întreg și ar putea forma o placentă. Celule totipotente sunt și cele apărute după primele diviziuni ale ovulului fecundat. Acestea se pot diferenția în orice tip de celule.

2. *Celule stem pluripotente* sunt descendente ale celulelor totipotente. Se pot diferenția în toate tipurile celulare, cu excepția celor totipotente. Sunt capabile să formeze țesuturi derivate din toate cele trei foițe embrionare (endoderm, mezoderm și ectoderm). Celule pluripotente pot fi obținute nemijlocit din masa celulară internă a blastocitului sau de la embrion, din regiunea de unde are loc dezvoltarea gonadelor. Tulpinile celulare obținute prin cultivarea acestor celule sunt identice. Aceste celule se numesc embrionare.

3. *Celule stem multipotente* sunt acelea care produc celule dintr-o singură familie, progenitoare ale celulelor din diferite țesuturi. Drept exemplu pot servi celulele hematopoietice, responsabile de înnoirea continuă a celulelor sangvine, din care se dezvoltă eritrocitele, limfocitele, leucocitele etc. Ele au un potențial regenerativ imens și își reînnoiesc continuu populațiile celulare. Ca grefă poate servi măduva osoasă și celulele din sângele ombilicoplacentar.

4. *Celule stem unipotente*. Aceste celule pot produce un singur tip de celule, dar au proprietatea de a se reînnoi, ceea ce le diferențiază de celulele non-stem [5, 20].

Conform datelor recente, o anumită cantitate de celule stem poate fi găsită în toate organele, inclusiv în foliculul pielos, pulpa dentară, peretele vaselor, lichidul amniotic, placentă, cordon ombilical, piele, țesuturile muscular, nervos, sângele periferic. O utilizare practică o au țesuturile care conțin o cantitate mai mare de celule predecesoare – măduva osoasă, țesutul adipos, sângele și placentă.

Autocelulele stem mature (*Multipotent adult progenitor cells – MAPS sau mesenchymal stem cells – MSC*) sunt considerate actualmente unul dintre materialele cu cea mai mare perspectivă pentru terapia cu celule și pentru ingineria tisulară. Spre deosebire de celelalte celule embrionare, autocelulele au capacități de proliferare și de diferențiere mai limitate. Măduva osoasă este o sursă sigură de celule predecesorii; ea este bogată în celule de acest tip și mulți autori cercetează posibilitatea utilizării lor în optimizarea și în activizarea procesului reparativ tisular. Concomitent, există tehnologii de obținere a celulelor stem din sângele periferic, după administrarea prealabilă a preparatelor hematopoietice, care stimulează exodul celulelor stem din măduva osoasă în patul sangvin. Astfel, folosind utilaj special, are loc separarea și utilizarea lor pentru transplantare. Unii autori consideră că sângele periferic este sărac în celule stem mezenchimale. Avantajele utilizării autocelulelor osteomedulare sunt evidente: lipsește conflictul imun (rejetul grefei); este redusă la minim posibilitatea de contaminare a pacientului cu maladii hematotransmisibile; metoda este bine venită din punct de vedere moral și etic. Dezavantajul îl constituie limita de vârstă la care este rezonabil de cultivat autocelulele (până la 50 de ani). Se consideră că la



naștere unei celule stem îi revin 10000 de celule sangvine, la 15 ani – 1:100000, la 50 de ani – 1:500000. Separarea celulelor stem din țesutul adipos subcutanat poate fi efectuată și din țesutul eliminat în liposacție [21].

Din celulele stem mezenchimale localizate în stroma măduvei osoase se pot dezvolta în anumite condiții osteoblastele, fibroblastele, condroblastele și adipocitele. Injecția transcutanată a măduvei osoase proaspete în focar a fost propusă în tratamentul pseudartrozelor oaselor lungi, al chisturilor osoase simple și în necroza aseptică de cap femural. A fost stabilit că concentrația și cantitatea celulelor stem din transplant este direct proporțională cu activitatea grefei celulare. O astfel de grefă s-a utilizat pentru tratamentul neconsolidărilor osoase la pacienți cu tumori maligne și la copii cu osteogeneză imperfectă [20].

La autocelule, de asemenea, pot fi atribuite celulele din sângele cordonului ombilical care se colectează la nașterea fătului într-un container steril, din care se separă celulele stem și se crioconservează, păstrate la temperaturi joase timp îndelungat. În caz de necesitate, ele se utilizează pentru tratamentul donatorului [3].

Celulele embrionare cu informația genetică a recipientului pot fi considerate ca autocelule, deoarece conțin informația genetică a pacientului. Este vorba despre reconstituirea embrionară prin transferul nucleului din celula somatică a individului în oocitul enucleat [21].

Celulele alogene includ și celulele embrionare, care sunt obținute din blastocit la 4-5 zile de la fecundare și sunt colectate din conglomeratul celular din interiorul blastocitului. Din aceste celule pot fi obținute adevărate tulpini de celule stem embrionare cu o capacitate enormă de proliferare și mari posibilități de diferențiere. Totuși, cu toate că aceste celule au fost utilizate în tratamentul diferitelor patologii, folosirea lor în clinică generează mai multe discuții decât optimism. Problemele de origine etică nu sunt principalele. Pericolul folosirii acestor celule este legat de riscul de malignizare, reacții imune, inclusiv intoleranță. Anume din aceste celule, savanții americani au obținut tulpini imortale de celule stem [21].

Experimental, pe iepuri, au fost prelevate învelișurile amniotice, din acestea au fost separate și cultivate celule amniotice *in vitro* pe suport din colagen, folosite ulterior pentru acoperirea defectului amniotic, survenit în urma fetoscopiei [5].

O mare parte dintre celulele care constituie țesutul fetal sunt slab diferențiate, dispun de un grad mare de proliferare și sunt capabile să formeze colonii de celule, care participă la regenerarea organului. Celulele stem fetale, implantate în organismul recipientului, pot să-și modifice caracterul diferențierii, transformându-se în celule caracteristice lojei recipiente. Proliferarea celulelor corelează cu densitatea și cu viabilitatea lor. Concomitent cu celulele stem, se administrează un complex de citokine și factori de creștere, care stimulează regenerarea țesuturilor. De obicei, aceste celule sunt obținute din embrioni umani de 9-12 săptămâni. O altă sursă de celule fetale alogene, care nu suscită discuții privind problemele etice, o reprezintă celulele fetale obținute din sângele ombilical, lichidul amniotic și placentă.

Posibilitatea obținerii de celule izogene specifice pacientului prin transferarea nucleului din celula recipientului în celula donatoare ar putea soluționa problema deficitului de material donator, însă urmează să fie perfecționată tehnologia obținerii acestor tipuri de celule.

Culturile celulare alogene de la donatori maturi pot fi celulele compartimentelor hematopoietic și limfopoietic ale măduvei osoase reprezentate de celule stem pluripotente și celule adulte eritrocitare, granulocitare, trombocitare, monocitare, limfocitare și cele plasmatiche. Mai frecvent, cu acest scop, sunt transplantate celulele medulare alogene. Transplantarea celulelor alogene hematopoietice se utilizează de mai mult timp în tratamentul unor maladii sangvine – anemii congenitale, leucemii, unele maladii cu dereglări de metabolism, dereglări ale sistemului imun, precedate de insuficiență imunitară etc. O condiție dură, dificil de asigurat în efectuarea acestei transplantări, este corespunderea între sistemul HLA al recipientului și al donatorului. Din cauza polimorfismului sistemului HLA (*human leukocyte antigen*) au fost create bănci de țesut, în care se efectuează selectarea pacienților și a donatorilor, însă nu întotdeauna este posibilă selectarea donatorului potrivit.

Este relevantă posibilitatea utilizării celulelor stem prelevate din placentă și din cordonul ombilical. Acest sânge este bogat în celule predecesorii, care se pot diferenția în diverse țesuturi sub acțiunea unor factori specifici. Totodată, este posibilă crioconservarea pentru păstrarea un timp îndelungat a sângelui, care poate fi utilizat în cazul unui eventual transplant la copil sau la un alt membru al familiei. Pentru prima dată transplantarea celulelor stem, obținute din sângele ombilical de la soră, a fost efectuată în 1988 la un copil de 6 ani, cu anemie Fanconi. Este demonstrat că celulele limfoide ale sângelui ombilical sunt mai puțin imunoreactive și este admisibilă necorespunderea parțială după sistemul HLA la transplantarea celulelor hematopoietice, de asemenea, reacția grefă-gazdă se întâlnește mai rar comparativ cu transplantarea măduvei osoase.

Celulele sângelui ombilical au o capacitate majoră de a restabili practic integral sistemul hematopoietic distrus al pacientului. Cu toate că sângele ombilical conține mai puține celule stem comparativ cu măduva osoasă, calitatea grefei este superioară față de cea osteomedulară. În aceste cazuri este nevoie de 10 ori mai puține celule stem ombilicale pentru transplantare reușită, deoarece celulele ombilicale sunt mai tinere comparativ cu cele osteomedulare și cele obținute din sângele periferic [1].

Sângele din cordonul ombilical (SCO) prezintă următoarele avantaje: disponibilitate rapidă (SCO congelat poate fi ușor expedit și decongelat în caz de necesitate); un număr mare de donatori (grefa de SCO ar putea fi efectuată când gradul de incompatibilitate HLA este mult mai pronunțat decât în cazul grefei măduvei osoase de la un donator înrudit); risc vital minim la grefare, deoarece sângele ombilical se păstrează 3 luni sub carantină; risc vital minim la prelevare pentru mamă și făt. S-a constatat că sângele unui singur cordon ombilical ce conține de la 80 la 120 ml are același număr

de celule stem ca și 1200 ml de sânge prelevat din măduva osoasă [9].

Cu toate că majoritatea grefărilor de la donatori neînruțiți s-au făcut pe copii, în ultimii ani se înregistrează o creștere a recipienților adulți. Conform concluziilor a patru rapoarte referitoare la un lot de pacienți adulți (între 22 și 108 subiecți), majoritatea dintre aceștia au beneficiat de o grefă de SCO în cadrul unei terapii contra tumorilor maligne hematopoitice. Nivelul de acceptare a grefelor mieloide a oscilat între 81% și 90%, probabilitatea de manifestare a unei GVHD severe a variat între 3% și 40%; iar a unei GVHD cronice – între 16% și 40%. Probabilitatea de supraviețuire fără incidente a fost de 21%-53%, la un an, și 26%-76%, la 3 ani [9].

În ultimii ani, datorită succeselor obținute în cercetările fundamentale, care permit cultivarea diferitelor tipuri de celule, se dezvoltă transplantarea celulară nu numai sub aspectul cercetărilor fundamentale, dar și sub aspectul utilizării lor în terapia unei diversități considerabile de patologii ale organismului uman. Actualmente, transplantarea celulară în cercetări fundamentale se utilizează pentru: studierea procesului de diferențiere a țesuturilor și a celulelor; elucidarea embriogenezei țesuturilor și a organelor; studierea interacțiunii diferitelor celule; formarea organelor *in vitro*; modelarea diferitelor maladii genetice umane; studierea mecanismelor de îmbătrânire și posibilitatea întineririi țesuturilor; obținerea himerelor genetice pentru studierea mecanismelor imunității, rejetelor tisulare imune etc. În experiment s-a încercat tratamentul defectului critic de os femural prin injectarea celulelor stem mezenchimale modificate genetic, recoltate din țesutul adipos.

Prima bancă de celule stem a fost inaugurată în 1990 în SUA, actualmente în lume existând mai multe unități de acest fel. În pofida discuțiilor controversate referitoare la eficacitatea, siguranța și oportunitatea utilizării celulelor stem în terapia umană, se lărgeste spectrul de utilizare clinică: tratamentul maladiilor sangvine (leucemii, anemii, maladii metabolice); tratamentul maladiilor congenitale imunodeficiente; corecția stărilor imunodeficitare după chimioterapie și radioterapie; tratamentul maladiilor genetice (metabolice, degenerative); tratamentul insuficienței hepatice acute, cirozei, maladiilor congenitale metabolice ale ficatului; tratamentul miodistrofiilor; tratamentul maladiilor degenerative ale sistemului nervos, ictusului cerebral, parkinsonismului etc., tratamentul maladiilor genetice și degenerative ale sistemului reproductiv; tratamentul diabetului insulinodependent; tratamentul maladiilor degenerative ale pielii, mucoasei, osului, cartilajului etc. [20].

Tulpinile de celule stem mezenchimale pot fi obținute din biotate ale măduvei osoase de la donator, din care se capătă aproximativ 1 mln de celule stem, care se multiplică prin cultivare până la 500 mln. Apoi aceste celule pot fi administrate în patul sangvin al pacienților după radio- sau chimioterapie, pentru a stimula formarea coloniilor de celule progenitoare în măduva osoasă a pacientului, în vederea restabilirii hematopoezei și a rezervelor de celule stem în măduva osoasă. Transplantarea acestor celule scade letalitatea și permite micșorarea costului tratamentului, care includea folosirea

factorilor de creștere și a citokinelor, foarte costisitoare [3].

De menționat că ideea utilizării culturilor celulare osteomedulare embrionare în tratamentul diferitelor afecțiuni ale aparatului locomotor a fost propusă în Republica Moldova în anii '70 ai secolului XX. În anul 1971, profesorul P. Cioabanu împreună cu conferențiarul N. Cereș și-au propus să încerce utilizarea celulelor fetale în calitate de stimulatori ai consolidării fracturilor. Au fost efectuate experimente *in vitro* și *in vivo* pe animale. Ulterior, celulele fetale au fost utilizate și în clinică, la pacienții cu consolidare lentă, pseudartroză și cu osteomielită posttraumatică a oaselor lungi.

Studierea capacităților celulelor stem, de proliferare și de diferențiere în cultură este în ascendență după ce, în 1998, cercetătorii Tompson D. și Gherhard D. au obținut tulpini imortale de celule stem. Totodată, este la început de cale utilizarea acestor celule pentru obținerea de biotransplaturi, care ar înlocui organele donatoare, destinate transplantării [3, 20].

Este cunoscută capacitatea celulelor stem de a se integra în structurile organismului, ceea ce confirmă perspectiva folosirii celulelor pentru terapia de substituție, totodată, capacitățile bioplastice majore ale brefomaterialului se datorează multiplicării nu numai a celulelor transplantate, inclusiv și a proteinelor specifice care se află în aceste celule și stimulează proliferarea celulelor nediferențiate.

Multiple molecule sunt implicate în dirijarea procesului de vindecare a fracturii, acționând ca factori care stimulează regenerarea și alt grup de factori care inhibă acest proces.

Căutarea continuă de noi preparate osteostimulatoare a condus la descoperirea proteinei morfogenetice osoase în substanța compactă a diafizelor oaselor tubulare (BMP – *Bone morfogenetic protein*). Multiple cercetări științifice au confirmat faptul că în țesutul interstițial al osului se găsește o substanță de origine proteică, numită proteină morfogenetică osoasă, capabilă să stimuleze procesele regenerării în țesutul osos, totodată, posedând capacitatea de a stimula formarea acestuia și în țesuturile extrascheletice. Această capacitate a fost denumită osteogeneză inductorie ectopică.

Familia proteinei morfogenetice osoase include acum 25 de membri care au o varietate de denumiri adiacente de BMP, cum ar fi „factori de creștere și de diferențiere”, „proteină osteogenică”. Aceste proteine sunt subgruppate în funcție de structura aminoacidă. OP-1 și BMP-7 primele au fost identificate că dispun de proprietăți osteoinductive și produse ca proteine recombinante. Inocularea locală în amestec cu matrice de colagen rezultă în regenerarea defectelor osoase într-o varietate de segmente osoase cum ar fi oasele lungi, oasele craniofaciale și vertebrele. rhBMP7 a fost folosit pentru tratamentul pseudartrozei inveterate a oaselor lungi în combinație cu tratamentul chirurgical cu rezultate bune.

Factorii de creștere reprezintă molecule de greutate mică de la 5 la 30 kDa, care sunt secretate de celule în anumite condiții și care exercită anumite acțiuni asupra lor, cu funcție-cheie în vindecarea țesuturilor sistemului osteoarticular [10].

Factorii de creștere stimulează proliferarea, migrarea, sinteza matricei și diferențierea celulelor. Mulți dintre acești

factori de creștere, incluzând factorul de creștere asemănător insulinei (IGF-1), factorul de creștere transformator- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), factorul de creștere de bază a fibroblastelor (b FGF), proteina morfogenică osoasă (BMP), factorul de creștere epidermal (EGF), factorul de creștere derivat din platelat (PDGF) și proteinele morfogenice derivate din cartilaj (CDMPs) pot influența metabolismul condrocitelor.

De altfel, aplicarea directă a proteinelor factorului specific de creștere are un efect benefic asupra procesului de vindecare *in vivo*, dar este incert că printr-o administrare de o singură dată a factorilor de creștere se poate obține un efect optim de reparare a țesutului. Din cauza perioadei relativ scurte de înjumătățire este necesară administrarea repetată a preparatului, pentru a obține un efect optim în restabilirea defectelor osteocondrale. Diverse strategii, cum ar fi: purtători de matrice, pompe, heparină au fost folosite pentru a obține o concentrație constantă a factorilor de creștere în segmentul vizat [10, 24].

S-a constatat că eritropoetina influențează și ea consolidarea osoasă prin mărirea capacității de osificare encondrală și a durtății mecanice a regeneratului.

În os sunt identificați multipli FC, care pot poseda acțiune locală, aparținând matricei osoase, cei sistemici și interleuchinele. La cei locali se referă factorii de creștere FGF (*Fibroblast Growth Factor*), IGF (*Insulin like Growth Factor*), TGF $\beta$  (*Transforming Growth Factor*). La factorii de creștere din matricea osoasă se referă: FGF, IGF, TGF $\beta$ , BMP (*Bone Morphogenetic Protein*). Familia factorilor sistemici este reprezentată de: IGF, PDGF (*Platelet-derived growth factor*), EGF (*Epidermal Growth Factor*).

Citochinele reprezintă un grup de proteine și peptide care, fiind utilizate în organism în calitate de componente-semnal, sunt similare hormonilor și facilitează comunicarea între celule. La ele se referă multiple proteine și glicoproteine de dimensiuni mici, cu masa 8-30 kDa. În os sunt prezente interleuchinele: IL-1 (*Interleukin-1*), IL-6 (*Interleukin-6*), TNF $\alpha$  (*Tumor necrosis factor*), PGE2 (*Prostaglandin E<sub>2</sub>*), GM-CSF (*Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*).

Factorii de creștere din matricea osoasă au un rol esențial în reglarea procesului de formare a țesutului osos. Fiind o derivată a aceluiași țesut, proteina morfogenetică osoasă este considerată capabilă de a genera formarea țesutului cartilagos și osos extrascheletal: (mușchi, cavitatea peritoneală). BMP este produs de osteoblaste în curs de osteoformare și stocat în matricea extracelulară. În faza de resorbție, ele ies în spațiul înconjurător și stimulează celulele predecesorii spre dezvoltare osteoblastică. Cercetările științifice efectuate ulterior au elucidat mai multe derivate ale BMP (BMP-1, BMP-2 (BMP-2A), BMP-3 (osteogenină), BMP-4 (BMP-2B), BMP-5, BMP-6, BMP-7 – toate în superfamilia moleculelor TGF-beta), capabile, cu eficacitate individuală, să stimuleze formarea țesutului osos. BMP poate fi obținut prin extragere din osul uman (BMP uman) și prin metode genetice (rh-BMP recombinant). Spongia de collagen îmbibată cu proteină umană recombinată morfogenetică osoasă (rhBMP) a fost utilizată, experimental, pentru substituirea defectelor condrale, create în prealabil în depresiunea intercondilară a

femurului. S-a constatat o regenerare benefică a cartilajului în defectul substituit cu spongie de collagen, îmbibată cu rh-BMP, comparativ cu defectele în care a fost implantată numai spongie de collagen [10].

Unii autori consideră că organismul formează anticorpi în 5-20% din cazuri față de spongia de collagen, care conține collagen de tipul I și fală de BMP în 6-10%, însă titrele anticorpilor au fost mici și nu au influențat procesul de regenerare. În cercetările efectuate s-a constatat că BMP nu induce proliferarea celulelor tumorale, ci numai proliferarea lor în direcție osteoblastică.

Substanțele morfoinductive care influențează osteogeneza reparatorie sunt: proteina morfogenetică osoasă, factorul matricei extracelulare, factorul osteogenic intramembranic, factorul scheletic de creștere și osteonectina. VEGF stimulează angiogeneza și asigură resorbția coralului natural, folosit ca substituent osos în combinație cu acest factor de creștere. Este demonstrată corelația între gradul de vascularizare și eficacitatea regenerării osului [12].

Un alt factor de creștere care influențează osteogeneza este TGF- $\beta$  – unul dintre cei mai activi factori de creștere (citokină) în matricea osoasă. El deține atât acțiune stimulatorie, cât și supresorie asupra procesului de regenerare osoasă însă aceste mecanisme nu sunt pe deplin elucidate.

Proteina osteogenetică-1 (OP-1, BMP-7) induce formarea țesutului osos *in vivo* și reglează expresia diferitelor gene. De exemplu, OP-1 reglează transcripția *insulin-like growth-binding protein-5* (IGFBP-5) în cultură primară a celulelor din craniu fetal de șobolan. Autorii au identificat două segmente responsabile (promotoare), care au un rol important în inducerea creșterii OP-1 și în reglarea IGFBP-5 și, respectiv, a genelor *aggrecan*.

Din diverse metode propuse pentru administrarea locală a factorilor de creștere, tehnicile de transfer genetic s-au dovedit a fi eficiente.

În ultimul timp are loc o dezvoltare ascendentă, accelerată a biotehnologiilor, inclusiv în medicină. Studiile aprofundate ale proceselor de regenerare a țesuturilor, încercările de a restabili funcțiile pierdute ale organelor sau înlocuirea lor au determinat apariția a noi domenii strâns legate de medicină și de biotehologii ca: ingineria tisulară, organogeneza, medicina regenerativă. Baza acestor științe noi este transplantarea, creșterea celulelor pe matrice tisulară. Unii autori consideră transplantarea locală celulară pe suport biologic drept o direcție separată în medicina regenerativă [18].

Matricea reprezintă un complex biologic sau sintetic, cu anumite caracteristici de rezistență și cu structură tridimensională, în care se pot dezvolta celulele inoculate în ea. Cerințele pentru acest tip de matrice sunt: lipsa citotoxicității, proprietățile adezive, care ar facilita instalarea, fixarea, proliferarea și diferențierea celulelor plasate pe suprafața ei. Contează mult proprietățile mecanice și corespunderea necesităților caracteristice fiecărei regiuni în care este utilizată. O altă proprietate importantă este biodegradarea, care se realizează prin căi metabolice obișnuite (fermentative sau hidroliză).

Materialele biodegradabile sintetice, datorită proprietăților care le posedă, pot obține diferite forme și structură variată – plase, spongii, pelicule etc. Plasele, de obicei, sunt folosite ca material pentru fortificare în grefe combinate (autoos spongios morcelizat, învelit în plasa biodegradabilă pentru substituția defectelor osoase), dar nu sunt utile pentru cultivarea celulelor prin lipsa unei structuri tridimensionale. Din ele se pot obține numai 2D construcții și pot fi utilizate în crearea grefelor pentru defecte ale pielii. Pentru crearea grefelor osteocondrale, se utilizează bioreactoarele în care pot fi create condiții de creștere mai apropiate de cele naturale.

Spongiile (materialele poroase) se obțin prin amestecarea polimerului cu substanțe (de exemplu, NaCl) care pot fi ulterior ușor dizolvate din spongie cu substanțe care nu acționează asupra polimerului (apa). Pot fi și alte combinații. După amestecarea polimerului cu NaCl și după polimerizarea lui, el se plasează în apa, în care are loc dizolvarea cristalelor; și polimerul capătă o structură poroasă [24].

Actualmente, există mai muți polimeri care se utilizează sau sunt cercetați ca potențiali candidați pentru a fi utilizați în biotehnologii cu diverse aspecte: PGA (*Poly(glycolic acid)*); PLLA (*Poly(L-lactic acid)*); PLDA (*Poly(D,L-lactic acid)*); PDLGA85/15 (*Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)*(85/15); PCL (*Poly(capro-lactone)*); *Poly(propylene fumarate)*. Fiecare dintre ele au proprietăți și biocompatibilitate diferită cu organismul, ca și perioadă de degradare în organism (de la o lună până la 24 de luni și mai mult). Actualmente, sunt mai bine cunoscuți poliesterii acidului lactic PLA și glicolic PGA, aprobați de *Food and Drug Administration* (FDA) ca materiale inofensive pentru organism și sunt recomandați pentru fabricarea construcțiilor tisulare ingineresti. Acești poliesteri sunt deja utilizați pentru producerea substituenților pielii, osului, cartilajului, tendoanelor, mușchilor striati etc.

Spongia resorbabilă de collagen (ASC *absorbable collagen sponge*) este un suport eficace pentru rhBMP-2 și grefă (INFUSE™ *bone graft*, *Medtronic Sofamor Danek*) și este admisă pentru utilizarea în spondilodeză și în fracturi tibiale recente. Deficiența spongiilor de collagen este rezistența mică la compresie, fapt ce limitează utilizarea lor în mai multe domenii chirurgicale. În acest scop a fost fabricată o matrice nouă, rezistentă la compresie CRM (*compression resistant matrix*): collagen + 15% HA; 85% TCP granule), care are o durată de resorbție mai mare și o eliberare de BMP mai lentă comparativ cu ACS [7].

Cercetătorii au utilizat spongie de collagen îmbibată în miere de albini (HC-COL) (*Honeycomb sponge*, *Koken, Japonia*), care este collagen reconstruit după prelucrare cu tripsină și conține multiple tunele drepte cu pereți semi-hexagonali, cu dimensiunile controlabile între 0,1 și 1,0 mm. HC-COL a fost tăiată în blocuri și prelucrată cu BMP *cocktail* purificat (0,5 mg BMP sau rhBMP-2 0,005 mg) și implantată în piele la șobolani. La două săptămâni a fost depistată o osteogeneză etajată concentrică acompaniată de câte un singur vas în centrul fiecărui tunel HC-COL/BMP. HAP-HC-COL, separat fără BMP, induce formarea

concentrică a țesutului fibros cu vas în centrul tunelului.

Suportul ideal pentru celule este cel biodegradabil, care are o porozitate ce permite infiltrarea celulară, servește ca o matrice osteoconductivă pentru formarea țesutului osos, remite factorii de creștere treptat și are suficientă duritate, elasticitate ca să-și mențină forma. Au fost elaborate câteva suporturi ca hidroxiapatita, β-tricalcium fosfat și *poly-D,L-lactic-co-glycolic acid/gelatin sponge* cu astfel de proprietăți [6, 14].

Ingineria tisulară este o tehnică bazată pe dezvoltarea substituenților biologici pentru reparația, reconstrucția, regenerarea sau pentru înlocuirea țesuturilor biologice. Scopul este de a obține biomateriale care sunt biocompatibile, biodegradabile și capabile de a integra molecule ca factori de creștere sau celule. În general, țesutul care ne interesează poate fi folosit la obținerea celulelor pentru construcția țesutului bio-artificial sau în ingineria genică. Între timp, diverse ceramici, polimeri ai acizilor lactic sau glicolic, gelurile colagene și alți polimeri au fost testați *in vitro* și folosiți *in vivo* în situații experimentale [6, 16].

Medicina regenerativă contemporană presupune utilizarea grefelor compozite, multicomponente, care ar combina proprietățile mai multor grefe sau substanțe și crearea unei grefe morfoinductive pentru substituția defectelor osoase. Necesarul unui asemenea tip de material este enorm. Numai 10-20% dintre cei care necesită transplant de organ se tratează, 70-80% decedează fără a obține tratament, figurând pe lista de așteptare a transplanturilor. Este în interesul milioanelor de oameni efectuarea investigațiilor ce țin de acest domeniu [14].

### Concluzii

Nu este încă elaborată o grefă care ar satisface cerințele ortopediei și ale traumatologiei în recuperarea defectelor osoase. Este la început de cale utilizarea celulelor complexului ombilicoplacentar, aproape nu se găsesc surse bibliografice care ar elucida eficacitatea utilizării acestor grefe pentru stimularea regenerării osului și a altor țesuturi. Nu este elucidată posibilitatea și eficacitatea celulelor ombilicoplacentare de a prolifera în comparație cu cele osteomedulare și posibilitatea utilizării în grefe compozite cu MOD pentru recuperarea defecelor osoase și tratamentul pseudartrozelor.

Acest articol a fost posibil de publicat prin suportul financiar acordat de proiectul instituțional 06.420.049A și grantul 117 IND; 08.819.09.01F.

### Bibliografie

1. Ababii I., Nacu V., Friptu V., Ciobanu P., Nacu L., Revencu T. Ghid practic de prelevare a sângelui ombilico-placentar. Chișinău, 2008, 36 p.
2. Botez P. Tehnici avansate și biomateriale în ortopedie. Editura "Gr.T. Popa", Iași, 2008, 170 p.
3. Ciapetti G., Ambrosio L., Marletta G. et al. Human bone marrow stromal cells: In vitro expansion and differentiation for bone engineering, *Biomaterials*, 27 (2006), p. 6150-6160.
4. Ciobanu P. I. Activizarea osteogenezei repartoare prin celule osteomedulare. Dis. d. h. în med. Chișinău, 1994, 232 p.
5. De Coppi P., Bartsch G., M Minhaj Siddiqui., Tao Xu., Cesar C Santos., Laura Perin. et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy *Nature Biotechnology*, 25, 2007: 100-106.



6. Drosse I., Volkmer E., Capanna R., De Biase P., Mutschler W., Schieker M. Tissue engineering for bone defect healing: An update on a multi-component approach *Injury*, V. 39, Suppl. 2, September 2008, p. S9-S20.
7. Farge D. Les greffes. *Traité de Médecine* 4 edition, Paris, 2004, p. 3086-3145.
8. Fraser J. K., Wulur I., Alfonso Z., Hedrick M. H. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnology*, 2006 Apr; 24(4): 150-154.
9. Fukuchi Y., Nakajima H., Sugiyama D. et al. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential. *STEM CELLS* 2004; 22: 649-658.
10. Gautschi O. P., Frey S. P., Zellweger R. Bone morphogenetic proteins in clinical applications, *ANZ. J. Surg.*, 77 (2007): 626-631.
11. Hak D. J. The Use of Osteoconductive Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma, *Am. Acad. Orthop. Surg.*, Vol. 15, No. 9, September 2007, p. 525-536.
12. Kanczler J. M., Oreffo R. O. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone, *Eur. Cell. Mater.*, 15 (2008): 100-114.
13. Malaval L., Wade-Guéye M. N., Boudiffa M., Jia Fei., Ralph Zirngibl., Frieda Chen., Laroche N., Roux J.-P. et al. Bone sialoprotein plays a functional role in bone formation and osteoclastogenesis *The Journal of Experimental Medicine*, 2008, Vol. 205, N. 5, p. 1145-1153.
14. Muschler G. F., Nakamoto C., Griffith L. G. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J. Bone. Joint. Surg. Am.*, 2004; 86: 1541-1558.
- 15) Nacu V. Compozite morfoinductive grafts in healing of the experimental defect in short bones. *J. Morphology.*, Vol. 129: 4: 2006: 89-90.
16. Nacu V. Recuperarea defectului de dimensiune critică al osului parietal la iepure prin grefe compozite. *Curierul medical*, 2008, nr. 6, p. 66-72.
17. Popescu Negreanu T. Utilizarea bioceramicilor și materialelor compozit pe bază de biovitroceramică și collagen în ortopedie. *Revista de ortopedie și traumatologie* Vol. 11, 2001, nr. 1-2. p. 3 - 13.
18. Stangenberg L., Schaefer D. J., Buettner O. et al. Differentiation of osteoblasts in three-dimensional culture in processed cancellous bone matrix: quantitative analysis of gene expression based on realtime reverse transcription-polymerase chain reaction, *Tissue Eng.*, 11 (2005): 855-864.
19. Verega G. The lateral brachial osteofasciocutaneous flap: a new variant of distal migration. *Romanian Journal of Hand and Reconstructive Microsurgery*, vol. 7, no. 3- 4, a. 2002, p. 9-19.
20. Берсенев А. Б. Клеточная трансплантология – история, современное состояние и перспективы. *Журнал Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*; 2005, № 2, с. 56-61.
21. Владимирская Е. Б., Майорова О. А., Румянцев С. А., Румянцев А. Г. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками, ИД Медпрактика-М., М. 2005, 392 с.
22. Лаврищева Г. И., Карпов С. П., Бачу И. С. Регенерация и кровоснабжение кости. Кишинев. Штиинца, 1981.
23. Марин И. М. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей костей. Кишинев “Штиинца”, 1981, 191 с.
24. Топор Б. М. Комбинированные пластические материалы из костного матрикса и эмбриональных тканей. Дис. д-ра хаб. мед. наук. М. 1991, 354 с.

**Viorel Nacu, dr., conferențiar**  
*Catedra Chirurgie operatorie și Anatomie topografică*  
*USMF „Nicolae Testemițanu”*  
*Chișinău, Ștefan cel Mare, 192*  
*Tel.: 205242*  
*E-mail: nacu\_viorel@yahoo.com*

**Recepționat 25.05.2009**

## Limfangiogeneza normală și tumorală

### L. Șaptefrăți

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Normal and Tumoral Lymphangiogenesis

In many malignant tumours the lymphatic system represents the main path for metastatic dissemination of the tumor cells in the lymph nodes. As is well known, the status of the lymph nodes is the prognostic factor in numerous human tumors and has great importance in establishing of the therapeutic strategy. Nevertheless, recent scientific data about lymphatic metastases, especially in the early stages of the tumoral proliferation, is insufficient. It is known that metastases of the tumour cells involve blood and lymphatic vascular systems. Tumoral cells influence these systems via secretion of growth factors necessary for formation of certain vascular networks which may facilitate the spread of metastasis. It is not yet clear, however, whether tumor cells invade the existent peripheral lymphatic vessels or invade the newly-created vessels which are formed during tumoral lymphangiogenesis. This is due to the later introduction of specific markers for lymphatic endothelium, insufficient knowledge of the factors which are implicated in the lymphangiogenesis, and the absence of experimental models which can permit the quantitative evaluation of metastases in the lymph nodes. Molecular control of the tumoral lymphangiogenesis and knowledge of the mechanism of lymphatic tumoral metastasis will offer new therapeutic tactics in treating human cancer. The aim of the study was the critical analysis of the literature regarding the structure, functions, and development of lymphatic vessels and their importance in tumoral pathology. Current understanding of the roles of lymphangiogenic factors, the mechanism of lymphatic metastases, and the inhibited therapeutic opportunity of lymphangiogenesis will also be presented.

**Key words:** lymphatic endothelial cell, lymphangiogenesis, cancer.

#### Нормальный и опухолевый лимфангиогенез

Лимфатические сосуды представляют собой главный путь метастатической диссеминации опухолевых клеток в региональные лимфатические узлы. Состояние лимфатических узлов является хорошо известным фактором прогноза онкологических заболеваний и имеет решающее значение при выборе тактики лечения. Тем не менее в современной научной литературе недостаточно данных, проливающих свет на процесс лимфатического метастазирования, особенно на ранних стадиях его развития. Диссеминация опухолевых клеток через кровеносное и лимфатическое русла на сегодняшний день является общепризнанным фактом. Злокачественные клетки

способны воздействовать на кровеносные и лимфатические сосуды с помощью выделяемых факторов роста, вызывая тем самым возникновение собственной сосудистой сети, призванной обеспечить рост и инвазию опухоли. До сих пор точно не установлено: проникают ли опухолевые клетки в существующие лимфатические сосуды или же в сосуды, возникшие в результате лимфангиогенеза. Такое состояние дел объясняется поздним появлением иммуногистохимических маркеров для эндотелиальных клеток лимфатических сосудов, недостаточным изучением факторов, вовлеченных в процесс лимфангиогенеза, а также отсутствием экспериментальной модели, позволяющей дать количественную оценку метастазов в лимфатических узлах. Понимание механизмов опухолевого лимфангиогенеза и лимфатического метастазирования вплоть до молекулярного уровня позволило бы существенно продвинуться в лечении онкологических заболеваний. Автором статьи дан критический анализ научной литературы с точки зрения развития, структуры и функций лимфатических сосудов, а также их роли в онкологической патологии. Современные видения касательно роли факторов лимфангиогенеза, механизма лимфатического метастазирования и потенциальных терапевтических возможностей ингибирования лимфангиогенеза нуждаются в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** лимфатические сосуды, лимфангиогенез, иммуногистохимия, рак, антилимфангиогенная терапия.

### Introducere

Este cunoscut faptul că diseminarea tumorală reprezintă un proces complex, care se produce prin câteva mecanisme generale: invazie tisulară locală, invazie cavităților/suprafețelor, diseminare hematogenă și limfatică. Datele științifice actuale despre metastazarea pe cale limfatică, mai ales în fazele ei inițiale, sunt cel puțin lacunare. Pe parcursul ultimului deceniu, savanții preocupați de studiul vaselor limfatice și-au propus să răspundă la un șir de întrebări cum ar fi: Care sunt criteriile de diferențiere a capilarului limfatic de capilarul sangvin sau de un vas de neoformație imatur? Care sunt markerii specifici pentru vasele limfatice? Care sunt fazele limfangiogenezei tumorale? Care sunt relațiile dintre celulele tumorale și vasele limfatice în procesul de diseminare metastazică? O parte dintre aceste întrebări au fost acoperite cu răspunsuri incomplete, însă suntem deocamdată departe de înțelegerea bazelor fundamentale ale limfangiogenezei, și, cu atât mai mult, de aplicarea cunoștințelor existente cu scop terapeutic în patologia umană.

Studiile lui Folkman J. din ultimele patru decenii au polarizat atenția cercetătorilor asupra vaselor sangvine. Printr-o serie de experimente elegante (majoritatea confirmate pe material uman), Folkman J. a demonstrat caracterul angiogen-dependent al proliferării și al diseminării tumorilor maligne. Altfel spus, fără cooptarea vaselor sangvine și angiogenează (formarea de noi vase sangvine din vase preexistente) proliferarea tumorală este imposibilă. În pofida celor menționate, nu putem ignora binecunoscuta observație clinică: multe cancere metastazează preponderent pe calea vaselor limfatice. În acest articol încercăm să facem o trecere în revistă a datelor recente despre limfangiogeneza normală, precum și a semnificației acestui proces în patologia oncologică.

#### Structura, funcția și dezvoltarea sistemului limfatic

Sistemul limfatic completează funcțiile vaselor sangvine, prin reglarea echilibrului fluidelor tisulare, facilitarea transportului proteinelor interstițiale, absorbția lipidelor din tubul digestiv și implicarea în realizarea unor funcții imunologice. Lichidul și macromoleculele interstițiale sunt colectate de capilarele limfatice care încep cec (orb) în țesutul conjunctiv fibros lax sub formă de saci cu pereți ușor permeabili. Permeabilitatea capilarelor se datorează unui tip special de joncțiuni, caracterizate prin suprapuneri citoplasmice, cât și filamentelor de ancorare dintre celulele endoteliale și fibrele de collagen ale matricei extracelulare, care asigură crearea fisurilor intercelulare

temporale. Absența membranei bazale continue facilitează pătrunderea lichidului în aceste vase și restabilirea volumului interstițial normal, ceea ce duce la relaxarea filamentelor de ancorare și la reîntoarcerea celulelor endoteliale limfatice în poziția de repaus, fenomen care previne fluxul retrograd. Studiile efectuate de Weber E. și colab. [1] sugerează existența încă a unui mecanism de drenare: matricea extracelulară prin intermediul citokinelor poate stimula restructurarea citoscheletului celulelor endoteliale, pentru mărirea influxului de lichid interstițial.

Capilarele limfatice drenează limfa în vasele limfatice precolectoare. În unele segmente ale pereților acestora pot fi identificate celulele musculare netede, membrana bazală continuă pentru celulele endoteliale, ocazional valvulele. Aceste segmente alternează cu alte segmente morfologic asemănătoare cu capilarele limfatice. Limfaticele precolectoare, la rândul său, se varsă în limfaticele colectoare. Aceste vase au un perete format din trei tunici: intima, media și adventiția. Tunica internă formează un aparat valvular, iar în tunica medie se conțin celule musculare netede dispuse circumferențial. De menționat, că toate vasele limfatice susnumite sunt lipsite de pericite. Circulația limfei prin vasele limfatice este asigurată de contracția celulelor musculare netede, pulsația arterelor adiacente, cât și de contracția musculaturii scheletale. Limfaticele colectoare sunt drenate în trunchiurile limfatice și apoi în ductul toracic, limfa fiind trecută printr-o serie de ganglioni limfatici sau formațiuni limfoepiteliale. Prin transportul limfocitelor în ganglionii limfatici și apoi în circulația sistemică, vasele limfatice dețin un rol esențial în inițierea răspunsului imun.

Dezvoltarea embrionară a vaselor limfatice a fost studiată extensiv la începutul secolului XX, dar datele s-au acumulat lent datorită absenței markerilor specifici. Histogeneza vaselor limfatice a fost un permanent subiect de controversă. În acest sens sunt vehiculate două teorii: apariția vaselor limfatice din mezenchim, trecând prin stadiul de limfangioblaste; și apariția vaselor limfatice prin înmugurire din vasele venoase preexistente. Majoritatea autorilor susțin teoria înmuguririi, invocând dezvoltarea tardivă a vaselor limfatice în comparație cu cele sangvine. Astfel, sacii limfatici pot fi identificați pentru prima dată la conceptul uman de 6-7 săptămâni, adică peste patru săptămâni după apariția primelor vase sangvine. Acești saci au pereții formați din celule endoteliale și sunt localizați adiacent venelor. Cu excepția *cisterna chyli*, sacii limfatici se transformă în ganglioni limfatici primari.

Populația de celule endoteliale este, cel puțin parțial, eterogenă. Celulele endoteliale ale vaselor limfatice sunt diferite de cele din vasele sangvine, formând o linie stabilă, specializată, fără interconversii fenotipice. Modelul stadial al dezvoltării celulelor endoteliale limfatice se bazează pe expresia secvențială a markerilor limfatici și cuprinde 4 stadii:

1) Celule endoteliale limfatice competente. Competența este capacitatea celulelor de a răspunde la un semnal inițial inductor. Prezența sistemului vascular sangvin nu este suficientă pentru a iniția limfangiogeneza; în celulele precursore trebuie să se exprime adițional câteva gene care să inducă fenomenul de competență.

2) Celule endoteliale limfatice orientate. În timpul orientării, celulele obțin abilitatea de a da naștere unui tip celular particular; la câteva ore de la expresia LYVE-1 se observă expresia Prox-1, restricționată la o subpopulație de celule endoteliale de pe una dintre marginile venei. În aceste condiții, celulele endoteliale venoase pot fi considerate sursa celulelor endoteliale limfatice progenitoare.

3) Celule endoteliale limfatice specificate. Specificația este stadiul în care celulele se diferențiază în fenotipul dorit. Prin urmare, specificația este prima etapă spre diferențierea finală a vaselor limfatice. În acest stadiu se exprimă mai mulți markeri ai endoteliului limfatic și se reduce semnificativ expresia markerilor endoteliului sangvin (CD34, laminina). Un semn care caracterizează faza de specificație este înmugurirea celulelor endoteliale limfatice imature de la nivel venos, aspect care se accentuează odată cu înaintarea în vârstă a embrionului.

4) Diferențiere și maturare. Diferențierea finală este rezultatul inductiv al structurilor din jur, în timpul căreia vasele limfatice se răspândesc de la sacii limfatici și celulele endoteliale limfatice se află în faza finală de diferențiere. Odată cu diferențierea și cu progresia limfangiogenezei se exprimă și markerii specifici pentru endoteliul limfatic. Profilul complet al acestor markeri se identifică numai înainte de naștere.

În literatura de specialitate sunt date care nu susțin originea unică a celulelor endoteliale limfatice [2]. Prin urmare este posibil ca, în embriogeneza sistemului limfatic, să fie implicate ambele procese, atât înmugurirea din venele preexistente, cu dezvoltarea sistemului limfatic periferic și separarea ulterioară de sistemul venos, cât și diferențierea limfangioblastului din celulele mezenchimale.

### Markerii vaselor limfatice

Discriminarea capilarelor limfatice de cele sangvine în microscopia optică este foarte dificilă și se bazează pe lumenul festonat, neregulat, absența eritrocitelor în lumen, și a pericitelor în perețele vasului limfatic. Este practic imposibilă identificarea vaselor limfatice în cazul tumorilor maligne, care își constituie propria rețea vasculară atât sangvină, cât și limfatică. Majoritatea markerilor imunohistochimici utilizați pentru identificarea endoteliului vaselor sangvine sunt pozitivi și pentru endoteliul limfatic. Prin urmare devine evidentă supraestimarea numărului de vase sangvine în studiile care și-au propus aprecierea microdensității vasculare din tumorile maligne prin includerea în numărare și a vaselor limfatice.

Aceasta explică parțial divergențele de date oglindite în studiile axate pe microdensitatea vasculară în tumorile maligne. Singura investigație capabilă să ofere un anumit grad de certitudine în acest caz este imunohistochimia prin utilizarea markerilor specifici pentru aceste două sisteme vasculare. Cerințele față de un marker ideal de vas limfatic sunt mari. Astfel, acesta trebuie să fie exprimat doar de celulele endoteliale limfatice (specificitate), să fie exprimat în toate vasele limfatice ( greu de obținut prin prisma heterogenității marcante al celulelor endoteliale limfatice) și să-și păstreze expresia în stările patologice. Niciunul dintre markerii utilizați în prezent nu acoperă ideal toate aceste calități. Totuși apariția markerilor specifici, cum ar fi VEGFR-3, LYVE-1, Prox-1, podoplanina și D2-40, a adus contribuții valoroase în domeniul morfologiei și al distribuției vaselor limfatice, facilitând cuantificarea lor pe secțiunile histologice.

Unul dintre primii markeri identificați a fost VEGFR-3 (*vascular endothelial growth factor receptor 3*), care în țesuturile adultului este restricționat la nivelul endoteliului vaselor limfatice. Acest marker este exprimat la embrionii de șoarece (celulele endoteliale limfatice), embrionii de păsări (celulele notocordului) și la embrionii umani (celulele endoteliale limfatice, cu unele excepții). Pe de altă parte, VEGFR-3 este exprimat de unele capilare sangvine tumorale și în țesutul de granulație din timpul vindecării plăgilor, astfel acest marker nu are o specificitate absolută pentru endoteliul limfatic. Din aceste considerente este utilizat, în special, în imunofenotipizarea limfaticelor dermei normale și în studiile vaselor limfatice în cultură.

LYVE-1 (*lymphatic vessel-1*), un alt marker al endoteliului limfatic, a fost descoperit drept o variantă a CD44 (receptorul celular pentru hialuronan), exprimat de celulele endoteliale limfatice. Markerul nu are o specificitate absolută pentru celulele endoteliale ale vaselor limfatice, fiind exprimat de capilarele sinusoide ale ficatului și ale splinei, celulele Kupffer, capilarele pulmonare, celulele pancreatice exocrine și de celulele zonei reticulate din corticosuprarenală. Un tip mai performant de anticorp policlonal anti-LYVE-1 a fost propus de Akishima și colab. [3]. Acești anticorpi au o sensibilitate mai mare (identifică vasele limfatice mici din intestin, plămân, cord, rinichi, dermă, tiroidă, pancreas, stroma prostatică, ovariană și testiculară), fără a reacționa cu celulele corticosuprarenale și ale pancreasului exocrin, însă păstrând reactivitatea pentru sinusoidale hepatice și splenice. Dar atenție, expresia sa pare să fie blocată de celulele tumorale mamare, ceea ce poate explica raportările divergente cu privire la limfangiogenază în cancerul mamar. Cu toate aceste inconveniente, LYVE-1 este markerul cel mai frecvent utilizat la ora actuală pentru identificarea calitativă și cea cantitativă a vaselor limfatice, probabil și din cauza că nu se exprimă de celulele endoteliale ale vaselor sangvine CD34 pozitive.

Podoplanina este o mucoproteină membranară integrală, descoperită în premieră în podocitele renale, de unde vine și denumirea. Acest marker este specific pentru vasele limfatice și nu este exprimat de endoteliul vaselor sangvine. În afară de podocite, podoplanina mai este exprimată și de osteoblaste, alveolocitele de tip I, celulele



mezoteliale, celulele reticulare, celulele mioepiteliale și de celulele foliculare dendritice. Funcția podoplaninei în celulele endoteliale limfatice nu este cunoscută. Markerul este exprimat de celulele endoteliale ale limfaticelor mici, inclusiv în vasele limfatice la o serie de tumori, unde este coexprimat cu CD31 și CD34 și este asociat cu VEGFR3. Vasele limfatice mari, cu celule musculare în perete, au endoteliul negativ pentru podoplanină. Utilitatea podoplaninei devine evidentă, în special, în cazurile cu celule endoteliale limfatice, la care expresia LYVE-1 este negativă.

Prox-1 (*Prospero homeobox gene-1*) este un marker cu o expresie predominant nucleară, dar poate fi exprimat și de citoplasmă. La adult este mai frecvent exprimat în ficat și în inimă. Markerul își păstrează specificitatea pentru celulele endoteliale din limfaticele tumorale, dar din cauza expresiei predominant nucleare, greu de detectat, nu este utilizat pe scară largă. În pofida celor menționate, este singurul marker de limfangiogenează, care nu necesită efectuarea altor markeri de proliferare celulară.

D2-40 nu este un marker al celulelor endoteliale limfatice, ci este un anticorp monoclonal care se leagă de o sialoglicoproteină de pe suprafața acestor celule. Are o specificitate înaltă față de endoteliul vaselor limfatice și nu este exprimat de celulele endoteliale ale vaselor sangvine. Este util pentru identificarea invaziei tumorii primare prin vasele limfatice. Un dezavantaj al acestui anticorp este că poate fi exprimat de o varietate mare de celule normale și tumorale.

### Bazele moleculare ale limfangiogenezei

În anul 1989 Ferrara N. și Henzel W. J. [4] comunică purificarea unui mitogen specific pentru celulele endoteliale, care a fost numit VEGF (factor de creștere vascular endotelial). Ulterior, au fost identificate cinci gene care codifică VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D și VEGF-E. A fost demonstrat experimental că din această familie cel puțin doi factori – VEGF-C și VEGF-D au abilitatea de a induce limfangiogeneza. Efectul VEGF se produce prin legarea de receptori specifici: VEGFR-1, VEGFR-2 și VEGFR-3. VEGFR-1 leagă VEGF-A și VEGF-B; VEGFR-2 leagă VEGF-A, VEGF-C și VEGF-D; iar VEGFR-3 leagă doar VEGF-C și VEGF-D. Există dovezi ponderabile experimentale că cei doi liganzi ai VEGFR-3, VEGF-C și VEGF-D au o acțiune limfangiogenică. Unele date [5] însă mărturisesc faptul că VEGF-D nu este indispensabil pentru inducția angiogenezei și că VEGF-C sau un alt factor neidentificat ar putea înlocui funcția VEGF-D.

Se pare că VEGF-A este implicat în limfangiogeneza embrionară. Acest factor provoacă înmugurirea vaselor limfatice din sacii limfatici primitivi, probabil, prin intermediul VEGFR-2. Călea de semnal comună prin VEGFR-2 a VEGF-A și VEGF-C, ultimul fiind agent limfangiogenetic demonstrat, este un alt argument pentru implicarea VEGF-A în limfangiogeneza embrionară. Este necesar de menționat că, în afară de factorii nominalizați, în procesul de limfangiogenează sunt implicați și alți factori de creștere, reprezentanți ai diferitor familii, cum ar fi PDGF (factorul derivat din plachete sangvine), FGF-2 (factorul de creștere fibroblastic-2), angiopoietina-2, neuropilina-2 și Prox-1.

### Regenerarea vaselor limfatice

În literatura de specialitate există puține surse referitoare la regenerarea vaselor limfatice. Acest proces presupune creșterea și reconectarea limfaticelor noi la vasele limfatice funcționale. Unul dintre experimentele care aduc argumente în favoarea regenerării vaselor limfatice a fost publicat de Shimoda și colab. [6], care au secționat tunica musculară a intestinului subțire la șobolani și au urmărit procesul de regenerare a vaselor prin activitatea 5-nucleotidazei, expresia VEGF-C și a VEGFR-3 prin microscopia optică și electronică. După o săptămână de la intervenția chirurgicală, s-a observat proliferarea vaselor sangvine, dar nu și limfaticelor la nivelul mioectomiei. Limfaticele preexistente restante aveau aspect de involuție, fiind de dimensiuni mici, cu lumenul obturat de celule endoteliale. După două săptămâni s-a constatat apariția unor vase limfatice mici care formau arcade anastomozante, delimitate de celule endoteliale alungite. Acestea, ulterior, dădeau naștere la vase limfatice mai mari, cu segmente dilatate varicos. După 6 săptămâni s-a dezvoltat o rețea neregulată de vase limfatice, interpătrunsă de celule musculare netede și miofibroblaste. Porțiunile terminale ale vaselor limfatice de regenerare au prezentat dilatări atât în direcția seroasei, cât și a submucoasei. Dezvoltarea noilor vase limfatice a fost corelată cu expresia VEGF-C în celulele stromale din vecinătate, iar VEGFR-3 a fost imunolocalizat în endoteliul vaselor 5-nucleotidază pozitive. Acest experiment demonstrează că regenerarea vaselor limfatice intestinale este posibilă și susține originea noilor vase din cele preexistente, prin înmugurire, după modelul limfangiogenezei normale.

În țesutul de granulație, din plăgile cutanate profunde, formarea vaselor sangvine predomină limfangiogeneza. Vasele limfatice sunt concentrate, în special, la periferia țesutului de granulație, bogat în vase sangvine. În câteva modele experimentale raportate s-a constatat că angiogeneza precede limfangiogeneza, așa cum se întâmplă în cazul dezvoltării sistemului circulator embrionar. În timpul procesului de reparare tisulară vasele limfatice nou formate se conectează cu cele preexistente, nu și cu vasele sangvine. Rămâne să se demonstreze dacă limfangiogeneza din timpul reparării tisulare implică incorporarea unor progenitori sau apare prin înmugurire din vene preexistente, repetând etapele din timpul embriogenezei.

### Limfangiogeneza tumorală

În multe tumori maligne, sistemul limfatic reprezintă principala cale de diseminarea metastatică a celulelor tumorale în ganglionii limfatici și, posibil, prin ductul toracic, pe cale sangvină, în diferite organe. În prezent, nu este deocamdată precizat faptul dacă celulele tumorale invadează vasele limfatice periferice preexistente sau vasele de neoformație, apărute în rezultatul limfangiogenezei tumorale [7].

Statutul ganglionilor limfatici este un factor de prognostic bine cunoscut în majoritatea tumorilor la om și are o importanță majoră în stabilirea strategiei terapeutice. În pofida importanței acestui element, larg acceptat și recunoscut, rolul limfangiogenezei este mult mai puțin studiat. Acest lucru poate fi explicat prin introducerea târzie în practică a



markerilor specifici pentru endoteliul limfatic, cunoașterea deocamdată lacunară a factorilor implicați în limfangiogeneza, cât și prin absența unui model experimental care să permită evaluarea cantitativă a metastazelor în ganglionii limfatici.

Există două căi de influență paracrină a factorilor de proliferare și de supraviețuire între celulele tumorale și endoteliocitele din vecinătate: celulele tumorale stimulează angiogeneza activând celulele endoteliale; celulele endoteliale activate pot produce cel puțin 20 de mitogeni și factori antiapoptotici pentru celulele tumorale. În tumorile umane solide celulele maligne din frontul de invazie pot avea anumite proprietăți biologice deosebite de cele din ariile centrale ale tumorii, având un rol-cheie în progresia tumorală [8]. Din această perspectivă au fost efectuate mai multe studii experimentale, care au dovedit implicarea celulelor tumorale în procesul de neoformare a vaselor limfatice, atât peritumorale, cât și intratumorale. În multe studii a fost raportată corelația semnificativă între nivelurile de VEGF-C, invazia vaselor limfatice și metastazele din ganglionii limfatici. Unele studii [9] indică că supraexpresia de VEGF-C/-D în asocieră cu formarea vaselor limfatice *de novo* (limfangiogeneza) sunt necesare, dar nu și suficiente pentru diseminarea metastatică a celulelor tumorale în ganglionii limfatici. Pe lângă acești factori, pentru invazia metastatică sunt necesare și alte citokine/chemochine, cum ar fi factorul de creștere a hepatocitelor, factorul BB de creștere a trombocitelor, chemochina CCL21.

Apariția markerilor specifici pentru celulele endoteliale a permis identificarea și cuantificarea limfaticelor tumorale care, anterior, rămăneau neobservate. Până în prezent investigațiile imunohistochimice, cu utilizarea markerilor specifici pentru endoteliu limfatic, au demonstrat prezența limfaticelor intratumorale în câteva varietăți de tumori umane, semnificația funcțională a acestor vase rămânând deocamdată controversată. Vasele intratumorale au frecvent arhitectură reticulară, cu lumene înguste și slab definite. Morfologic aceste limfatice sunt diferite atât de vasele peritumorale, cât și de cele din țesutul normal. Este evident că vasele limfatice intratumorale de neoformație, cu perețele subțire și cu joncțiuni intercelulare simple, pot servi drept căi optime pentru migrarea celulelor tumorale, în pofida faptului că rețeaua limfatică de neoformație este mai puțin ramificată comparativ cu rețeaua matură. Dar aceste limfatice nu au suportul structurilor adiacente, de aceea sunt influențate ușor de presiunea fluidului interstițial. În general, este acceptat că presiunea interstițială înaltă, generată de proliferarea rapidă a celulelor tumorale previne diseminarea acestora în limfaticele de neoformație. În pofida celor menționate, într-o serie întregă de studii densitatea limfaticelor intratumorale a fost raportată drept un factor predictiv independent al prognosticului nefavorabil, cât și în incidența apariției metastazelor în așa tumori cum ar fi melanomul malign, carcinoamele mamar, endometrial, de colon, pulmonar, prostatic, ovarian, pancreatic, de cap și de gât.

Majoritatea datelor care susțin existența limfangiogenezei intratumorale provin din rezultatele obținute experimental pe șoareci [10]. Celulele endoteliale ale vaselor limfatice intratumorale LYVE-1 pozitive au un potențial proliferativ,

demonstrat prin imunoreacția pentru proteina nucleară Ki67; nu au fost observate celulele endoteliale pozitive pentru acest marker la vasele LYVE-1 pozitive din aria tumorală. Aceasta demonstrează că limfaticele intratumorale sunt vase de neoformație și nu preexistente, incluse în proliferarea tumorală [10].

Relația potențială între vasele limfatice intratumorale și metastazele din ganglionii limfatici poate fi studiată pe secțiuni din tumoarea primară prin utilizarea dublei imunocolorări pentru LYVE-1 și citokeratina MNF116. Grupuri de celule maligne au fost identificate în vasele largi peritumorale, LYVE-1 pozitive și sunt absente în cele mici intratumorale. Prezența densității mari de vase limfatice nu corelează obligatoriu cu metastazele din ganglionii limfatici (așa cum s-a observat în carcinoamele bucale și ale laringelui).

Într-un număr mult mai mare de tumori au fost raportate vase limfatice peritumorale (limfaticele din imediata apropiere a tumorii) care, de regulă, au un lumen larg, cu celule endoteliale proliferante și care frecvent conțin celule tumorale în lumen. Se sugerează ca aceste vase reprezintă limfaticele preexistente compresate într-un cadru peritumoral de expansiunea masei tumorale [11]. Pe de altă parte, a fost raportată proliferarea celulelor endoteliale limfatice din aceste vase în unele tumori, ceea ce confirmă limfangiogeneza vaselor limfatice peritumorale. Adicional, limfangiogeneza tumorală este asociată cu metastazarea regională și cu prognosticul nefavorabil în melanomul malign, iar identificarea factorilor limfangiogenici are o semnificație de prognostic în carcinomul de cervix uterin, ovar, mamar și gastrointestinal.

Prezența vaselor limfatice peritumorale reprezintă o modalitate facilă de diseminare a celulelor maligne. Din acest motiv, unii autori consideră că vasele limfatice preexistente sunt suficiente pentru metastazare. Diseminarea tumorală pe cale limfatică ar fi, astfel, facilitată de densitatea intrinsecă a vaselor limfatice în organele în care se dezvoltă tumoarea. Chiar dacă unele studii au arătat că densitatea crescută a limfaticelor se corelează cu fenotipul tumoral și cu un potențial mai mare de metastazare, sunt necesare cercetări care ar preciza semnificația prognostică a limfaticelor peritumorale.

În pofida faptului că importanța limfaticelor intratumorale versus limfatice peritumorale pentru invazia metastatică mai rămâne un subiect de dezbatere, este cert că limfaticele asociate tumorii au un rol important în metastazarea ei [12]. Viitoarele studii experimentale și clinicopatologice, axate pe limfangiogeneza, vor permite înțelegerea controlului molecular al acestui proces și vor permite identificarea obiectivelor terapeutice noi în vederea restricției proliferării tumorale.

Expresia VEGF-C a fost demonstrată în tumorile maligne de sân, colon, plămân, tiroidă, stomac, în carcinoamele scuamocelulare, sarcoame și în melanoame. În tumorile care supraexprimă VEGF-C se constată prezența a numeroase vase limfatice mici în zona centrală și largi în aria peritumorală. Sunt date, care mărturisesc despre acțiunea dilatatoare a VEGF-C asupra vaselor limfatice peritumorale, ceea ce ar facilita transportul celulelor tumorale [13]. Din aceste considerente, unii autori [12] admit posibilitatea că *in vivo* VEGF-C/-D prin mecanisme paracrine pot contribui la apariția metasta-

zelor în ganglionii limfatici, fără a induce limfangiogeneza. Analiza secțiunilor groase a relevat că limfaticele intratumorale formează canale care se conectează cu vasele limfatice de la periferie. De asemenea, pe secțiuni colorate cu LYVE-1 s-a constatat o creștere de 4,6 ori a densității vaselor limfatice la tumorile care supraexprimă VEGF-C. În anumite arii tumorale, densitatea vaselor limfatice era atât de mare, încât ajungea la valori similare cu cea a vaselor sangvine.

Diseminarea precoce pentru multe carcinoame se produce pe calea vaselor limfatice, dar mecanismele intime prin care celulele maligne invadează sistemul limfatic nu sunt cunoscute [14]. Lucrurile se complică și din cauza că progresia tumorală poate cauza distrugerea vaselor limfatice cu reducerea semnificativă atât a numărului limfaticelor intratumorale, cât și a celor peritumorale. Mai mult, în rezultatul progresiei tumorale aceste două tipuri de vase pot deveni indiscernibile [8].

Tradițional, până la introducerea tehnicii imunohistochemice pe scară largă, se considera că sistemul limfatic nu este implicat activ în metastazare, deși adenopatia tumorală era un criteriu de prognostic fundamental. Se credea că celulele maligne trec pasiv în vasele limfatice, împreună cu lichidul interstițial, iar limfangiogeneza nu este o componentă a tumorigenezei. Studiile recente, bazate pe utilizarea markerilor celulei endoteliale limfatice au demonstrat existența vaselor limfatice largi și a limfangiogenezei active în aria peritumorală.

Sistemul limfatic reprezintă o cale aproape ideală pentru metastazare din mai multe motive: vasele limfatice inițiale au un lumen larg, nu au membrană bazală continuă, viteza fluxului este redusă și componența chimică a limfei este similară cu cea a lichidului interstițial, care menține viabilitatea celulelor maligne. Deși nu există în prezent dovezi convingătoare, accesul celulelor maligne în sistemul limfatic pare logic datorită structurii semnificativ mai simple a capilarelor limfatice. Metastazarea pe cale hematogenă are o eficiență redusă, un număr însemnat de celule maligne din sângele circulant fiind dormante sau apoptotice. Eficiența metastazării este mai mare pe cale limfatică, în acest mediu asigurându-se viabilitatea celulelor maligne diseminate. Există opinii, conform cărora invazia limfatică are loc pasiv prin faptul că celulele tumorale din frontul de invazie erodează pereții limfaticelor și pătrund în ganglionii limfatici prin drenare pasivă [14]. Alți autori însă invocă interacțiuni mult mai complexe între celulele tumorale și endoteliul limfatic [15].

Aproape toate investigațiile asupra mecanismelor metastazării s-au concentrat asupra comportamentului celulelor maligne în sângele circulant (intravazare, supraviețuire, extravazare). În acest aspect se impune înțelegerea interacțiunii între celulele maligne și vasele limfatice, precum și punerea la punct a unui model de metastazare pe cale limfatică, similar cu cel propus pentru metastazele hematogene.

În prezent cunoaștem foarte puțin despre comportamentul celulelor tumorale care au ajuns în circulația limfatică. Studiile care se bazează pe tehnici de injectare a vaselor limfatice nu au reușit să demonstreze o rețea funcțională în tumori. În țesuturile normale fibrele țesutului conjunctiv sunt aranjate ideal pentru a dirija fluidul în vasele limfatice. În tumori,

stroma este frecvent modificată și, posibil, nu direcționează fluxul spre vasele limfatice în manieră organizată.

VEGF-C este principalul candidat responsabil de metastazele în ganglionii limfatici, deoarece se corelează cu acestea în cancerele tiroidian, esofagian, prostatic, gastric, pulmonar, endometrial etc. Supraexpresia VEGF-C are drept rezultat creșterea semnificativă a numărului de metastaze, aspect demonstrat pe model de *AngioMouse* cu proteină fluorescentă verde [16]. Examinarea histologică a preparatelor efectuate de la acest model a relevat că incidența metastazelor identificate prin fluorescență crește cu 60%, în comparație cu tumori care nu supraexprimă VEGF-C.

Expresia de VEGF-C în linia celulară umană de cancer mamar MCF-7 demonstrează sporirea ratei de metastazare în ganglionii limfatici în prezența creșterii densității limfaticelor intratumorale și, în particular, a celor peritumorale. Mai mult, anticorpii solubili anti-VEGFR-3 au inhibat limfangiogeneza și metastazarea ulterioară. Fenomenul similar de sporire a densității limfaticelor intra- și peritumorale a fost observat și în modelul alternativ de linie celulară umană de cancer mamar MBA-MD-435, care expresa VEGF-C [16], or creșterea densității acestor vase a sporit numărul metastazelor în ganglionii limfatici și metastazele pulmonare viscerale [16].

Mai mulți autori au relatat prezența metastazelor în carcinomul mamar în absența limfangiogenezei tumorale. După ultimele date [12], supraexpresia de VEGFR-3 în angiogeneza tumorală, menține populația celulelor endoteliale predominant în stare embriologică primitivă, decât în stare de diferențiere, proprie vaselor mature. În speciemenle umane cu cancer mamar limfaticele intratumorale sunt frecvent colabate și se identifică prost cu markerii de proliferare. În contrast, în ariile peritumorale limfaticele au o densitate sporită și frecvent conțin embolii tumorale [12]. Acest fapt demonstrează posibilitățile tehnice limitate a utilizării unui singur marker, cum ar fi LYVE-1, care poate eșua în identificarea relevantă a vaselor, în particular a subtipurilor de limfatice.

### Implicațiile terapeutice ale limfangiogenezei

Terapia pro- și antiangiogenică nu mai este considerată o noutate și se aplică cu succes într-o mare varietate de afecțiuni umane. Nu aceleași afirmații pot fi făcute și despre limfangiogenază. Caracterizarea relativ recentă a unora dintre etapele limfangiogenezei, bazată pe existența markerilor specifici pentru endoteliul limfatic, a permis formularea unor ipoteze terapeutice mult mai rapid decât în cazul angiogenezei. Spre deosebire de angiogenază, spectrul de aplicabilitate a eventualei terapii limfangiogenice este întrucâtva restrâns și în prezent se referă doar la limfostază și la diseminarea celulelor maligne pe cale limfatică. Majoritatea argumentelor care pledează în favoarea introducerii terapii limfangiogenice provin din studii experimentale.

Limfedemul este definit ca acumulare progresivă a fluidului bogat în proteine în spațiile interstițiale, ca rezultat al obstrucției anatomice sau funcționale a sistemului limfatic. Limfedemul primar este rar, dar cel secundar este raportat la un mare număr de cazuri (după chirurgia radicală și după radioterapie, efectuate pentru tumori maligne sau în boli

infecțioase, așa cum este filarioza). În prezent, opțiunile terapeutice în tratamentul limfedemului sunt limitate și doar restaurarea vaselor limfatice poate fi considerată optimă [17]. La animale, formarea de noi vase limfatice (limfangiogeneza) este rapidă. Cel mai bun exemplu în acest sens îl reprezintă reimplantările de membre, drenajul limfatic fiziologic instalându-se după restaurarea completă a vaselor limfatice.

Suportul molecular al cercetărilor provine tot din observații experimentale. Supraexpresia VEGF-C în pielea șoarecelui transgenic induce proliferarea celulelor endoteliale limfatice și hiperplazie de vase limfatice dermice. În plus, administrarea de VEGF-C recombinant stimulează specific limfangiogeneza în membrana corioalantoidă. De asemenea, injecția subcutanată a unui adenovirus care codifică VEGF-C poate genera vasele limfatice dermice la șoarecele normal și la șoarecele *chy* (cu limfedem primar). Hiperplazia limfatică a fost demonstrată cu markeri limfatici (LYVE-1, VEGFR-3) și prin rată crescută de proliferare în celulele endoteliale obținută la imunoreacția cu Ki67 [17]. Deși aceste studii au arătat că VEGF-C poate induce limfangiogeneza *in vivo*, încă nu a fost demonstrat că limfangiogeneza combate disfuncția vasculară limfatică și previne modificările cronice. Doar aceste dovezi ar putea susține utilizarea VEGF-C drept remediu terapeutic la bolnavii cu limfedem.

Pentru rezolvarea parțială a acestei probleme, Shin W. S. și colab. [18] au pus la punct un model experimental ingenios de limfedem cronic la nivelul urechii de iepure. Prin injectarea VEGF-C uman recombinant, s-a demonstrat ameliorarea funcției limfatice și, în plus, s-a determinat restabilirea arhitecturii tisulare normale. Autorii au făcut concluzia, de altfel susținută de datele statistice, că administrarea VEGF-C în limfedemul postchirurgical are efect marcant limfangiogenic. Fără a avea încă certitudinea eficienței terapiei genice cu VEGF-C/D în limfedemul uman, soluția este promițătoare.

Datele referitoare la potențiala aplicare a terapiei antilimfangiogenice în tumorile maligne sunt puține, iar rezultatele obținute până în prezent sunt în mare parte controversate. Opțiunile terapeutice în vederea inhibiției VEGFR-3 includ utilizarea anticorpilor monoclonali, a inhibitorilor micromoleculari, a peptidelor și a tehnicilor antisens. Viziunea lui Folkman despre antiangiogeneza, ca opțiune de tratament în cancer, a fost cu succes realizată în terapia anti-VEGF a carcinomului colonorectal metastatic.

Rezultate notabile au obținut He și colab. [19], care au studiat efectul blocării VEGFR-3 (cu VEGFR-3-Ig) în evoluția tumorilor, induse cu linii de celule maligne pulmonare umane cu potențial metastatic crescut și redus. La animalele din lotul de control au fost observate numeroase vase limfatice LYVE-1 pozitive la periferia tumorii, care conțineau celule maligne. La animalele tratate adițional cu VEGFR-3-Ig, vasele limfatice peritumorale au fost rare, iar incidența metastazelor în ganglionii limfatici a fost semnificativ mai mică. De remarcat faptul că s-a reușit inhibarea parțială a metastazării în ganglionii limfatici, dar nu s-a modificat incidența metastazelor pulmonare. Pe baza acestor rezultate, se poate afirma că inhibarea VEGFR-3 ar putea suprima parțial limfangiogeneza tumorală și metastazarea pe cale limfatică, dar cu cea mai

mare probabilitate, această metodă nu este suficientă pentru supresie totală.

Inhibitorii VEGFR-3 ar putea fi utili în terapia anticanceroasă și prin mecanisme diferite de limfangiogeneza. De exemplu, sarcomul Kaposi este caracterizat prin prezența unor celule fusiforme în zona centrală, care ar putea deriva din endoteliul limfatic. VEGF-C induce proliferarea semnificativă a acestor celule *in vitro* și ar putea avea un rol crucial în creșterea, migrarea și în diseminarea lor [19]. În aceste condiții, inhibarea VEGFR-3 ar putea fi utilă pentru a suprima progresia sarcomului Kaposi, acționând direct asupra celulelor maligne.

Inactivarea potențială a VEGFR-3 implică anticorpi de blocare a VEGF-C/D. Anticopii monoclonali anti-VEGF-D, în model experimental, au inhibat angiogeneza, limfangiogeneza și diseminarea metastatică pe cale limfatică [11]. Nu au fost raportate până în prezent studii similare bazate pe anticorpi anti-VEGF-C.

După cum am menționat, factorii esențiali în limfangiogeneza sunt VEGF-C și VEGF-D. Acești factori provin din propeptide – predecesori și, pentru a fi activați, trebuie să fie clivați de enzimele responsabile cum ar fi proproteinele convertazele, proteazele serice, plasmina. Astfel inhibitorii proproteineconvertazelor și ai plasminei care restricționează clivajul VEGF-C și VEGF-D ar putea fi eventualii candidați pentru terapia antitumorală sau/și în terapia adjuvantă în scopul prevenirii proliferării tumorale, a metastazării sau a recurențelor. Există opinii, conform cărora blocada cascadei de semnalizare intracelulară, utilizată în inhibiția angiogenezei tumorale, ar putea fi utilă și în inhibarea semnalizării VEGFR-3.

Unele relații de tipul receptor-ligand între celulele tumorale și țesuturile gazdă, precum și factori solubili, cunoscuți sub denumirea de chemochine (reglează migrarea celulelor hemopoietice), pot contribui la pătrunderea celulelor tumorale în vasele limfatice și la diseminarea lor în ganglionii limfatici. Mai mult, aceste relații pot crea un gradient chimic favorabil pentru popularea la distanță a anumitor organe și țesuturi de către celulele metastatice circulante. Astfel, liniile celulare de melanom uman și de cancer mamar au o afinitate crescută pentru endoteliul limfatic, ceea ce rezultă în apariția metastazelor în ganglionii limfatici la modelele animale, proces care poate fi inhibat prin administrarea de anticorpi anti-CCL21 (anticheochine homeostatice).

Expresia moleculelor de adezivitate, care în mod normal sunt implicate în traficul celulelor imunocompetente dintre compartimentele vascular și interstițial al țesutului, poate fi importantă atât în invazia celulelor tumorale în limfatice, cât și de ieșirea acestora din spațiul limfovacular în timpul metastazării [20]. Bevacqua S. J. și colab. [20] au demonstrat *in vitro* corelația potențial de adezivitate și abilitatea de metastazare la liniile celulare umane de melanom malign și de cancer mamar. O moleculă particulară de adezivitate, L-selectina, orchestrează intravazarea limfocitelor circulante din interstițiul tisular în vasele limfatice, direcționându-le spre ganglionii limfatici. Astfel, celulele tumorale care exprimă L-selectina stimulează metastazarea în ganglionii limfatici

regionali. În studii experimentale a fost dovedit că acest proces poate fi inhibat prin administrarea anticorpilor monoclonali anti-L-selectina [15].

Cu toate cele menționate, este important să ținem cont nu numai de avantajele, ci și de riscurile terapiei antilimfangiogeneze, mai ales la pacienți cu tumori maligne și cu limfedem secundar, la care o astfel de terapie ar putea stimula creșterea tumorală și metastazarea. Această problemă, pe model animal, ar putea fi rezolvată prin realizarea de implanturi tumorale tratate combinat chirurgical, prin iradiere/chimioterapie și prin transfer genic local VEGF-C.

### Concluzie

Invazia limfatică a celulelor tumorale în ganglionii limfatici regionali este un fenomen comun pentru multe cancere umane. Descoperirea markerilor specifici pentru celulele endoteliale limfatice cum ar fi LYVE-1, podoplanina, Prox-1, D2-40, VEGFR3 în ultimul deceniu au stimulat esențial studiile axate pe biologia vaselor limfatice, inclusiv limfangiogeneza și implicațiile ei clinice, mai ales în elucidarea mecanismelor dezvoltării, ale progresiei și ale metastazării tumorale. Diseminarea tumorală se pare că depinde atât de limfaticele preexistente, cât și de limfangiogeneza VEGF-C/D/VEGFR-3 mediată. Înțelegerea complexității dezvoltării, structurii și patofiziologiei sistemului limfatic în termeni de influență a factorilor limfangiogenetici, a receptorilor specifici și a imunomodulării tumorale, poate rezulta în apariția noilor opțiuni terapeutice în tratamentul cancerului.

### Bibliografie

- Weber E., Rossi A., Solito R., Sacchi G., Agliano M., Gerli R. Focal adhesion molecules expression and fibrillin deposition by lymphatic and blood vessel endothelial cells in culture. *Microvasc. Res.*, 2002 Jul; 64(1): 47-55.
- Wilting J., Tomarev S. I., Christ B., Schweigerer L. Lymphangioblasts in embryonic lymphangiogenesis. *Lymphat. Res. Biol.*, 2003; 1: 33-40.
- Akishima Y., Ito K., Zhang L., Ishikawa Y., Orikasa H., Kiguchi H., Akasaka Y., Komiyama K., Ishii T. Immunohistochemical detection of human small lymphatic vessels under normal and pathological conditions using the LYVE-1 antibody. *Virchows. Arch.*, 2004 Feb; 444(2): 153-7.
- Ferrara N., Henzel W. J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Growth Factors*, 1990; 4(1): 53-9.
- Baldwin M. E., Halford M. M., Roufail S., Williams R. A., Hibbs M. L., Grail D., Kubo H., Stacker S. A., Achen M. G. Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system. *Mol. Cell. Biol.*, 2005 Mar; 25(6): 2441-9.
- Shimoda H., Takahashi Y., Kato S. Regrowth of lymphatic vessels following transection of the muscle coat in the rat small intestine. *Cell. Tissue. Res.*, 2004 Jun; 316(3): 325-38.

- Celula endotelială și angiogeneza tumorală. Manualul cursului. Sub redacția Raica M., Timișoara, 19 aprilie, 2007.
- Gombos Z., Xu X., Chu C. S., Zhang P. J., Acs G. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin. Cancer Res.*, 2005 Dec 1; 11(23): 8364-71.
- Zlotnik A. Chemokines in neoplastic progression. *Semin. Cancer Biol.*, 2004 Jun; 14(3): 181-5.
- Beasley N. J., Prevo R., Banerji S., Leek R. D., Moore J., van Trappen P., Cox G., Harris A. L., Jackson D. G. Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. *Cancer Res.*, 2002 Mar 1; 62(5): 1315-20.
- Stacker S. A., Achen M. G., Jussila L., Baldwin M. E., Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, 2002 Aug; 2(8): 573-83.
- Williams C. S., Leek R. D., Robson A. M., Banerji S., Prevo R., Harris A. L., Jackson D. G. Absence of lymphangiogenesis and intratumoural lymph vessels in human metastatic breast cancer. *J. Pathol.*, 2003 Jun; 200(2): 195-206.
- He Y., Rajantie I., Pajusola K., Jeltsch M., Holopainen T., Yla-Herttuala S., Harding T., Jooss K., Takahashi T., Alitalo K. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res.*, 2005 Jun 1; 65(11): 4739-46.
- Pepper M. S. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? *Clin. Cancer Res.*, 2001 Mar; 7(3): 462-8.
- Qian F., Hanahan D., Weissman I. L. L-selectin can facilitate metastasis to lymph nodes in a transgenic mouse model of carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A.* 2001 Mar 27; 98(7): 3976-81.
- Skobe M., Hawighorst T., Jackson D. G., Prevo R., Janes L., Velasco P., Riccardi L., Alitalo K., Claffey K., Detmar M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat. Med.*, 2001 Feb; 7(2): 192-8.
- Yoon Y. S., Murayama T., Gravereaux E., Tkebuchava T., Silver M., Curry C., Wecker A., Kirchmair R., Hu C. S., Kearney M., Ashare A., Jackson D. G., Kubo H., Isner J. M., Losordo D. W. VEGF-C gene therapy augments postnatal lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphedema. *J. Clin. Invest.*, 2003 Mar; 111(5): 717-25.
- Shin W. S., Szuba A., Rockson S. G. Animal models for the study of lymphatic insufficiency. *Lymphat. Res. Biol.*, 2003; 1(2): 159-69.
- He Y., Kozaki K., Karpanen T., Koshikawa K., Yla-Herttuala S., Takahashi T., Alitalo K. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002 Jun 5; 94(11): 785-7.
- Bevacqua S. J., Welch D. R., Diez de Pinos S. M., Shapiro S. A., Johnston M. G., Witte M. H., Leong S. P., Dorrance T. L., Leibovitz A., Hendrix M. J. Quantitation of human melanoma, carcinoma and sarcoma tumor cell adhesion to lymphatic endothelium. *Lymphology*, 1990 Mar; 23(1): 4-14.

**Lilian Șaptefrați, dr., conferențiar**  
Catedra Histologie, Citologie și Embriologie  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 192  
Tel.: 205229  
E-mail: la\_saptefrati@yahoo.com

**Recepționat 26.05.2009**





## Activitatea antiradicalică a glicozidelor steroidice izolate din *Asparagus officinalis* L

Gh. Goreanu<sup>1</sup>, V. Bobeică<sup>2</sup>, P. Chintea<sup>3</sup>, N. Mașcenco<sup>3</sup>, R. Ivanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Catedra Farmacognozie și Botanică Farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> Catedra Chimie Industrială și Ecologică, USM

<sup>3</sup> Institutul de Genetică și Fiziologie a Plantelor, AȘM

### The Antiradical Activity of the Steroidal Glycosides Isolated from *Asparagus Officinalis* L.

This work describes the results of the research *in vitro* of antiradical/antioxidant properties of the extractive preparation of steroidal (spirostanolic and furostanolic) glycosides (saponins) isolated from the rootstocks and roots of sparrowgrass (*Asparagus officinalis* L.). Tests using the potentiometrical titration method show the capacity of these substances to absorb peroxide radicals in reactive mixture generating peroxide radicals. Antiradical activity of individual furostanolic glycoside Asparagocide H represents the linear dependence of the concentration between 2,5 – 5,8 mg/ml when the maximal radical absorption is reached (68.49%). At the same time the index IC<sub>50</sub> of Asparagocide H is 4.30 mg/ml. But the same indices for the saponins preparation are about five times less: the maximal absorption (90.62%) of radicals is obtained in a concentration of 1.1mg/ml and when the index IC<sub>50</sub> is 0.78mg/ml.

**Key words:** asparagocide, steroidal glycosides, *Asparagus officinalis* L., antiradical activity.

### Антирадикальная активность стероидных гликозидов, выделенных из *Asparagus officinalis* L

В работе представлены результаты исследования *in vitro* антирадикальных/антиокислительных свойств сухого суммарного экстрактивного препарата стероидных (спиростаноловых и фураностаноловых) гликозидов (сапонинов), выделенных из корневищ и корней спаржи лекарственной (*Asparagus officinalis* L.). С помощью метода потенциометрического титрования определена способность испытуемых веществ абсорбировать кислородные радикалы в реакционной смеси, генерирующей пероксидные радикалы. Установлено, что антирадикальная активность индивидуального фураностанолового гликозида аспарагозида H является линейной зависимостью от концентрации в пределах от 2,5 до 5,8 мг/мл, когда достигается максимальная абсорбция (68,49%) радикалов. При этом индекс IC<sub>50</sub> аспарагозида H составляет 4,30 мг/мл. Эти же показатели для суммарного сапонинового препарата из корневищ и корней спаржи лекарственной являются примерно в пять раз меньше: максимальная абсорбция (90,62%) радикалов достигается при концентрации 1,1 мг/мл, а индекс IC<sub>50</sub> составляет 0,78 мг/мл.

**Ключевые слова:** аспарагозид, стероидные гликозиды, спаржа лекарственная, антирадикальная активность.

### Introducere

Diferite specii de plante medicinale conțin diverse substanțe farmacologic active, inclusiv bioantioxidanți care, în organismul uman, contribuie la menținerea potențialului antioxidant – una dintre condițiile activității fiziologice normale a organismului. Bioantioxidanții sunt înalt apreciați în calitate de principii active, sau de componente însoțitoare, ale preparatelor farmaceutice și ale produselor alimentare. Compușii chimici naturali, cu cele mai pronunțate proprietăți antioxidative, sunt acidul ascorbic, tocoferolii, carotenoidele, unii flavonoli etc. Cercetările consacrate identificării de noi bioantioxidanți din surse vegetale continuă [1]. În cadrul studiilor privind identificarea de noi compuși naturali cu un asemenea tip de activitate și de noi surse de un asemenea tip de compuși, s-au întreprins și anumite cercetări privind proprietățile antioxidante ale unor saponine [2]. În special, s-a stabilit că glicozidele steroidice posedă o anumită activitate antioxidantă, iar glicozidele furostanolice sunt cu 30-50% mai active față de analogii lor spirostanolici. Astfel, asparagozida G, triozidă furostanolică, izolată din produsul „rizomi și rădăcini de *Asparagus officinalis* L” în experimentele descrise, manifestă o activitate antiradicalică cu 45-50% mai mare față de asparagozida D – analogul său spirostanolic [2]. Drept urmare a acestei concluzii, asparagozida H, glicozidă

furostanolică, tetraozidă, din aceeași serie cu asparagozida G și care se conține în cea mai mare cantitate în rizomii și în rădăcinile de *Asparagus officinalis* L [3], a fost studiată ca un posibil element componistic al mediului crioprotector de prevenire a peroxidării lipidice a spermei de la animale în procesul de crioconservare. Adaosul de asparagozidă H în mediul crioprotector, în concentrația optimă, determinată experimental, a mărit indicele absolut de supraviețuire, longevitatea și mobilitatea gameților spermei de taur după decongelare [4].

Dat fiind faptul că obținerea unei glicozide furostanolice individuale este o procedură greu de realizat, care necesită cantități mari de solvenți și de materiale, se impune cercetarea unor extracte semipurificate îmbogățite cu saponine steroidice. O asemenea abordare a servit drept premisă în stabilirea de scop al prezentei lucrări.

**Scopul** prezentei cercetări este obținerea de noi date privind activitatea antiradicalică a glicozidelor steroidice în baza determinării acestei activități a preparatului extractiv de glicozide steroidice din rizomii și din rădăcinile de sparangel medicinal (*Asparagus officinalis* L).

### Materiale și metode

Pentru obținerea de noi date privind activitatea antiradicală a saponinelor steroidice, în calitate de substanță

test a fost utilizat preparatul extractiv pe baza totalului de glicozide steroidice (furostanolice și spirostanolice), obținut din rizomii și din rădăcinile de sparangel medicinal (*Asparagus officinalis* L). Preparatul reprezintă un praf de culoare cafe-niu-deschisă (umiditatea – 5%, reziduul de cenușă – 5%), cu un conținut total de circa 80% de saponine (50% – glicozide furostanolice și 25-30% – glicozide spirostanolice) și 20-25% de substanțe însoțitoare. Preparatul a fost obținut prin extragerea din rizomii și din rădăcinile de *Asparagus officinalis* L cu alcool etilic de 70%, precipitare, după înlăturarea alcoolului prin distilare, din reziduul apos cu acetona și purificarea cromatografică pe coloane cu Silicagel și cu sisteme de solvenți acceptate, pentru separarea cromatografică a saponinelor steroidice.

Totalul saponinelor prezintă suma glicozidelor spirostanolice și furostanolice ale sarsapogenolului [(25S)-5 $\beta$ -spirostan-3 $\alpha$ -ol] și a analogului său furostanolic [(25S)-5 $\beta$ -furostan-3 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 26-triol], descrise anterior [5].

În calitate de substanță standard a fost utilizată glicozida furostanolică individuală asparagozida H, izolată din preparatul sumar examinat și care este:  $\rightarrow$ 3-O-[- $\beta$ -D-xilopiranozil (1 $\rightarrow$ 4) $\beta$ -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)]-[- $\beta$ -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 3)]- $\beta$ -D-glucopiranozil-1]-26-O-[- $\beta$ -D-glucopiranozil]- (25S)-5 $\beta$ -furostan-3 $\beta$ , 22 $\alpha$ , 26-triol [3].

Activitatea antiradicalică s-a determinat prin metoda titrării potențimetrice de determinare *in vitro* a capacității antioxidante (capacitatea de captare a radicalilor de oxigen) ORAC (Oxygen Radical Absorption Capacity), descrisă și aplicată de Sano și de coautori pentru determinarea activității antiradicalice a flavonoizilor și a extractelor vegetale [6], în modificarea Ivanova [7].

Metoda se bazează pe generarea radicalilor liberi peroxi (ROO) cu ajutorul 2,2 – azobis (2-amidinopropan) dihidrocloridului. Activitatea antiradicală (ARA, %) s-a determinat față de proba de control, care nu conține bioantioxidanți. Concentrația, la care bioantioxidantul manifestă efectul de captare a 50% din radicalii liberi (IC<sub>50</sub> – Inhibitory Concentration), s-a calculat din relația doză-dependență.

**Aparataj.** Titratorul potențimetric *TitroLine Easy* (Shott, Germania), dozatorul electronic *Arise model A 1000-1*, termostat universal.

## Rezultate și discuții

Selectarea în calitate de obiect de studiu a totalului de saponine steroido-glicozidice din rizomii și din rădăcinile de *Asparagus officinalis* L a fost determinată de câteva raționalmente de ordin teoretic și practic, care rezultă din informația acumulată până în prezent. Cercetările din acest domeniu [2, 4], deși puține, pun în evidență două tendințe ale dependenței structură-activitate pentru acest caz:

- glicozidele furostanolice sunt mai active decât cele spirostanolice;
- activitatea antioxidantă este mai mare la glicozidele cu mai multe grupuri hidroxil în aglicon.

Conținutul saponinic al produsului vegetal *rizomi și rădăcini de sparangel medicinal* se înscrie foarte bine în aceste tendințe. Cota compușilor furostanolici în totalul glicozidic este de circa patru ori mai mare decât cea a spirostanolilor. Aglicoanele glicozidelor din rizomii și din rădăcinile de *Asparagus officinalis* L conțin două (în cazul spirostanolilor) și trei (în cazul furostanolilor) grupuri hidroxil, în timp ce majoritatea glicozidelor steroidice cunoscute conțin unul și două grupuri hidroxil, respectiv, pentru spirostanoli și furostanoli.

În aspect practic, selectarea obiectului în cauză a fost favorizată de conținutul mare (18%) de saponine în respectivul produs vegetal și posibilitatea obținerii unui preparat extractiv sec, cu un conținut mare (circa 80%) de saponine prin metode accesibile și cu cost relativ mic.

Metoda potențimetrică de determinare a activității antiradicalice a fost selectată ca fiind, în opinia noastră, cea mai accesibilă și mai apropiată de scopul cercetării noastre. La ora actuală nu există o metodă standard acceptată pentru determinarea activității antiradicalice a bioantioxidanților. Diferite substanțe naturale, din diferite clase de compuși chimici, au fost testate la activitatea antiradicală prin metode diferite care se bazează pe diferite reacții și mecanisme chimice, fapt care face aproape imposibilă compararea activității antiradicalice a mai multor substanțe după datele din literatură. Astfel, activitatea antioxidantă a mai multor saponine steroidice individuale și saponine, inclusiv a asparagozidelor spirostanolice C și D, asparagozidei furostanolice G și a agliconului sarsapogenolului, a fost determinată prin metoda titrării

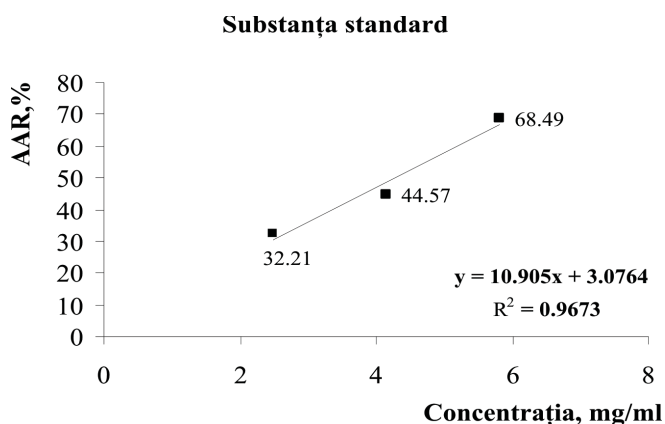


Fig. 1. Dependenta activității antiradicalice a substanței - standard, asparagozida H, de concentrație.

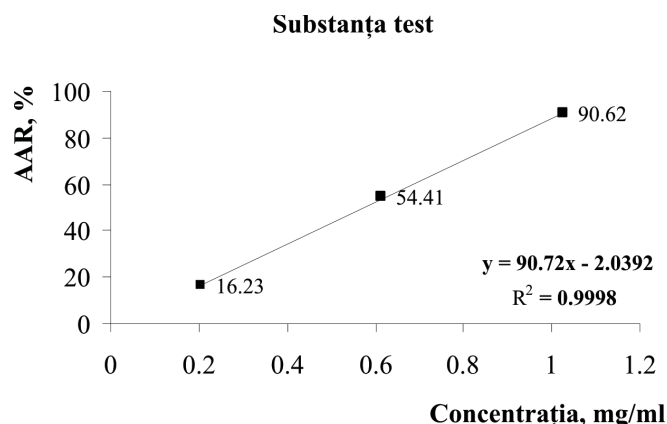


Fig. 2. Dependenta activității antiradicalice a substanței - test, preparatul extractiv saponinic, de concentrație.

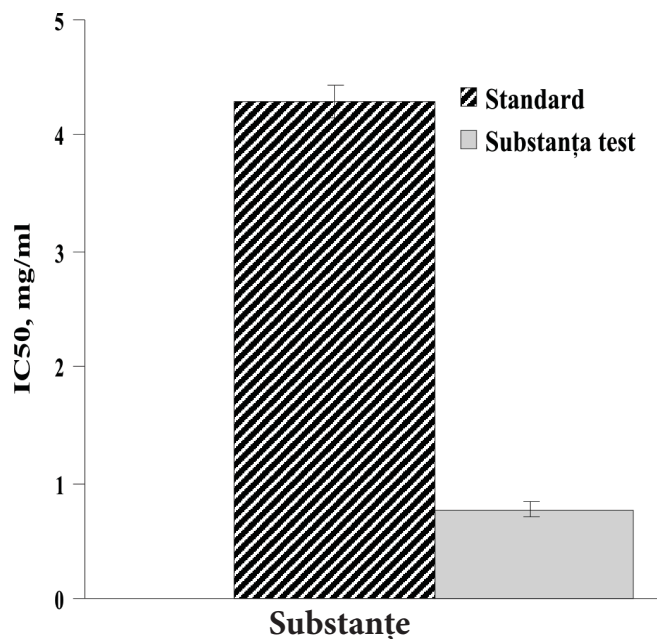


Fig. 3. Concentrația inhibitoare pentru 50% din radicalii liberi – IC<sub>50</sub> a substanțelor cercetate.

iodometrică a peroxizilor formați la oxidarea metileoleatului cu oxigen din aer în prezența și în lipsa substanței testate, în condițiile standard ale metodei [2].

Metoda ORAC nu necesită aparatură sofisticată, are o reproductibilitate bună în condițiile unui diapazon al valorilor pH-ului (4,5-6,0) acceptabil pentru sistemele biologice, a fost aplicată cu succes pentru determinarea activității antiradicale a mai multor substanțe și extracte vegetale.

S-a evidențiat că activitatea antiradicale a substanțelor cercetate este liniar dependentă de concentrația cu aproximație înaltă ( $r^2=0,9673-0,9998$ ) în diapazonul 2,5-5,8 mg/ml și 0,2-1,1 mg/ml, respectiv pentru standard (fig. 1) și substanța – test (fig. 2) S-a calculat indicele IC<sub>50</sub> – concentrația inhibitoare pentru 50% din radicalii liberi. IC<sub>50</sub> a substanței – standard este egal cu 4,30±0,14 mg/ml. În comparație cu standardul, substanța – test a manifestat activitatea antiradicale de 5,5 ori mai mare, IC<sub>50</sub> = 0,78±0,01 mg/ml (fig. 3).

Rezultatele obținute, prin valoarea lor cantitativă, demonstrează univoc activitatea antiradicale net superioară a totalului saponinic parțial purificat față de glicozida individuală (substanța – standard) asparagozida H. Pornind de la faptul că această glicozidă este cantitativ dominantă în totalul glicozidic al preparatului extractiv examinat, se pot presupune mai multe cauze ale acestui efect impunător. O cauză ar putea fi efectul sinergic al tuturor saponinelor

– furostanolice și spirostanolice. Altă cauză ar putea fi rolul substanțelor însoțitoare care formează 25-30% din preparat. Nu este de neglijat nici varianta existenței în preparat a unui alt compus, nesteroidic, cu o activitate antiradicale mult mai pronunțată decât cea a saponinelor steroidice. Trebuie de luat în calcul și faptul că printre substanțele însoțitoare sunt și flavonoizii, mulți reprezentanți ai acestora, de asemenea, fiind caracterizați ca antioxidanți. Aceste raționalmente, sugerate de rezultatele experimentale obținute, impulsionează noi cercetări experimentale privind izolarea mai multor componente chimice din preparatul studiat și stabilirea activității antiradicale a acestora.

### Concluzie

Activitatea antiradicale a preparatului extractiv saponinic sec din rizomii și din rădăcinile de *Asparagus officinalis* L, cu un conținut de 50% de glicozide furostanolice și de 25-30% de glicozide spirostanolice ale sarsapogenolului și ale analogului său furostanolic, este de peste cinci ori mai mare față de activitatea antiradicale a glicozidei individuale asparagozida H, care domină cantitativ în totalul glicozidic.

### Bibliografie

1. Betancor-Fernandez A., Peres-Galvez A., Sies H., Stahi W. Screening pharmaceutical preparations containing extracts of turmeric rhizome, artichoke leaf, devils claw root and garlic or salmon oil for antioxidant capacity. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2003; Vol. 55, N.7, p. 981-986.
2. Кинтя П. К., Бурцева С. А., Ковальчук Л. П., Машенко Н. Е., Бобейко В. А. Поиск антиоксидантов в ряду стероидных гликозидов. *Хим. фарм. ж.*; 1982, № 1, с. 95-97.
3. Горяну Г. М., Кинтя П. К. Стероидные гликозиды из *Asparagus officinalis*. *Аспарагозиды F и H. ХПС*; 1977, № 6, с. 810-813.
4. Goreanu G. Proprietatea antioxidantivă a asparagozidei H din *Asparagus officinalis* L. *Curier medical*, 2002, Nr. 1, p. 25-27.
5. Лазурьевский Г. В., Горяну Г. М., Кинтя П. К. Стероидные гликозиды из *Asparagus officinalis*. *Докл. АН СССР*; 1976, Т. 231, № 6, с. 1479-1471.
6. Sano M., Yoshida R., Degawa M., Miyase T., Yoshino K. Determination of peroxyl radical scavenging activity of flavonoids and plant extracts using an automatic potentiometric titrator. *J. Agric. Food Chem.*, 2003, Vol. 51, N. 10, p. 2912-2916.
7. Ivanova R. Evaluarea activității antiradicale *in vitro* a bioantioxidanților prin metoda potențiomtrică. *Materialele conferinței științifico-practice «Ziua medicamentului la INF. Medicamentul de la idee la farmacie»*. Chișinău, 2004, p. 76-81.

**Gheorghe Goreanu, dr., conferențiar**  
Catedra Farmacognozie și Botanică farmaceutică  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, MD-2025, str. Malina Mică, 66  
Tel.: 727414

Recepționat 06.05.2009

## Examenul stabilometric în dereglările ortostatice ale displaziilor lombosacrate la copii

N. N. Șavga, N. Gh. Șavga, O. Bordian

Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
 Catedra de Chirurgie Pediatrică, Laboratorul Infecției Chirurgicale la Copii, USMF „Nicolae Testemițanu”  
 Centrul Republican Experimental Protezare, Ortopedic și Recuperare

### Stabilometric Examination in the Ortostatic Deregulations of the Lombo-Sacral Dysplasia at Children

The deregulation of the function of ortostatic equilibrium, maintaining the locomotor apparatus, is one of the most frequent causes of the loss of work capacity and invalidization. The authors have stabilometrically examined 30 children manifesting differing lombosacral dysplasia. The pathological positions of anterior displasic affections are more difficult to address imagistically and clinically than those displasic affections which are posterior.

**Key words:** lombo-sacral dysplasia, stabilometry, children.

### Исследование нарушения ортостатизма методом стабилотрии у детей с дисплазиями пояснично-крестцового отдела позвоночника

Нарушение функции равновесия часто является причиной потери трудоспособности и инвалидности. Авторами стабилотрическим методом были обследованы 30 детей с нарушениями статики вследствие диспластического процесса в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Выявлено, что вариант нарушения ортостатики вследствие усиления поясничного лордоза является наиболее неблагоприятным.

**Ключевые слова:** дисплазия пояснично-крестцового отдела, стабилотрическое исследование, дети.

Ortostatismul reprezintă un proces activ complex de menținere a corpului în poziția verticală. În asigurarea poziției ortograde participă tot aparatul locomotor, controlat de către sistemul nervos și de organele senzoriale. În anatomia funcțională a aparatului locomotor există o afirmație a planului unic de configurare a corpului uman. Structura sistemului cap-colonă-bazin-membre pelviene este reglementată de axa direcțională (Miculici). Poziția verticală este caracterizată fiziologic, biomecanic și estetic prin termenul de ținută. Dereglarea funcției de menținere a echilibrului ortostatic al aparatului locomotor este una dintre cele mai frecvente cauze de pierdere a capacității de muncă și a invalidității. În ultimele decenii în medicină au apărut noi metode de diagnostic funcțional al dereglărilor de echilibru. O astfel de metodă este și metoda stabilometrică.

#### Material și metode

Menținerea poziției verticale a organismului este un complex de mișcări efectuate într-o unitate de timp aproape invizibile la repausul ortostatic. Corpul uman în ortostatism poate fi comparat cu un model construit din 2 segmente; trunchiul și membrele pelviene – segmentul flexibil vertical și planta – segmentul rigid orizontal. Locul unirii acestor segmente este articulația gleznei care servește drept centru de balansare a pendulului superior flexibil, deoarece sprijinul în ortostatism este efectuat pe ambele plante, centrul de mișcare a pendulului flexibil se va afla între acestea și va coincide cu centrul comun al maselor (CCM). Linia verticală care trece prin CCM se numește linie gravitațională. Forța contrară forței gravitaționale este forța reacției de sprijin a plantelor.

Micromișcările efectuate pentru a menține echilibrul ortostatic au o anumită amplitudine și frecvență. Menținerea echilibrului ortostatic este controlată de către sistemul nervos central, de inervația proprioceptivă a articulațiilor și de organele senzoriale, ca aparatul vestibulocohlear al urechii și de analizatorul vizual. Înregistrarea acestor micromișcări a fost efectuată cu ajutorul stabilometrului B-PHY *Test and Trening System on Body Balance Function*.

În cadrul Clinicii de Vertebrologie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, în perioada anilor 2008-2007, în colaborare cu Centrul Republican Experimental Protezare, Ortopedic și Recuperare, au fost examinați, stabilometric, 30 de copii cu diverse displazii lombosacrate manifestate clinic. Pentru obiectivizarea datelor stabilometrice, pacienții au fost supuși examenului neurologic pentru excluderea afecțiunilor neurale vestibulare, consultația ORL-istului. Toți pacienții au fost investigați radiologic în pozițiile clasice și funcționale, pentru confirmarea procesului displazic și a stabilității acestuia. Vârsta copiilor cuprinde 9 și 17 ani. În structura nosologică au fost înregistrate următoarele afecțiuni: displazii ale corpilor și ale discurilor intervertebrale – 8; displazii ale complexului posterior – 9; displazii mixte – 13. În funcție de poziția patologică, au fost clasate în hiperlordoze – 7 cazuri; hipolordoze – 11 cazuri; antelisteze – 6 cazuri; retrolisteze – 2; scolioze lombare – 4 cazuri. În funcție de gradul de stabilitate, toate afecțiunile au fost clasificate în stabile și în instabile. Manifestările clinice menționate de pacienți au fost: durerea în regiunea lombară, cu sau fără iradiere în membrele pelviene; oboseala precoce la efort, paresrezii în membre;



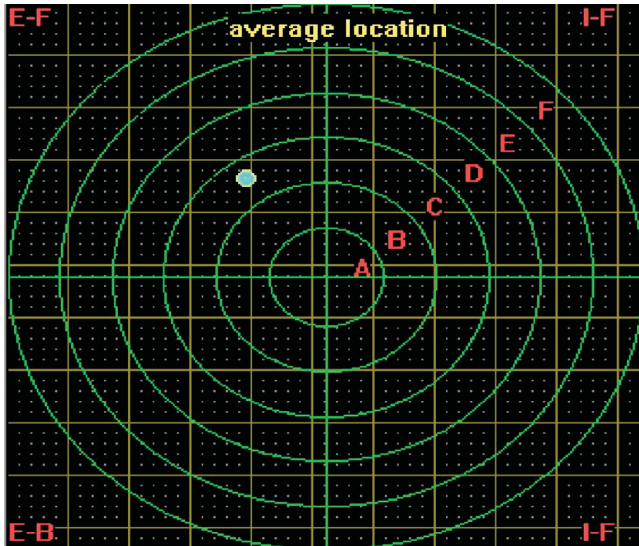


Fig. 1. CCM amplasat în 4 cadrane și în 6 zone radiale (A B C D E F).

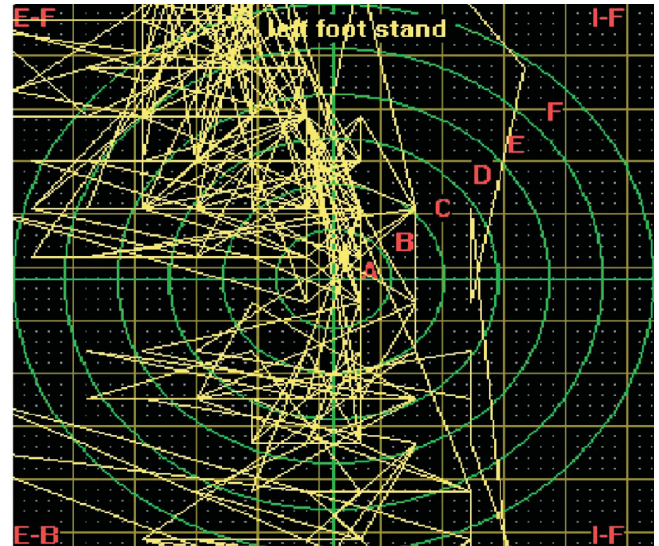


Fig. 2. Amplitudinea mișcărilor pe fiecare plantă în parte, repartizată în 4 cadrane (anterior, posterior, intern, extern).

dureri la palpare-percusie în regiunea lombară; *defensio musculorum* lombară uni-sau bilaterală; atitudinea scoliotică antalgică; limitarea mișcărilor în regiunea lombară. În cadrul stabilometriei au fost examinați următorii parametri: în ortostatism – CCM amplasat în 4 cadrane și 6 în zone radiale (A B C D E F) (fig. 1); amplitudinea mișcărilor pe fiecare plantă în parte, repartizată în 4 cadrane (anterior, posterior, intern, extern) (fig. 2); amplitudinea mișcării CCM (fig. 2); frecvența micromișcărilor a fiecărei plante în parte și a centului de presiune; în poziția șezândă – amplitudinea micromișcărilor repartizată în 4 cadrane, frecvența micromișcărilor în diapazonul de 0,02 – 10 mHz (fig. 4). Pentru excluderea afecțiunilor vestibulare, examinările au fost efectuate cu ochii deschiși și cu ochii închiși.

**Rezultatele examinării stabilometrice a pacienților cu displazii lombosacrate**

Conform rezultatelor obținute se observă că, în cazul displaziilor cu poziție hiperlordozică, CCM este deplasat anterior de centrul maleolar, deviat spre stânga sau spre dreapta în funcție de partea afectată (tab. 1). Amplitudinea mișcărilor efectuate de fiecare plantă în parte arată deplasarea micromișcărilor pe antepicioar și indică stabilitatea procesului displazic. În cazul antelistezelor CCM, de asemenea, este deplasat anterior, dar cu valori mai mari. Amplitudinea micromișcărilor în acest caz prezintă un exponențial major, ceea ce denotă un efort sporit pentru menținerea echilibrului. Frecvența micromișcărilor, atât în cazurile de hiperlordoză, cât și în cazurile de antelisteză,

Excur sion	Both feet	Left foot	Right foot
	44%left	52%interior	54%interior
Swing	L-R Max	10.2	Exponential 2.4
	L-F-B Max	5.4	Exponential 2.1
L:Left	R-F-B Max	4.4	Exponential 1.4
R:Right	L-I-E Max	1.6	Exponential 0.5
F:Forward	R-I-E Max	1.9	Exponential 0.4
B:Backward			
I-Interior			
E-Exterior			
Track length	88.5 cm.		
Rectangle area	3.46		
Circumference area	1.50 sq.cm.		
Track length in unit area	59.0 cm.		

Fig. 3. Amplitudinea mișcării CCM.

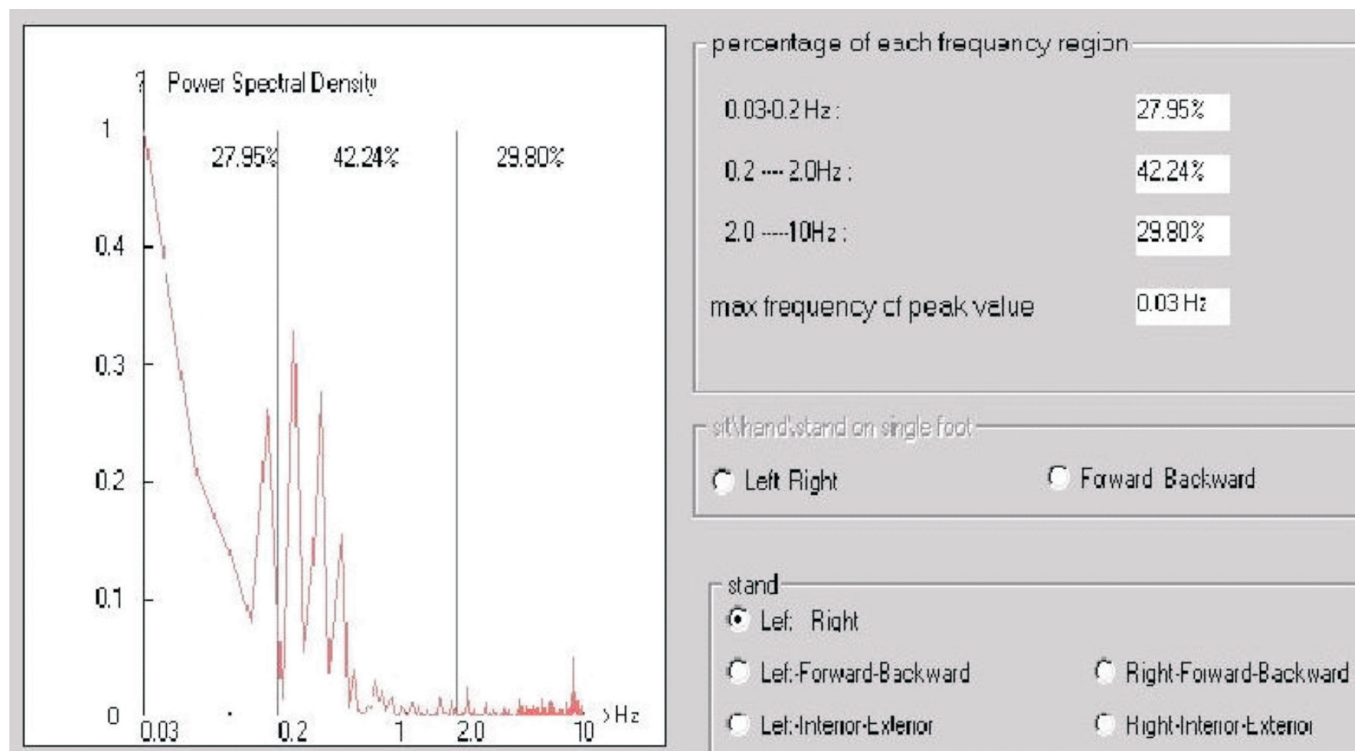


Fig. 4. În poziția șezândă – amplitudinea micromișcărilor, repartizată în 4 cadrane, frecvența micromișcărilor în diapazonul de 0,02–10 mHz.

are valori aproximativ aceleași. În poziția șezândă a pacientului se observă o deplasare a centrului de sprijin spre posterior, în cazurile de hiperlordoză și persistența valorilor nemodificate ale centrului de sprijin în listeză. Frecvența micromișcărilor în poziția șezândă denotă valori mai reduse în hiperlordoze, pe când în antelisteze se mențin la valorile sporite, ceea ce confirmă faptul suprasolicitării musculare lombare și se manifestă clinic cu dureri la șederi îndelungate.

La pacienții examinați cu hipolordoza, tabloul imagistic este contrar celor expuse anterior. În hipolordoze, CCM este amplasat sau în limitele zonelor A sau B, cu tendință spre cadranele 3 și 4, ceea ce indică deplasarea axei direcționale a corpului spre posterior. Pe amplitudinea micromișcărilor ale fiecărei plante în parte se observă deplasarea vectorilor direcționali spre retropicior cu prevalarea sprijinului pe partea externă a plantei. Frecvența micromișcărilor corpului indică

Tabelul 1

Rezultatele examinării stabilometrice a pacienților cu displazii lombosacrate

Tipul diformității	CCM(c1-4), zona ABCDEF	Amplitudinea CCM A/P, % I/E, % exponențial		Frecvența micromișcărilor (0,02-10 mHz)	Poziția șezândă (c1-4, % zona ABCDEF)	Amplitudinea micromișcărilor (0,02-10 mHz)
		Dreapta	Stânga			
Hiperlordoză	C1,2-7p AB-2 CD-5 EF-0	A/P-87/13 I/E-56/44 36	A/P-83/17 I/E-53/47 32	0,6-2,3	C1,2-7p AB-4 CD-3 EF-0	0,8-2,4
Hipolordoza	C3,4-11p AB-7 CD-4 EF-0	A/P-42/68 I/E-48/52 28	A/P-38/62 I/E-45/55 26	0,8-3,2	C3,4-11p AB-8 CD-3 EF-0	1,0-2,8
Antelisteza	C1,2-6p AB-3 CD-3 EF-0	A/P-85/15 I/E-51/49 38	A/P-82/18 I/E-53/47 36	0,5-2,0	C1,2-6p AB-4 CD-2 EF-0	0,4-2,2
Retrolisteza	C3,4-2p AB-0 CD-2 EF-0	A/P-35/65 I/E-46/54 26	A/P-32/68 I/E-43/57 25	0,8-2,8	C3,4-2p AB-1 CD-1 EF-0	1,2-3,2
Scolioza	C1,2-4p AB-0 CD-1 EF-3	A/P-31/69 I/E-38/62 39	A/P-65/45 I/E-58/42 37	2,6-4,2	C1,2-4p AB-0 CD-1 EF-3	2,8-4,0

valori medii, ceea ce relevă despre o activitate musculară nesemnificativă. În poziția șezândă punctul de sprijin este deplasat spre anterior, iar micromișcărilor trunchiului sunt de o amplitudine mărită în cadranele 1-2 sau 3-4 în funcție de partea afectată, spre deosebire de poziția de ortostatism, în care amplitudinea micromișcărilor este mai mare pe partea opusă celei afectate. În retrolisteze, schimbări considerabile ale valorilor testelor comparativ cu hipolordoza nu au fost depistate.

Pacienții examinați cu scolioze au avut valori imagistice deosebite. La acești pacienți amplasarea centrului comun al maselor este deplasat spre zonele-limită E, F în cadranele unilaterale curburii scoliote. Amplitudinea mișcărilor pe planta de sprijin maxim este amplasată pe partea anterioară și externă în timp ce planta „simulantă” efectuează mișcări limitate pe partea lateroexternă a retropiciorului. Frecvența micromișcărilor este la cifre înalte demonstrând o activitate musculară sporită. În poziția șezândă centrul de sprijin este deplasat spre partea curburii scoliote în cadranele 3-4. Amplitudinea micromișcărilor rămâne a fi la valori sporite.

La 3 pacienți cu poziție hiperlordozică, care fac dans sportiv sau sport, amplasarea CCM este la valoarea 0, iar amplitudinea mișcărilor – 2,4, pe când frecvența micromișcărilor se menține la valori ridicate.

### Concluzii

1. Amplitudinea micromișcărilor în diformitățile hiperlordozice și antilisteze prezintă un exponențial major care denotă un efort sporit pentru menținerea echilibrului, fapt care confirmă suprasolicitarea musculară lombară și se manifestă clinic prin dureri la șederi îndelungate.

2. În afecțiunile scoliote, menținerea echilibrului este dificilă din cauza deplasării CCM cauzată de formarea curburilor și necesită un efort muscular major, cu tendințe spre compensarea axei gravitaționale.

3. Afecțiunile displazice, cu poziționare patologică anterioară, imagistic și clinic, sunt mai dificile ca displaziile cu poziționări posterioare.

### Bibliografie

1. Скворцов Д. В. Теоретические и практические аспекты современной постурологии. Матер. международного симпозиума “Клиническая постурология, поза и прикус”. СПб., 2004, с. 30-31.
2. Современные технологии восстановительной медицины. Под ред. Труханова А. И. М.: Медика, 2004, 280 с.
3. Palano D., Molinari G., Cappelletto M. et al. The role of stabilometry in assessing the correlations between cran-iomandibular disorders and equilibrium disorders. Bull. Group Int., Rech. Sci. Stomatol. Odontol., 1994, v. 37, N. 1-2, p. 23-26.
4. Redfern M. S., Jennings J. R., Furman J. M. The influence of attention of postural control during stance. Gait & Posture, 1999, v. 9, N. 1. p. S II.
5. Winter D. A. A.B.C. (Anatomy, Biomechanics and Control) of Balance during Standing and Walking. Waterloo: Waterloo Biomechanics, 1995, 56 p.

**Nicolae Șavga, dr., colaborator științific superior**  
*Catedra Chirurgie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”*  
*Laboratorul Infecției Chirurgicale la Copii*  
*Chișinău, str. Burebista, 93*  
*Tel.: 559653*  
*E-mail: niknik20086@rambler.ru*

**Recepționat 4.06.2009**

JUBILEE



Gheorghe  
 Mușet

Se împlinesc 70 de ani din ziua nașterii și 45 de ani ai activității medicale, științifice și pedagogice a profesorului universitar, doctor habilitat în medicină, șef catedră Dermatovenerologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, specialist principal dermatovenerolog al Ministerului Sănătății Republicii Moldova, membru al Academiei Europene de Știință, Arte și Litere (Paris, Franța), Gheorghe Mușet.

Născut în Sângerei Vechi, chiar în pragul celui de-al II război mondial, într-o familie de țărani, a avut o copilărie așa cum au avut-o toți în acea perioadă de război. Chiar dacă a suportat foamea, colectivizarea, a avut norocul să fie îndrumat de părinți să-și făurească o soartă proprie însoțită de visuri cele mai îndrăznețe, căci fără a visa, fără a tinde la ceva mareț nu ai stimul de a munci și de a înfăptui cele programate.

Absolvind școala medie din satul natal, a pornit cu dârzenie și cu perseverență cea mai prestigioasă instituție de pe acele timpuri – Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, pe care l-a absolvit cu mențiune în 1963.

Apoi s-a întors pe meleagurile natale să-și facă datoria față de pământeni săi, să-i ajute în momentele grele aplicându-și cunoștințele acumulate. Ulterior, s-a consacrat 23 de ani activității cele mai dificile și mai prestigioase – medicina primară de la sat, și aici și-a călît profesionalismul și dragostea față de oameni, receptia și sensibilitatea față de suferințele lor.

Odată cu reformele în medicina Basarabiei, inițiate de ilustrul medic, savant și administrator Nicolae Testemițanu, domnul Gheorghe Mușet nu a putut să stea de-o parte și a luat

hotărârea de a pune umărul și pe tărâmul științei și al pedagogiei (de ceea ce avea nevoie mai mult poporul nostru).

Face parte din cel de-al doilea val masiv de mobilizare a savanților autohtoni, muncind zi la zi, ba chiar și nopțile, pas cu pas, concomitent cu activitatea pedagogică, având calitatea de „muncitor inepuizabil” – acumulează material pentru teza de doctor în medicină, pe care o susține cu mult succes în 1970, eu fiind martorul acelei clipe astrale.

A contribuit la educarea mai multor generații de studenți, care își amintesc cu căldură de atitudinea pe care o avea față de discipolii săi, nemaivorbind de miile de pacienți tratați și vindecați în toți acești ani.

Este un specialist de cea mai mare competență în dermatovenerologie și noi, colectivul catedrei Dermatovenerologie, suntem recunoscători pentru cele ce am învățat de la D-lui și avem speranța că încă multe urmează să învățăm.

A avut curajul să abordeze o problemă în dermatologie, pe care puțini îndrăznise s-o trateze – *Psoriasisul*, studiu care a finalizat cu teza de doctor habilitat și cu o monografie de neprețuit *Psoriasisul*, de o utilitate enormă pentru noi și noi generații de dermatologi.

Muncind asiduu, a educat și educă savanți în specialitate, a fost conducător științific la 5 teze de doctor și, în prezent, mai sunt pe cale de finalizare alte 5, inclusiv o teză de doctor habilitat.

Are peste 340 de publicații științifice, inclusiv compendiul *Managementul oncodermatologic în depistarea precoce a tumorilor cutanate*.

Meritele lui Gheorghe Mușet sunt înalt apreciate de stat: distincția de *Veteran al muncii*, 1982, și *Om Emerit*, 1996.

Îi dorim profesorului Gheorghe Mușet multă sănătate, fericire, căci fericirea exclude bătrânețea, și mult, mult succes în activitatea sa de creație.

**Leonid Gugulan, dr., conferențiar**  
 Catedra Dermatovenerologie  
 USMF „Nicolae Testemițanu”





Colectivul universității celebrează în acest an un dotat pedagog, ilustru cercetător, un om de inimă cu care colegii, în special igieniștii, au împărțit ani de muncă grea. Acesta este Gheorghe Ostrofeț, dr. h., profesor universitar, șef catedră Igienă Generală a USMF „Nicolae Testemițanu”, care împlinește o frumoasă și o respectabilă vârstă.

Șapte cercuri pline ale vieții, șapte trepte spre împlinire și desăvârșire. Nici nu-ți poți imagina că acești ani cu multiple probleme, unele dintre care în aparență irezolvabile, obiective captivante etc. au trecut toate ca un fâlfâit de aripi și iată, până la urmă, s-au adunat în această picătură solemnă de timp, clipă de fericire care face bilanțul unei perioade din viața savantului Gh. Ostrofeț. Medicii cunosc bine acest lucru, în special, cei care s-au aflat dintotdeauna pe un teren complicat al existenței.

Gh. Ostrofeț a avut noroc mult că s-a născut în 1938, pe 5 iunie, în nordul Moldovei, Edineț, satul Bădragii Noi, într-o familie de gospodari. Nordul, după cum se știe, n-a dus niciodată lipsă de persoane talentate. Scopul major al părinților a fost să-i dea feciorului posibilitatea să facă carte. Pe lângă carte, i-au mai dat și un caracter puternic, voință neștrămutată de muncă și perseverență.

Îndată după absolvirea școlii de șapte ani din satul de baștină, tânărul Gh. Ostrofeț a luat decizia să se consacre medicinii. El începe a-și făuri un drum în universul medical la școala de felceri și moașe din or. Bălți. Cu bagajul de cunoștințe și de principii obținute la această școală, tânărul specialist Gh. Ostrofeț s-a pomenit într-o bună zi în calitate de angajat al Centrului de medicină preventivă din Edineț.

Șapte ani de muncă în această instituție l-au făcut să pătrundă în esența medicinei profilactice. Aici a luat decizia de a urma facultatea Igienă și Sanitarie a Institutului de Medicină din Chișinău, pe care o absolvă cu succes în 1969. După absolvirea facultății, Gheorghe Ostrofeț urcă primele trepte ale Olimpului sub egida șefului catedră Igienă Generală, Iacov Reznic. În 1976 reușește cu mult succes să-și susțină teza de doctor în medicină la tema: *Evaluarea igienică complexă a condițiilor de muncă în tutunărit*. Activitatea științifică a doctorului în medicină Gheorghe Ostrofeț a continuat. D-lui a urcat o nouă treaptă în domeniu, și anume, în anul 2000, sub conducerea profesorului universitar Henrieta Rudi susține teza de doctor habilitat în medicină, studiu în care au fost elaborate principiile fiziologigienice ale regimurilor de muncă la calculator.

Cercetările efectuate cu vehemență au demonstrat profunzimea cunoștințelor acumulate, spiritul enciclopedic și dorința arzătoare de a efectua noi studii științifice. Profesorul Gheorghe Ostrofeț este autor și coautor a circa 240 de lucrări, inclusiv și monografii, dintre care de un succes remarcabil s-au bucurat cercetările în domeniul igienei muncii operatorilor la calculatoare.

Tot ce a acumulat și tot ce a creat pe parcursul anilor Domnia Sa transmite tinerei generații. Pentru ei a scris manualele *Igiena, Curs de igienă, Igiena generală, Igiena farmaciilor, Igiena militară, Curs de igienă, aprecierea calitativă și cantitativă a alimentației*. Pentru ei se dăruiește fără rezerve zi de zi la prelegeri, lucrări practice, lor le creează o lume nouă, o lume a înțelepciunilor.

Astăzi în republică nu există instituție medico-sanitară în care să nu activeze discipoli ai lui Gh. Ostrofeț, toți până la unul sunt sensibili la problemele de sănătate a populației.

Așadar, la USMF „Nicolae Testemițanu” Gheorghe Ostrofeț a promovat o activitate multilaterală, urmând o carieră în continuă ascensiune, urcând treaptă cu treaptă: asistent, lector superior, doctor în medicină, conferențiar, doctor habilitat, șef catedră.

În prezent activitatea sa social-utilă include un spectru larg: membru al Senatului universitar, președinte al Comisiei de experți a Consiliului Național pentru acreditare și atestare, președinte al Comisiei universitare de concurs, președinte al Comisiei metodice la disciplinele igienice ale USMF, membru al Comisiei științifico-metodice de profil de pe lângă Ministerul Sănătății al RM, președinte al Comisiei de atestare a medicilor igieniști, membru al Consiliilor de redacție ale revistelor *Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină, Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*.

Și astăzi profesorul Gheorghe Ostrofeț perseverează căutând perfecțiunea. Pe parcursul întregii sale activități științifice și pedagogice, dl Gheorghe Ostrofeț a dat dovadă nu numai de profesionalism, dar și de un talent multispectual. A pășit întotdeauna pe drumul realizărilor, fiind mereu tentat de noile descoperiri, cercetări. În fața discipolilor săi a reușit să-și creioneze imaginea unui profesor iscusit și competent. Multe generații de rezidenți, medici l-au cunoscut ca un deosebit exemplu de pasiune în muncă. E o viață în ascensiune, aida unui zbor spre înălțimi.

Fiind o fire înzestrată și activă, nu ezită niciodată a-și călăuzi colegii, discipolii, cucerind respectul și justa apreciere a acestora.

Colaboratorii catedrei Igienă Generală se închină în fața generozității profesorului Gheorghe Ostrofeț, dăruirii de sine și puterii de voință a Dumnealui de a educa noi generații, de a forma adevărate personalități care îi acordă toată stima, căldura sufletească și dragostea, dorindu-i și în continuare inspirație, tinerețe eternă și elan creativ.

**Ludmila Groza, dr., conferențiar, șef studii**  
Catedra Igienă Generală  
USMF „Nicolae Testemițanu”

## RECENZII

### **Sincopa. Diagnosticare și tratament**

Editura „Universul”, Chișinău, 2009, 304 p.

**Autor: Aurel Grosu**, dr. h., profesor, șef clinică Urgențe cardiace și Tulburări de Ritm  
Director adjunct, Institutul de Cardiologie, Chișinău

Apariția de sub tipar a acestei monografii a dlui profesor universitar, doctor habilitat, Aurel Grosu reprezintă un eveniment important în viața medicală și științifică din Republica Moldova, cu atât mai mult că a coincis cu celebrarea jubileului de 60 ani ai autorului. Cu acest prilej îi adresăm încă o dată felicitări și urări de noi succese, noi realizări științifice în domeniul cardiologiei naționale. Tematica legată de studierea sindromului de sincopă în cadrul diferitelor maladii, îl preocupă pe autor de peste 20 de ani, de când a început să publice lucrări științifice, inclusiv și o monografie în acest domeniu. În această perioadă de timp dl profesor A. Grosu a acumulat o mare experiență clinică și științifică vizavi de diagnosticarea și tratamentul sincopelor, a contribuit direct la implementarea în practică a unor metode moderne de examinare a pacienților respectivi, cum ar fi testul cu înclinare (*testul-tilt*), stimularea atrială transesofagiană, monitorizarea ECG Holter și altele.

Această ultima monografie nu este o simplă reeditare a publicațiilor precedente, ci o expunere modernă, bine sistematizată, a celor mai noi date despre etiopatogenia, patofiziologia sincopelor de diferită genă, a metodelor de explorare și de tratament de ultimă oră, în asociere cu bogata experiență personală a autorului.

Monografia prezintă conține mai multe compartimente, care ar putea fi repartizate în câteva categorii: prima parte include compartimentele de ordin general: terminologia și clasificarea sincopelor, epidemiologia, patofiziologia diferitelor forme ale acestui sindrom de origine cardiacă, forma neurocardiogenă și altele. În continuare sunt bine expuse metodele de diagnosticare, începând de la cele clinice, ECG, ecocardiografie și terminând cu metodele cele mai moderne, inclusiv studiul electrofiziologic, diferite tehnici de monitorizare a ECG (inclusiv metoda invazivă, de durată). O atenție deosebită este atribuită testului cu înclinare (*testul-tilt*), care reprezintă o metodă informativă de diagnosticare a sincopelor de origine ortostatică, reflexă. În lucrare este expus, de asemenea, algoritmul de evaluare diagnostică a pacienților, cu pierdere tranzitorie de conștiență (conform ghidului

ESC-2004) și indicațiile de spitalizare a bolnavilor respectivi. Astfel, toate aceste materiale informative vor fi de bun augur tuturor medicilor de diferit profil, care intră în contact cu această categorie de pacienți.

În continuare, monografia vizată cuprinde expunerea laconică, dar bine sistematizată a sincopelor cauzate de unele bolile cardiovasculare, inclusiv cele cu obstacol mecanic (stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, stenoza

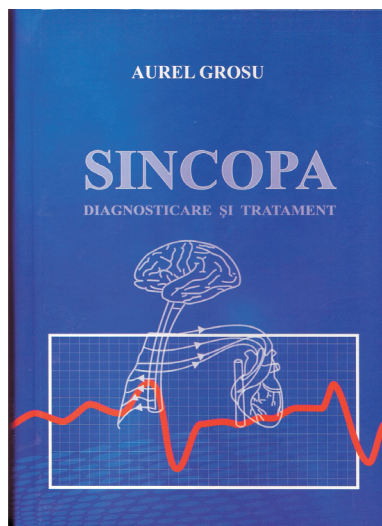
arterei pulmonare și altele); de asemenea, tulburările de ritm și de conducere, atât bradiaritmii (disfuncția nodului sinuzal, blocurile atrioventriculare), cât și tahiaritmii (supraventriculare și ventriculare). Concomitent cu metodele de diagnosticare sunt bine reflectate de către autor și metodele moderne de tratament, medicamentos, și îndeosebi diferite tehnici de tratament electric prin dispozitive implantabile și externe, însoțite de recomandările respective pentru diferite grupuri de pacienți.

Următoarele compartimente ale monografiei sunt dedicate sincopelor mediate neural, care necesită implicarea specialistului neurolog, pentru stabilirea diagnosticului și a tratamentului adecvat. La aceste capitole este bine venită conlucrarea între autorii cardiologi și neurologi, ceea ce

ar asigura o expunere complexă a problemei în cauză. Prezintă un mare interes, de asemenea, compartimentele, care se referă la anumite categorii de pacienți cu stări sincopale: sincopa la persoanele de vârstă înaintată, sincopa la sportivi.

Astfel, monografia dlui profesor A. Grosu *Sincopa: diagnosticare și tratament* este o lucrare deosebit de valoroasă pentru medicina practică. Prezenta lucrare va servi drept ghid clinic pentru diferiți specialiști interniști, cardiologi, neurologi *et al.* în evaluarea pacienților cu stări sincopale de genă diversă. În aceeași măsură această, monografie va fi cu siguranță folosită și în scopuri didactice pentru studenți, rezidenți, tineri specialiști.

**Alexandru Izvoorean**, dr., profesor consultant  
Catedra Medicină Internă nr. 1  
USMF „Nicolae Testemițanu”





## Станислав Михайлович Полухов

От нас ушел человек доброй души, который всю жизнь посвятил медицине и подготовке медицинских кадров, в частности анестезиологов-реаниматологов.

Станислав Михайлович Полухов родился 21 января 1933 года в г. Волгоград. Отец и мать, знаменитые профессора-медики, Полухов Михаил Африканович и Полухова Евгения Алексеевна, долгие годы, преподавали в нашем университете. После войны, в связи с открытием в 1945 году Кишиневского медицинского института, они переехали в Кишинев в качестве преподавателей мединститута. Станислав переезжает вместе с родителями в Кишинев, где в 1950 году заканчивает среднюю школу № 1 и в этом же году поступает в Кишиневский медицинский институт на лечебный факультет, который успешно заканчивает в 1956 году.

По окончании института, с сентября 1956 по сентябрь 1958 года, работал по направлению, ординатором в участковой больнице с. Малаешты Тираспольского р-на. С 1958 по 1959 год проходит клиническую ординатуру на кафедре госпитальной хирургии Кишиневского мединститута.

С 1959 по 1966 год работает ординатором, а затем заведующим анестезиологическим отделением Республиканской клинической больницы.

В 1966 г., после защиты кандидатской диссертации, был принят на преподавательскую работу во Владивостокский медицинский институт, где работал по 1975 год, сначала в качестве ассистента кафедры общей хирургии и анестезиологии, а с января 1968 г. по сентябрь 1973 г. доцентом той же кафедры по курсу анестезиологии. В это же время, в 1972 г., защитил докторскую диссертацию. С сентября 1973 по сентябрь 1974 года заведовал курсом анестезиологии и реаниматологии, а с сентября 1974 по 1975 г. был заведующим кафедрой анестезиологии и реаниматологии Владивостокского медицинского института.

В 1975 г. Станислав Михайлович возвращается в Кишинев, где становится заведующим вновь открытой кафедры анестезиологии и реаниматологии, которой он успешно руководит до 1993 года.

Одновременно, с 1978 по 1979 г., занимает должность проректора Кишиневского медицинского института по лечебной части, а с 1979 по 1981 год – должность проректора по научной работе.

С 1993 по 1995 год является зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета Тираспольского университета, а с 1995 по 2002 г. – зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии медицинского факультета Международного университета Молдовы.

С 2002 г. по 2006 г. является профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии Государственного университета медицины и фармации им. Н. А. Тестемицану, а с 2006 г. до последних дней жизни работал профессором-консультантом на той же кафедре.

Необходимо отметить тот факт, что Станислав Михайлович всю свою профессиональную деятельность посвятил искусству «быть анестезиологом», приобщая к этому своих учеников. Его школу прошли многие десятки врачей анестезиологов. Он сделал очень много для развития анестезиологии и реаниматологии. Под его руководством защищено 9 кандидатских диссертаций, написано и опубликовано более 150 научных трудов, в том числе 3 монографии. До последних дней, работая уже в качестве профессора-консультанта, не оставил практическую работу у операционного стола. Основное кредо профессора С. М. Полухова – только анестезиолог, обладающий необходимыми знаниями и соответствующим опытом, способен подобрать медикаментозные средства, которые обеспечивают так называемую сбалансированную общую анестезию. Он всегда был убежден в том, что анестезиология – это искусство.

С уходом в небытие профессора Станислава Михайловича Полухова наш университет, медицинское общество понесли тяжелую и невозполнимую утрату.

Ушел от нас один из лучших представителей медицинской школы, неординарная личность, который был наставником для многих поколений студентов, резидентов и специалистов - анестезиологов.

Нам остается только выполнить наш гражданский долг, сохранить добрую память о нем и продолжить те начинания, в укреплении и развитии которых внес свою долю профессор Станислав Михайлович Полухов.

*Пусть земля ему будет пухом!*

*Dumnezeu să-l odihnească în pace!*

**Ion Ababii, dr.h., profesor, academician**  
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



#### GHID PENTRU AUTORI

\* **Articolele vor fi prezentate în formatul** A4, Times New Roman 14, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginele 2 cm.

\* **Articolele se publică în limba** prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

**1. Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția.

**2. Rezumatele** vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

**3. Textul articolelor** clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții și concluzii. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

**Atriclele de sinteză** nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

**4. Tabelele și figurile** să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

**5. Bibliografia** în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

\* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

\* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

\* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 14 Times New Roman, в Microsoft Word.

\* **Статьи публикуются** на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

**1. Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит.

**2. Резюме** печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

**3. Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

**Обзорные статьи** не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

**4. Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

**5. Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

\* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

\* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

#### GUIDE FOR AUTHORS

\* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1,5-spaced throughout, with 2,0 margins, printing-type 14 Times New Roman, in Microsoft Word.

\* **Articles** are published on the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

**1. The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated.

**2. The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

**3. The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions.

**Review articles** must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

**4. Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

**5. References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

\* **Submit three copies of article and electronic drive.**

\* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

Bd. Ștefan cel Mare, 192  
MD-2004, Chișinău,  
Republica Moldova  
Telefon: (+37322) 222715  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md

Пр. Стефана Великого, 192,  
MD-2004 Кишинёв,  
Республика Молдова  
Телефон: (+37322) 222715  
Факс: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md

192, Bd. Stefan cel Mare  
Chisinau, MD-2004,  
Republic of Moldova, Europe  
Telephone: (+37322) 222715  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md