



## 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. Zaporozjan</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 Pirvu</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 и корреспонденция.

## 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 Testemițanu 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

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

<b>I. Pogonea, V. Ghicavii, V. Dumbrava, I. Butorov</b> .....	3
<i>Imupurin</i> -ul în evoluția afecțiunilor hepatice toxice experimentale și a hepatitelor de etiologie virală <i>Imupurin</i> in the Evolution of Toxic Induced Liver Injury and Viral Hepatitis	
<b>L. David</b> .....	7
Eficiența hepatoprotectorilor în tratamentul steatohepatitelor Efficiency of Hepatoprotectors in the Treatment of Steatohepatitis	
<b>O. Zănoagă</b> .....	12
Evaluarea hemostazei postextracționale dentare la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis Evaluation of Hemostasis after Tooth Extraction in Patients with Uncompromised Hemostatic System	
<b>D. Sîrbu</b> .....	14
Eficacitatea osteosintezei mandibulei prin acces endooral Successful Use of the Endooral Approach in Mandible Osteosynthesis	
<b>I. Butorov, S. Butorov, N. Bodrug, A. Cojocaru</b> .....	18
Influența tratamentului de durată cu <i>Prestarium</i> asupra funcției sistolice și celei diastolice ale ventriculului drept, la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică complicată cu cord pulmonar cronic Treatment with <i>Prestarium</i> in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Pulmonary Heart	
<b>V. Pascari</b> .....	23
Evaluarea intraspitalicească și unele acțiuni terapeutice urgente la pacienții cu fracturi multiple de locomotor Interhospital Evaluation of Urgent Therapeutic Actions with Multiple Fractures	

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

<b>I. Cojocaru, N. Ciobanu, V. Bairac, S. Sidorencu</b> .....	30
Modern Diagnostics of Pulmonary Arterial Hypertension Diagnosticul modern al hipertensiunii pulmonare arteriale	
<b>S. Butorov, V. Gonciar, I. Țibîrnă, A. Cojocaru, C. Scutari</b> .....	34
Terapia antiinflamatoare la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică Anti-Inflammatory Therapy in the Treatment of Patients with Obstructive Pulmonary Disease	
<b>A. Казаку, М. Рогожинару, Е. Фегю, И. Булат</b> .....	39
Эффективность и переносимость фторафура в сочетании с цисплатином в лечении поздней стадии рака толстой кишки An Study of the Efficacy and of the Tolerance of <i>Ftorafur</i> in Combination with <i>Cysplatin</i> for First Stage Treatment of Late Phase of Colon Cancer	
<b>Gh. Goreanu</b> .....	42
Studiul farmacognostic al unor specii saponifere din familiile <i>Asparagaceae</i> și <i>Liliaceae</i> Pharmacological Study of Some Species of Saponins from the Family of <i>Asparagaceae</i> and <i>Liliaceae</i>	
<b>N. N. Șavga</b> .....	50
Epidemiologia afecțiunilor lombosacrate ale coloanei vertebrale la copii în Republica Moldova The Epidemiologic of the Dysplastic Affections of the Lombo-Sacral Region of the Vertebral Column Children in Republic of Moldova	
<b>N. N. Șavga, N. Gh. Șavga, M. I. Carpinschii</b> .....	52
Cercetarea stărilor de tensiune-deformare a segmentului inferior al coloanei vertebrale The Study of the Tense-Deformed State of the Inferior/Lower Region of the Vertebral Column	
<b>I. Pislaru, A. Garnet, E. Capitonova, E. Cîrnici</b> .....	57
Leptospiroza – aspecte clinico-epidmiologice moderne Leptospirosis - Contemporary Clinico-Epidemiologic Characteristic	

### LEXICONUL MEDICAL • МЕДИЦИНСКАЯ ЛЕКСИКА • MEDICAL VOCABULARY

<b>E. Mincu</b> .....	63
Lexicon de controverse în limbajul medical A Lexicon of Medical Language	

### RECENZII • РЕЦЕНЗИИ • BOOK REVIEW

<b>V. Gudumac</b> .....	65
DISLIPIDEMIILE: ghid de practică medicală. Autor: <b>Victor Botnaru</b>	
<b>B. Topor</b> .....	66
Mic dicționar de elemente terminologice. Ghid terminologic. Autoare: <b>Eugenia Mincu, Larisa Lupu</b>	

### IN MEMORIAM

<b>Vasile Melnic</b> .....	67
----------------------------	----

<b>GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ • GUIDE FOR AUTHORS</b> .....	68
--	----

# Șanse pentru medici în Germania



# Шансы для врачей в Германии

## Pentru angajare în spitalele germane căutăm:

- Absolvenți ai facultății de medicină și tineri medici, cu sau fără experiență profesională, ce doresc să urmeze o specialitate într-o anumită disciplină,
- Medici ce au deja o specialitate și doresc să obțină o calificare suplimentară.

**Cerințe generale:** facultatea de medicină terminată și cunoștințe bune de limba germană. Noi vă acordăm tot sprijinul în rezolvarea formalităților de angajare și la căutarea unei locuințe. Serviciile noastre sânt gratuite pentru dumneavoastră.

Vă rugăm să ne trimiteți, pentru început, un CV în limba germană sau limba engleză prin E-mail.

## Наша компания ищет врачей для работы в немецких клиниках:

- Выпускников - медиков и молодых врачей, желающих получить специализацию в различных направлениях.
- Врачей - специалистов, заинтересованных в получении дополнительной квалификации.

**Основными условиями** для трудоустройства являются законченное медицинское образование и хорошее знание немецкого языка. Компания также оказывает поддержку при улаживании формальностей и поиске квартиры. Наши услуги бесплатны.

Пожалуйста, отправьте на наш электронный адрес короткое резюме на немецком или английском языке.

## PERMEDEX® CONSULTING GMBH

Clara-Zetkin-Str. 14 ♦ D-07545 Gera

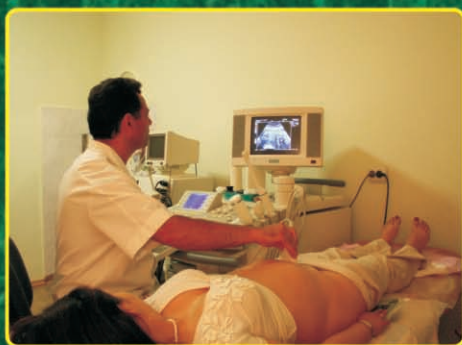
Fon: +49 365 773 008-0 ♦ Fax: +49 365 773 008-29

E-mail: personal@permedex.com ♦ Web: www.permedex.com/



## CENTRU MEDICAL diagnostic–curativ și de recuperare

Certificat de Acreditare 0355 din 01.02.2007  
Licența A MMII 028366 din 01.02.2007



- ✓ Laborator: hemograma, biochimie, imunologie.
- ✓ Ultrasonografie cu dopplerografie și echocardiografia fătului.
- ✓ Endoscopie (fibrogastroscoapie, fibrocolonoscopie). "Olympus".
- ✓ Consultații și tratament specializat: endocrinologie, reumatologie, otorinolaringologie, cardiologie, neurologie, ginecologie.
- ✓ Videocolposcopie. Ambulator - tratamentul eroziunilor colului uterin cu plasmă - argon, utilaj german (Söring).
- ✓ Fizioterapie.

## EXCLUSIV recuperare balneologică



A MALADIILOR APARATULUI LOCOMOTOR, SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ȘI PERIFERIC, CARDIOVASCULAR, ÎN DERMATOLOGIE ȘI GINECOLOGIE

- ✓ Băi cu apă minerală sulfurată din sondele sanatoriului "Nufărul Alb" Cahul, (pentru persoanele care nu au posibilitate a se deplasa la sanatoriul din Cahul).
- ✓ Saună curativă (single) cu aplicări de fitobalsamuri.
- ✓ Terapie manuală-osteopatie, kinetoterapie. Masaj curativ.



mun. Chișinău, sectorul Botanica, str. Cuza-Vodă, 23  
Tel.: 565575, fax 765970. E-mail: dr\_pitel@yahoo.com  
Maxi-taxi nr. 103, 104, 119, 160, 175, 184, 189. Autobus nr. 5. Troleibus nr. 4

### Grafic de lucru:

LUNI – VINERI 8<sup>00</sup> - 20<sup>00</sup>  
SĂMBĂTĂ 8<sup>00</sup> - 14<sup>00</sup>

## Imupurin-ul în evoluția afecțiunilor hepatice toxice experimentale și a hepatitelor de etiologie virală

I. Pogonea, V. Ghicavii, V. Dumbrava, I. Butorov

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică  
USMF „Nicolae Testemițanu”

### Imupurin in the Evolution of Toxic Induced Liver Injury and Viral Hepatitis

The entomologic remedy has manifested the hepatoprotective properties in the pretreatment and treatment of the toxic and viral hepatic disorders. Experimentally, imupurin contributes to the diminishing of cytolytic syndrome (decreasing of ALAT and AsAT) and to the correction of metabolic disturbances. The usage of entomologic drug added to the complex treatment of hepatic diseases contributes to the diminishing of clinical symptoms and laboratory parameters (AsAT, ALAT, LDH, immunologic parameters etc.), decreasing of the hepatic and spleen diameters, more rapid than in the control group. Imupurin manifests immunotropic and hepatotropic properties because of its composition aminoacids (essential and non/ essential), polypeptides, lipoproteic complexes, and antioxidants, which lead to immunomodulating and protective effects of hepatocytes. This study is dedicated to the investigation of the imupurin properties - an entomologic drug obtained from Lepidoptera pupa.

**Key words:** imupurin, hepatitis, immunomodulators, hepatoprotection, entomologic, Lepidoptera.

### Действие имупурина при экспериментальных токсических и вирусных гепатитах

При экспериментальном гепатите, вызванном парацетамолом, энтомологический препарат действует в качестве гепатопротектора, а также как средство профилактики и лечения данного заболевания. Результаты опытов показывают, что имупурин снижает показатели цитолитического синдрома (уровень АЛАТ и АсАТ) и устраняет метаболические нарушения. Использование энтомологического препарата в комплексном лечении печеночных заболеваний приводит к снижению клинических симптомов и лабораторных показателей (АЛАТ, АсАТ, LDH, иммунологических показателей и т. д.) на более ранних стадиях в сравнении с контрольной группой. Для имупурина характерны иммуностропное и гепатопротекторное действие благодаря своему составу: аминокислоты, полипептиды, липопротеиновые и антиоксидантные комплексы, которые имеют сложный механизм иммуномодуляции и гепатопротекции. Имупурин является веществом энтомологической природы, получаемым из коконов рода Lepidoptera.

**Ключевые слова:** имупурин, гепатит, иммуномодуляторы, гепато-протекция, энтомологический препарат.

### Introducere

Din punct de vedere social, hepatitele virale și toxice reprezintă o problemă destul de actuală pentru Republica Moldova. Actualmente, a crescut evident numărul de pacienți, care suferă de hepatita virală C și doar o mică parte dintre pacienți pot beneficia de un tratament specific [1].

Din aceste considerente, elaborarea unor noi preparate cu acțiune hepatoprotectoare, inclusiv cele de origine naturală, este o direcție destul de actuală, având scopul de a completa arsenalul existent de remedii medicamentoase

În ultimii ani o atenție deosebită se acordă preparatelor de origine entomologică care, datorită componenței lor complexe și variate, pot dezvolta efecte hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antiinflamatoare și antioxidante.

Funcționarea sistemului imun este controlată la diverse niveluri. Un rol aparte în reglarea imună revine ficatului, importanța căruia a fost apreciată abia cu 30 de ani în urmă, când s-a studiat dezvoltarea liniei limfocitare la făt. Astfel, s-a observat că ficatul este responsabil de geneza limfocitelor B, adică de coordonarea imunității umorale și de maturarea celulelor implicate în imunitatea celulară, adică a limfocitelor T. S-a demonstrat implicarea directă a ficatului în dezvoltarea antenatală a fenomenului de toleranță imună [2, 3].

După Knolle și coaut. (2000), rolul imunologic al ficatului este determinat de celulele endoteliului sinusoidal (CES), limfocitele, celulele Cawper (CC), celulele presinusoidale, celulele dendritice, hepatice și ale epiteliului biliar. CES sunt

primele celule care intră în contact cu antigenii ajunși în ficat prin fluxul sangvin, după care urmează interacțiunea între antigeni și CC. Ambele grupe de celule elimină antigenii prin endocitoză și prin fagocitoză. CES are și un rol major în clearance-ul macromoleculilor, prin producerea de prostanoii endogeni (prostaglandina E<sub>2</sub>) [5].

În hepatitele cronice active B, asociate cu superinfecțiile delta și cu hepatita cronică activă C, s-a observat tendința spre declanșarea procesului autoimun, cu inhibarea imunității celulare [4, 6, 8].

Alterări imune induse de afecțiunile hepatice se observă și în hepatita toxică experimentală, indusă prin paracetamol la șoricea, în care apare o reducere a formării de anticorpi, fapt considerat răspuns primar la acțiunea hepatotoxicului [9].

Modificările biochimice și histopatologice cauzate de dozele subtoxice sau toxice ale paracetamolului corelează cu devieri importante ale unor substanțe biologice active care modulează statusul imun. S-a dovedit că hepatotoxicul, în cazul dat paracetamolul, provoacă o producție masivă a factorului α-tumoral (TNF α) în ficat [7, 8]. Injectarea intraperitoneală a paracetamolului la șoricea a contribuit la reducerea producției anticorpilor de T-celule și la supresia blastogenezei timocitelor, ceea ce denotă că inhibarea imunității umorale și celulare are loc la dozele acetamenofenului ce provoacă leziuni hepatice corelate cu hiperfermentemia [10].

Hepatotoxicitatea cauzată de paracetamol corelează cu creșterea cantității de interleuchină 8, apogeul cărora precede cel al transaminazelor.

### Material și metode

Determinarea influenței Imupurin-ului asupra evoluției afecțiunilor toxice experimentale induse prin paracetamol s-a efectuat pe 33 de șobolani albi masculi, cu masa de 160–220 g, care au fost divizați în 5 loturi a câte 6–7 animale. Primul lot a servit drept lot intact.

În prima zi de studiu, loturilor 2-5 li s-a administrat paracetamol unimomentan intraperitoneal, în doză de 500 mg/kg. Loturile 2 și 4 au servit drept lot de control (fără administrarea Imupurin-ului), cu cercetarea parametrilor biochimici la a 8-a și la a 15-a zi de la administrarea hepatotoxicului. Loturile 3 și 5 au fost tratate cu imupurin în doză de 500 mg/kg intern, timp de 7 și 14 zile:

- (lotul 1 – lotul intact;
- lotul 2 – paracetamol 500 mg/kg în doză unică, cu examinarea în a 8-a zi;
- lotul 3 – paracetamol 500 mg/kg + Imupurin 500 mg/kg, timp de 7 zile;
- lotul 4 – paracetamol 500 mg/kg în doză unică, cu examinarea în a 15-a zi;
- lotul 5 – paracetamol 500 mg/kg în doză unică + Imupurin 500 mg/kg intern, timp de 14 zile).

La 8-a și la a 15-a zi toate animalele au fost eutanazate, iar sângele colectat pentru determinarea parametrilor biochimici (glucoză, colesterol, proteine totale, AsAT, ALAT, LDH).

Studiile clinice au fost efectuate pe pacienții cu hepatite virale B și C, în corespundere cu planul preliminar de randomizare ca studiu clinic de faza a III-a.

Pacienții din grupul experimental au luat câte 2 capsule de Imupurin a câte 150 mg zilnic, administrate o dată pe zi cu 2 ore după cină, timp de 2 luni.

Studiul a fost efectuat fără placebo și fără preparatul de comparație.

### Rezultate și discuții

La administrarea unimomentană a paracetamolului la a 8-a zi se constata o creștere de 2 ori a nivelului ALAT și de 2,6 ori a nivelului de AsAT (tab. 1). La a 15-a zi după injectarea hepatotoxicului, activitatea transaminazelor era semnificativ mai mare decât la animalele intacte, dar manifesta o tendință de diminuare față de șobolanii de la a 8-a zi.

La animalele, cărora li s-a administrat Imupurin în doză de 500 mg/kg pe parcursul a 7 zile, s-a determinat o diminuare ne semnificativă a activității AsAT – de la  $325,0 \pm 34,9$  până la  $314,6 \pm 19,2$  u/L ( $p > 0,05$ ). În termenele studiate după administrarea preparatului entomologic, s-a depistat o tendință de micșorare și a altei transaminaze -ALAT – de la  $150,7 \pm 19,4$  până la  $124,0 \pm 9,1$  u/L ( $p > 0,05$ ) (fig. 1, tab. 1).

La a 15-a zi după injectarea intraperitoneal a paracetamolului în doză unică activitatea AsAT și ALAT în ser era majorată față de animalele intacte, dar se constata o reducere neesențială a activității transaminazelor față de șobolanii după administrarea hepatotoxicului la a 7 zi. La animalele tratate cu Imupurin timp de 2 săptămâni s-a determinat o scădere mai progresivă a activității atât AsAT, cât și ALAT față de lotul de control, la a 15-a zi, și care se apropia de nivelul lotului intact (tab. 1). Concomitent s-a constatat și o micșorare a nivelului de AsAT de la  $314,6 \pm 19,2$  până la  $183,3 \pm 11,9$  u/L și ALAT – de la  $124,0 \pm 9,1$  până la  $86,3 \pm 4,7$  u/L față de administrarea preparatului timp de 7 zile ( $p < 0,05$ ). Reieșind din faptul că transaminazele reflectă starea permeabilității membranare și se consideră ca markeri ai sindromului de citoliză, putem afirma că, în cazul administrării intraperitoneale unimomentane a paracetamolului, are loc o afectare toxică a hepatocitelor, cu o manifestare mai intensă la a 7-a zi și cu o tendință de restabilire după 14 zile. Preparatul entomologic reduce nivelul transaminazelor, cu o diminuare

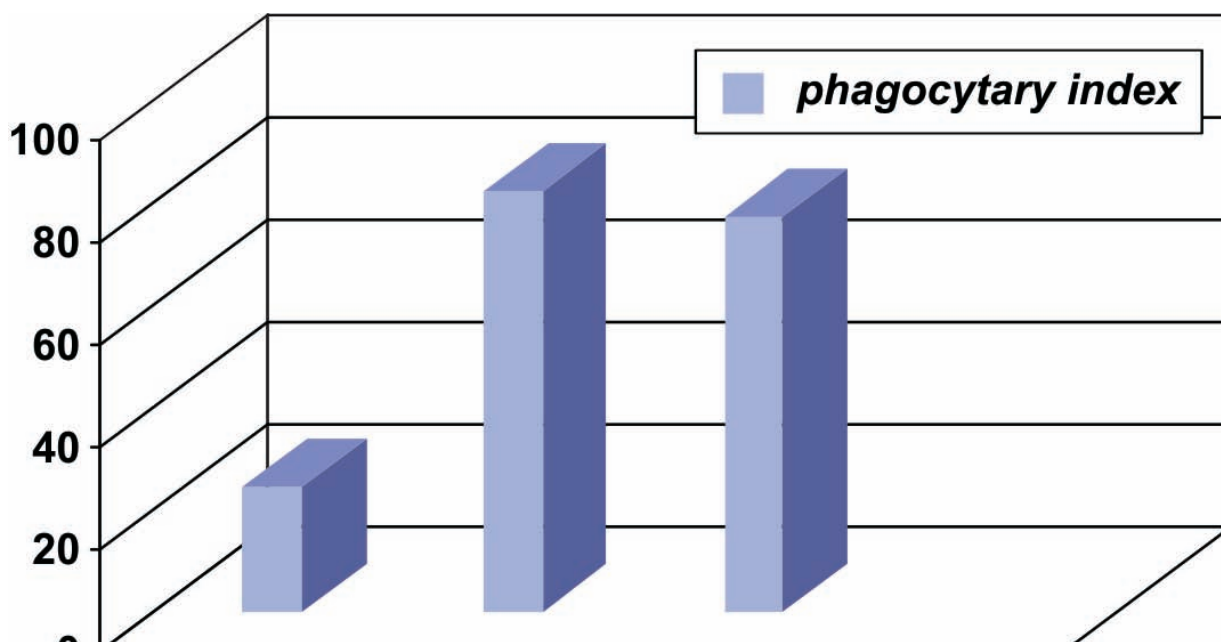


Fig. 1. Acțiunea Imupurin-ului asupra activității transaminazelor (AsAT, ALAT) în ser la șobolani, în hepatita toxică experimentală cu paracetamol.

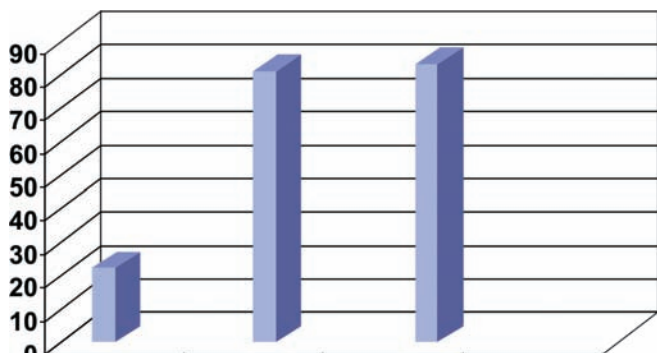
Tabelul 1

**Influența Imupurin-ului asupra activității AsAT, AIAT și LDH  
în ser la șobolani, în hepatita toxică experimentală cu paracetamol**

Preparatele și doza	Nr. de animale	AsAT (u/L)	AIAT (u/L)	LDH (u/L)
1. Lotul intact	7	164,2 ± 10,9	56,7 ± 2,8	1710 ± 125,6
2. Paracetamol 500 mg/kg unimomentan, peste 7 zile	6	325,0 ± 34,9 P <sub>1-2</sub> <0,05	150,7 ± 19,4 P <sub>1-2</sub> <0,05	1737,0 ± 168,6 P <sub>1-2</sub> >0,05
3. Paracetamol 500 mg/kg + Imupurin 500 mg/kg, 7 zile	7	314,6 ± 19,2 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	124,0 ± 9,1 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	1979,0 ± 107,1 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
4. Paracetamol 500 mg/kg unimomentan, peste 14 zile	6	314,6 ± 28,6 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	114,5 ± 7,9 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	1729,7 ± 137,5 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
5. Paracetamol 500 mg/kg + Imupurin 500 mg/kg, 14 zile	7	183,3 ± 11,9 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>3-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> >0,05	86,3 ± 4,7 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>3-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> <0,05	1351,8 ± 181,3 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>3-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> >0,05

mai accentuată a hiperfermentemiei după 14 zile de tratament. E necesar de menționat că s-a depistat o micșorare a activității AsAT și AIAT proporțională cu durata utilizării Imupurin-ului. Prin urmare, putem concluziona că Imupurin-ul nu previne afectarea hepatocitelor, dar contribuie la restabilirea mai rapidă a funcțiilor lor.

La determinarea activității lactatdehidrogenazei în ser s-a constatat că, la animalele din loturile de control, atât după 7, cât și după 14 zile, activitatea enzimei nu suportă modificări esențiale (fig. 2).



**Fig. 2. Acțiunea Imupurin-ului asupra activității lactatdehidrogenazei în ser la șobolani, în hepatita toxică experimentală cu paracetamol.**

La administrarea Imupurin-ului timp de 7 zile după injectarea unimomentană a paracetamolului, conținutul LDH în ser a crescut de la 1710,0±125,6 până la 1979,0 ± 107,1 u/L (p > 0,05). În același timp, la utilizarea Imupurin-ului pe parcursul a 14 zile s-a depistat o reducere semnificativă a activității LDH față de lotul de control și animalele ce au ingerat Imupurin timp de 7 zile (tab. 1). Probabil, efectele constatate sunt determinate de

polimorfismul LDH (eritrocitare, miocardiale, hepatice), precum și de perturbările metabolice ce au loc la acțiunea paracetamolului.

Posibil, Imupurin-ul induce o activitate mai mare a LDH prin necesitatea modificării raportului piruvatului și lactatului pentru o funcționare mai adecvată a hepatocitelor în condițiile dezechilibrului energetic și metabolic în primele 7 zile de la acțiunea hepatotoxicului, urmând ca ulterior aceste momente să revină la valorile adecvate.

S-a determinat evoluția tabloului clinic și modificările apărute pe fundal de tratament cu Imupurin. Inițial, simptomatologia clinică a fost săracă, persistând doar dureri în rebordul costal drept la 4 pacienți din 7, slăbiciune generală – la 3. După trei luni de tratament simptomele au dispărut complet. Hepato- și splenomegalia a fost depistată la toți pacienții de la 1 cm până la 6 cm mai jos de rebordul costal.

După administrarea preparatului entomologic s-a observat o micșorare în volum a ficatului și a splinei. La 4 pacienți ficatul se palpa de la rebord, iar la 2 pacienți – splina s-a micșorat până la rebordul costal.

Tabelul 2

**Manifestările clinice la pacienții cu hepatite cronice**

Sindroamele și simptomele clinice	Lotul de bază (n = 20)		Lotul martor (n = 20)	
	Inițial	După tratament	Inițial	După tratament
Sindromul astenoneurotic	17 (85%)	11 (64,7%)	12 (60%)	6 (50%)
Sindromul algic	13 (65%)	9 (60%)	20 (100%)	12 (60%)
Sindromul dispeptic	15 (75%)	8 (53,5%)	15 (75%)	6 (45,5%)

La începutul tratamentului cu Imupurin, la pacienți erau prezente următoarele simptome: astenoneurotic, manifestat prin fatigabilitate, amețeli, labilitate emoțională; dereglări ale ritmului de somn, constatată la 17 pacienți (85%); dureri sub rebordul costal drept – 13 (65%); sindrom dispeptic, depistat la 15 persoane (75%) și hepatomegalia detectată la 18 pacienți (90%). În urma tratamentului cu Imupurin s-a observat, că sindromul astenovegetativ a dispărut la 11 pacienți, ceea ce a constituit 64,7%. În lotul martor, sindromul astenovegetativ a regresat în 50% din cazuri (6 din 12). Sindromul algic s-a diminuat la 9 pacienți din 13, pe când, în lotul de control acest indice a reprezentat 60% (12/20); simptomul dispeptic s-a micșorat la 53,3% (8 din 15) pacienți, în grupul de control – 45,5% (6 din 11) (tab. 2).

La cercetarea indicilor biochimici s-a relevat că, pe parcursul a 4-5 săptămâni, s-au micșorat manifest aminotransaminazele (AlAT, AsAT), bilirubina, fapt neatestat în lotul martor (tab. 3).

Activitatea transaminazelor a revenit la normal în 85% din cazuri către finele tratamentului. În lotul martor normalizarea acestor indici a fost semnalată în numai 45% din cazuri.

La pacienții din lotul de bază a avut loc normalizarea bilirubinei (de la  $62,5 \pm 0,5$  până la  $31,4 \pm 0,3$  mmol/l), pe când în lotul martor nivelul bilirubinei s-a menținut ridicat (tab. 3).

Concentrația creatininei nu suportă schimbări manifeste, demonstrând o tendință de micșorare sub acțiunea Imupurin-ului (de la  $90,0 \pm 2,4$  la  $85,5 \pm 3,5$  mmol/l) ( $p > 0,1$ ).

Pe parcursul tratamentului cu Imupurin s-a determinat ameliorarea verigii celulare a sistemului imun:

- Creșterea T- limfocitelor de la  $53,0 \pm 0,3\%$  până la  $62,0 \pm 0,2\%$ ,  $p < 0,001$ .
- Creșterea raportului T helperi/T supresori de la  $25,5 \pm 0,2$  până la  $38,0 \pm 0,1\%$ ,  $p < 0,001$ .
- Creșterea T – limfocitelor citotoxice de la  $18,5 \pm 0,3$  până la  $25,0 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,001$ .
- Creșterea B-limfocitelor de la  $11,5 \pm 0,2$  până la  $18,5 \pm 0,1\%$ ,  $< 0,001$ .

Pe parcursul tratamentului s-a determinat micșorarea indicilor imunității humorale la pacienții la care li s-a administrat Imupurin. Conținutul Ig G în sânge a scăzut cu 20%, IgM – cu 25%, în lotul martor – cu 9 și cu 8%, corespunzător.

Datele obținute permit să afirmăm că Imupurin-ul manifestă o acțiune benefică asupra funcției hepatice. Toleranța Imupurin-ului a fost bună, efecte adverse nu au fost semnalate.

Studiile clinice ale Imupurin-ului au evidențiat eficacitatea utilizării preparatului dat în practica medicală și a permis studierea lui de mai departe. În prezent preparatul entomologic Imupurin este accesibil pentru pacienți, ca preparat cu proprietăți imunomodulatoare și hepatoprotectoare.

## Concluzii

1. Imupurin-ul a demonstrat o acțiune hepatoprotectoare marcantă prin micșorarea activității transaminazelor (AlAT, AsAT) și corecția proceselor metabolice în ficat.

2. Utilizarea clinică a Imupurin-ului în tratamentul complex al hepatitelor cronice a permis obținerea efectelor benefice în manifestările clinice și paraclinice, cu normalizarea imunității celulare și umorale, anihilarea sindroamelor citolitice, colestatice și hepatodepresive.

3. Imupurin-ul posedă anumite proprietăți imunomodulatoare, manifestate prin normalizarea indicilor imunității celulare și umorale (normalizarea numărului de limfocite totale și a indicelui de imunoreglare, normalizarea limfocitelor TFS și TFR și a subpopulațiilor limfocitare.

4. Inofensivitatea preparatului, eficacitatea respectivă, toleranța bună vor contribui la optimizarea tratamentului farmacoterapeutic al multor afecțiuni hepatice.

## Bibliografie

1. Dumbrava V. Hepatologia bazată pe dovezi; Ghid practic, Chișinău, 2004, p. 109-129.
2. Mehai W. Y., Ayyaroli F., Crispe I. N. Immunology of the healthy liver: old question and new insights. Gastroenterology, 2001; 120: 250-260.
3. Vuitton D., Trepo C., Eloz R. Foie et immunite. Gastroenterol Clin. Biol., 1977; 1: 799-820.
4. Mezer yum Buschenfelde K. H., Gerken G. Immune mechanisms in the production of liver diseases. In: Zakim D. / Bozer T. D. (eds). Hepatology. A Textbook of Liver Disease, 4 th Ed, vol II, Philadelphia: Saunders, 2003: 1127-1161.
5. Knolle P. A., Gerken G. Local control of the immune response in the liver, Immunol. Rev., 2000; 174: 21-34.
6. Pădure G., Rusu Z. Tulburări imunologice în hepatita virală. Materialele I conferințe științifice naționale a imunologilor și alergologilor. Chișinău, 1996, p. 44.
7. Yamaura K. et al. „Inhibition of the antibody production by acetaminophen independent of liver injury in mice.” Biol. Pharm. Bull., 2002 Feb; 25: 201-205.
8. Chiu H. et al. „Role of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in hepatocyte proliferation during acetaminophen-induced toxicity in mice.” Toxicol. Appl. Pharmacol., 2003 Dec 1; 193(2): 218-227.
9. Garder C. R. et al. Reduced hepatotoxicity of acetaminophen in mice lacking inducible nitric oxide synthase: potential role of tumor necrosis factor-alfa and interleukin-10. toxicol. Appl. Pharmacol., 2002 oct 1; 184 (1): 27-36.
10. Chiu H. et al. Role of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in hepatocyte proliferation during acetaminophen-induced toxicity in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2003 Dec 1; 193(2): 218-227.

**Ina Pogonea, asistent universitar**  
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, 2025, str. N. Testemițanu, 27  
Republica Moldova  
Tel.: 205413  
E-mail: pogonea\_ina@mail.md

Recepționat 16.04.2009

## Eficiența hepatoprotectorilor în tratamentul steatohepatitelor

L. David

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Efficiency of Hepatoprotectors in the Treatment of Steatohepatitis

The efficiency of different hepatoprotectors in the treatment of 42 patients with non-alcoholic steatohepatitis was studied. It was noted that the inclusion of imuheptin in the basic treatment caused a faster downward change in dolorous, dyspeptic and astheno-vegetative syndromes. At the end of the treatment, in 73,3% patients the dimensions of the liver reached normal values, a clear vascular picture could be visualized, while in the rest of the patients the dimensions of the liver decreased considerably. The normalization of biochemical indices of cytolytic and cholestatic syndromes could be observed in 73,3% of the studied individuals. Imuheptin is a remedy influences in a positive way the main pathogenetic links of non-alcoholic steatohepatitis and induces the normalization of lipid and lipoprotein exchange.

**Key words:** steatohepatitis, imuheptin, hepatoprotectors.

### Эффективность гепатопротекторов в лечении стеатогепатитов

Изучена эффективность различных гепатопротекторов в лечении 42 больных неалкогольным стеатогепатитом. Установлено, что включение в базисную терапию имухептина способствует более раннему купированию болевого, диспептического и астеновегетативного синдромов. У 73,3% больных к окончанию курса лечения размеры печени нормализовались, определялся четкий сосудистый рисунок, у остальных - размеры печени значительно уменьшились. Нормализация биохимических показателей синдрома цитолиза и холестаза имела место у 73,3% обследованных больных. Имухептин является средством, которое благоприятным образом воздействует на ведущие звенья патогенеза неалкогольного стеатогепатита и способствует нормализации обмена липидов и липопротеидов.

**Ключевые слова:** стеатогепатит, имухептин, гепатопротекторы.

### Introducere

Afecțiunile metabolice ale ficatului, dintre care cele mai importante sunt steatozele și steatohepatitele, constituie mai mult de 50% din structura bolilor hepatice cronice [1, 3]. Denumirea de *steatohepatită nonalcoolică (SHNA)* reflectă dezvoltarea reacției inflamatoare-necrotice pe fundalul steatozei hepatice cu picături mari. Deoarece semnele morfologice ale patologiei sunt similare celor înregistrate în hepatita alcoolică, este necesară excluderea consumului excesiv de alcool în fiecare caz analizat. SHNA mai este numită și steatohepatită, boală pseudoalcoolică a ficatului, hepatita diabeticilor ș.a. Frecvența reală a SHNA nu este cunoscută. Conform rezultatelor obținute la autopsii, steatohepatita a fost depistată în aproximativ 6% din cazuri, iar conform biopsiei ficatului efectuată în cazurile de hepatită cronică de etiologie necunoscută – la 20% dintre bolnavi [2, 3, 4, 5].

Cel mai frecvent, steatohepatita nonalcoolică se dezvoltă pe fundalul infiltrării lipidice a ficatului cu picături mari la persoane cu exces ponderal și/sau cu diabet zaharat. Steatoza ficatului este depistată la 70% dintre bolnavi, a căror masă a corpului depășește cu 110-200% masa teoretic ideală. La 20-70% dintre bolnavii cu SHNA este depistat diabetul zaharat, iar la ceilalți, în diferite perioade de evoluție a maladiei, este diagnosticată scăderea toleranței la glucoză.

Trebuie menționat că, în patogeneza leziunilor ficatului din obezitate, insulinorezistență, dislipidemie, patologii ale sistemului cardiovascular, un rol de bază aparține acumulării lipidelor în hepatocite și intensificarea proceselor de oxidare peroxidică și de formare a radicalilor liberi, cu dezvoltarea

necrozei celulelor ficatului. În serul sangvin al pacienților cu steatohepatită se depistează majorarea considerabilă a proceselor OPL [3]. În același timp, scade activitatea fermenților sistemului antioxidant [SAO). Efectul hepatotoxic al produselor OPL contribuie la dezvoltarea proceselor inflamator-necrotice cu sindromul de citoliză [6, 7, 8, 9]. Persistarea proceselor OPL influențează prognosticul bolii. În prezent, în arsenalul medicului lipsesc medicamente cu o influență științific demonstrată asupra metabolismului lipidic și eliminării acestora din hepatocite.

Numărul mare de remedii ce pot influența diverse verigi patogenetice ale SHNA și lipsa unei abordări unice a tratamentului pacienților cu patologia dată impun necesitatea studiilor ulterioare în scop de apreciere a eficienței diferitelor preparate farmacologice și de optimizare a schemelor existente de tratament. Criteriile de apreciere a eficienței terapiei rămân a fi un subiect discutabil. În prezent, majoritatea oamenilor de știință consideră biopsia ficatului ca metodă de bază de diagnostic și de monitoring în evoluția SHNA. Diverse metode și seturi de indici pentru diagnosticarea neinvazivă a activității și a stadiului SHNA, care prevăd aprecierea parametrilor biochimici, utilizarea metodelor instrumentale, se află în faza de cercetare activă.

### Scopul studiului

Aprecierea eficacității clinice în utilizarea diferiților hepatoprotectori și determinarea gradului de influență a acestora asupra nivelului AIAT și asupra activității reacției inflamatoare mezenchimale la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică.



### Material și metode

Numărul total de bolnavi, care au semnat acordul informat de participare în studiu, l-au constituit 42 de oameni. Toți aceștia au făcut tratament în Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Republicii Moldova.

**Criterii de selectare.** În studiu au fost incluse 42 de persoane, femei și bărbați cu vârsta cuprinsă între 35 și 60 de ani (vârsta medie  $53,4 \pm 4,5$  ani) la care a fost constatată clinic și ultrasonografic hepatomegalia și excesul ponderal.

**Criterii de excludere:** leziuni hepatice de etiologie virală, boala alcoolică a ficatului, patologia severă a cordului, a pulmonilor, a rinichilor, refuzul de participare a pacientului.

Diagnosticul de steatohepatită a fost bazat pe asocierea a trei semne:

- Caracteristica histologică.
- Absența abuzului de alcool.
- Rezultatele investigațiilor respective ce ar permite excluderea altor patologii cronice ale ficatului.

Aprecierea caracterului și severității de afectare a ficatului a fost efectuată pe bază de analiză de: date anamnestice și examen fizic; grad al devierilor patologice ale rezultatelor testelor biochimice și histochimice; date ale examenului ultrasonografic al ficatului, al căilor biliare, a veziculei biliare. În cazul depistării de markeri în afectarea de etiologie virală a ficatului bolnavul era exclus din studiu.

În evaluarea severității de afectare a ficatului au fost luați în considerație gradul de manifestare a sindromului citolitic și a celui colestatic și parametrii metabolismului proteic. Drept indicatori ai sindromului citolitic au servit activitatea A1AT, AsAT și LDH. Este cunoscut faptul că A1AT posedă o hepatospecificitate mai mare, comparativ cu AsAT și, ca rezultat, la analiza sindromului citolitic a fost acordată o atenție sporită creșterii activității A1AT. De asemenea, a fost calculat indicele derivat – raportul activităților dintre A1AT și AsAT. Analiza sindromului colestatic a fost efectuată pe baza aprecierii activității enzimelor fosfataza alcalină (FA) și gama-glutamyltranspeptidaza ( $\gamma$ -GTP).

Aprecierea funcției hepatice de sinteză a proteinelor și a indicilor metabolismului proteic a fost efectuată în funcție de analiza rezultatelor conținutului de proteină generală și ale cantității relative a fracțiilor proteice (albumine, globuline), ale concentrației protrombinei și fibrinogenului în serul sanguin.

Gradul de afectare a metabolismului pigmentilor biliari a fost evaluat conform nivelului de bilirubină totală și al fracției directe a acesteia.

Pentru aprecierea metabolismului lipidic a fost studiată concentrația serică a colesterolului, a trigliceridelor și a fracțiilor de lipoproteine (HDL, LDL, VLDL).

Bolnavii examinați au fost randomizați în trei loturi în funcție de terapia efectuată: pacienții din lotul I ( $n = 15$ ), în componența terapiei complexe, au administrat produsul biologic activ entomologic *Imuheptin* (produs biologic activ entomologic, *Insect FARM S. A., România*) câte 300 mg pe zi, peste 2-3 ore după cină. Pacienții din lotul II ( $n = 15$ ) au administrat hepatoprotectorul *s-ademetionină*, câte un

comprimat de 3 ori pe zi. Lotul martor a inclus 12 pacienți, la care a fost administrat tratamentul de bază. Loturile au fost comparabile conform sexului, vârstei, duratei maladiei și expresiei simptomelor clinice. De asemenea, au fost examinate 10 persoane sănătoase cu vârsta medie  $54,2 \pm 2,5$  ani.

### Rezultate și discuții

La analiza de frecvență a diverselor simptome clinice la pacienții cu SHNA, au fost obținute următoarele rezultate: dureri în regiunea rebordului costal drept (permanente, surde) au fost constatate la 43 de bolnavi; dereglări dispeptice (senzație de greutate în stomac, greață, vomă, dereglări de scaun) – la 31 de bolnavi, însă la majoritatea dintre ei acestea puteau fi cauzate de patologii concomitente; sindromul astenovegetativ (fatigabilitate, slăbiciune, cefalee) a fost determinat la 15 dintre participanții în studiu: majorarea indicelui de masă a corpului a fost constatată la 45% dintre bolnavi; creșterea dimensiunilor ficatului a fost prezentă la 35 de bolnavi, ficatul având o consistență moderată, suprafață netedă, margini rotunjite și fiind moderat dureros la palpare; la toți bolnavii cu SHNA ficatul proemina cu 3-5 cm de sub rebordul costal, la 2 pacienți – cu mai mult de 5 cm; creșterea dimensiunilor veziculei biliare a fost determinată la 5 bolnavi; ictericitatea sclerelor a fost prezentă la 10 pacienți, iar icterul pronunțat nu a fost atestat la niciunul dintre bolnavii examinați; activitatea A1AT a fost crescută de 1,5-2,5 ori la toți bolnavii, iar activitatea AsAT – la mai mult de jumătate din examinați; la 15 pacienți a fost constatată creșterea  $\alpha$ 2-,  $\beta$ - și  $\gamma$ -globulinelor; hiperlipidemia (hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia) a fost determinată la 32 de bolnavi.

Studiul stresului oxidativ, la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică până la inițierea tratamentului, mărturisește creșterea veridică a proceselor OPL și scădere activității catalazei și a superoxidismutazei (SOD). În steatohepatită nonalcoolică, până la începutul tratamentului, s-a determinat majorarea veridică a produselor OPL de 2,9 ori și diminuarea activității SOD – de 1,3 ori. Până la inițierea tratamentului, la majoritatea (90,0%) pacienților s-au depistat tulburări considerabile în componența lipidelor sangvine. Astfel, nivelul trigliceridelor a fost majorat cu 23,5%, al  $\beta$ -lipoproteinelor – cu 27,4%, conținutul total de lipide – cu 31,4%, nivelul lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) a fost majorat cu 29,8%, în timp ce al lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL) a fost redus cu 33,1%.

Pe fundalul tratamentului cu *Imuheptin* și *s-ademetionină*, durata tratamentului a fost de 1,5 ori mai mică decât în lotul martor. Analiza dinamicii simptomelor și a sindroamelor clinice, la pacienții din loturile studiate pe parcursul tratamentului, a demonstrat că dispariția sau diminuarea manifestărilor sindromului astenovegetativ (slăbiciunea generală, scăderea capacității de muncă) în loturile I și II s-a determinat cu 7-8 zile mai devreme versus lotul martor. În lotul de pacienți, care au administrat *Imuheptin*, sindromul algic s-a micșorat către a 9-10-a zi de tratament și a dispărut complet în 80% din cazuri către a 10,0 $\pm$ 0,5 zi de tratament, pe când în lotul martor a dispărut cu 2-3 zile mai târziu, către a 12,0 $\pm$ 1,3 zi și doar la 50% dintre pacienți. Asocierea *imuheptin*-ului la

tratamentul de bază a contribuit la regresul dereglărilor dispeptice la a 8-9-a zi de tratament, durata medie de dispariție fiind 8,5±0,3 zile, iar în lotul martor - 12,0±0,5 zile, datele fiind statistic veridice. La 80,0% dintre pacienți din lotul I în acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul martor – doar la 50% dintre pacienți.

Pe fundalul tratamentului cu *s-ademitionină*, durata curei a fost de 1,4 ori mai mică decât în lotul martor, dispariția sau micșorarea manifestărilor sindromului astenovegetativ s-a determinat cu 5-6 zile mai devreme versus lotul martor. Administrarea *s-ademitioninei* pe fundalul tratamentului de bază a contribuit la regresivitatea dereglărilor dispeptice la a 9-10-a zi de tratament, durata medie de dispariție a constituit 9,5±0,5 zile, iar în lotul martor – 12,0±0,5 zile ( $p < 0,001$ ), datele fiind statistic veridice. La 85,0% dintre pacienții din lotul I în acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul martor aceste efecte s-au manifestat doar la 50% dintre pacienți.

Rezultatele modificărilor indicilor biochimici ai sângelui, pe parcursul tratamentului sunt prezentate în tabelul 1. Tratamentul efectuat pe parcursul a 4-5 săptămâni pacienților din loturile I și II s-a reflectat benefic asupra indicilor biochimici sangvini, în comparație cu lotul martor.

**Tabelul 1**

**Dinamica indicilor biochimici la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică**

Indicii	Lotul I (n=15)		Lotul II (n=15)		Lotul martor (n=12)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
AlAT, mmol/l	1,81±0,1	1,19±0,2*	1,61±0,1	1,03±0,2*	1,81±0,2	1,51±0,3
AsAT, mmol/l	1,53±0,2	1,07±0,1*	1,59±0,2	1,02±0,1*	1,47±0,2	1,39±0,4
Bilirubina, mmol/l	28,5±0,5	18,0±0,5*	29,2±0,4	21,5±0,3*	27,9±0,6	23,2±0,5
Proba cu timol, un	6,3±0,95	4,1±0,93*	6,4±0,96	4,0±0,94*	6,3±0,98	5,4±0,96
γ-GTP, u/l	79,4±1,1	33,8±1,2*	81,0±1,2	34,3±1,3*	81,7±1,4	53,7±1,5*

Notă: \* -  $p < 0,05$  – diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

Către finele tratamentului s-a depistat scăderea veridică a AlAT și a AsAT la pacienții din loturile I și II, atingând nivelul normal în 73,3% și în 66,6% din cazuri, iar la pacienții din lotul martor normalizarea acestor indici a fost semnalată numai în 50% din cazuri. La pacienții din loturile I și II bilirubina totală s-a redus de la 28,5±0,5 până la 18,0±0,5 mmol/l (cu 36,8%;  $p < 0,001$ ) și de la 29,2±0,5 până la 21,5±0,4 (cu 26,4%;  $p < 0,001$ ) mmol/l. În același timp, în lotul III ameliorarea acestui indice a fost nesemnificativă (cu 16,8%;  $p < 0,5$ ). Normalizarea γ-glutamyltransferazei și a probei cu timol s-a înregistrat la 13 (86,6%) bolnavi din lotul I și 11 (73,3%) din lotul II. În lotul martor acești indici persistau, însă cu o intensitate mai puțin exprimată. Astfel, nivelul γ-glutamyltransferazei s-a normalizat în 3 (25,0%) ca-

zuri, proba cu timol – în 5 (41,6%) cazuri, la restul pacienților indicii persistau majorați.

La pacienții, care au asociat tratamentului de bază Imuheptin, a diminuat de 1,7 ori hipergamaglobulinemia, s-a majorat de 1,5 ori albuminemia, comparativ cu lotul martor, în care au fost doar semnalate schimbări pozitive, datele fiind statistic veridice. După tratamentul cu Imuheptin și cu *s-ademitionină*, nivelul mediu al potasiului în ser aproape nu s-a modificat, nivelul sodiului nu a suferit modificări semnificative, cu toate că s-a semnalat o tendință de scădere a concentrației lui în ser, diferența indicilor nu a fost statistic veridică ( $p > 0,1$ ). Parametrii medii, care caracterizează starea funcțională a rinichilor până și după tratament, au fost următorii: concentrația creatininei, inițial, 92,9±2,3 și, final, 84,9±2,2 mmol/l ( $p > 0,1$ ), viteza filtrației glomerulare 75,1±5,2 și 79,0±2,7 ml/min ( $p > 0,1$ ), corespunzător. Indicii reabsorbției H<sub>2</sub>O canaliculare pe parcursul tratamentului nu s-au modificat semnificativ și au constituit 95,9±0,09 și 96,8±0,08%, corespunzător ( $p > 0,1$ ).

După tratamentul cu *s-ademitionină*, nivelul mediu al potasiului în ser în linii generale nu s-a modificat, nivelul de sodiu nu a suferit modificări semnificative, dar fiind tendință spre o scădere a concentrației lui în ser, însă diferența indicilor nu a fost statistic veridică ( $p > 0,1$ ). Indicii creatininei a constituit inițial 91,9±2,5 și după tratament – 89,3±3,5 mmol/l ( $p > 0,1$ ), viteza filtrației glomerulare – 74,9±6,7 și 79,4±2,9 ml/min ( $p > 0,1$ ), corespunzător. Indicii reabsorbției H<sub>2</sub>O canaliculare nu s-au modificat semnificativ și au constituit: până la tratamentul 95,7±0,07, după tratament – 96,0±0,08 % ( $p > 0,1$ ).

Dinamica indicilor investigației ultrasonografice a ficatului, la bolnavii examinați după tratament, sunt prezentate în tabelul 2.

Din datele prezentate în tabelul 2 putem observa că, la examenul ultrasonografic primar, hepatomegalia asociată cu ecogenitatea mărită a parenchimului hepatic a fost depistată la toți pacienții. Hepatomegalia totală a fost constatată la 11 (73,3%) pacienți din loturile I și II și la 9 (75,0%) pacienți din lotul III. La ceilalți pacienți examinați, mărirea parțială a dimensiunilor ficatului a avut loc din contul unuia dintre lobi hepatici. Marginea ficatului la majoritatea pacienților din toate grupurile era rotunjită. Tratamentul efectuat a avut ca efect normalizarea dimensiunilor ficatului la 8 (53,3%) și, respectiv, la 7 (46,7%) pacienți din loturile I și II și doar la 4 (33,3%) din pacienții din lotul III. La câte 1 (6,7%) bolnav din loturile I și II și la 2 (16,7%) bolnavi din lotul III, dimensiunea ficatului a rămas aproape neschimbată; la ceilalți bolnavi s-a constat o micșorare a dimensiunii ficatului, fără o normalizare a acesteia. La 5 (33,3%) și, respectiv, la 4 (26,7%) examinații din loturile I și II s-a normalizat ecogenitatea parenchimului hepatic, în timp ce la pacienții din lotul III o dinamică pozitivă a acestui indice a fost înregistrată doar la 2 (16,7%) examinați. O evoluție similară a putut fi atestată și la aprecierea desenului vascular: vizualizarea certă a desenului vascular a fost constatată la 13 (86,7%) și, respectiv, la 12 (80,0%) pacienți din loturile I și II, iar în lotul III acest indice a constituit 9 (75,0%) cazuri. Dinamică pozitivă a 2 și a mai

Tabelul 2

Dinamica indicilor în investigația ultrasonografică a ficatului după tratament

Indicii	Lotul I (n=15)				Lotul II (n=15)				Lotul III (n=12)			
	Până la tratament		După tratament		Până la tratament		După tratament		Până la tratament		După tratament	
	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%	Valoare absolută	%
Hepatomegalia	15	100	8	53,3	15	100,0	9	60,0	12	100	8	66,7
Parțială	4	26,7	2	13,3	4	26,7	2	13,3	3	25,0	3	25,0
Din contul lobului stâng	1	6,7	-	-	2	13,3	1	6,7	1	8,3	1	8,3
Din contul lobului drept	3	20,0	2	13,3	2	13,3	1	6,7	2	16,7	2	16,7
Totală	11	73,3	5	33,3	11	73,3	6	40,0	9	75,0	5	41,7
Marginea ficatului												
Rotunjită	13	86,7	6	40,0	13	86,7	7	46,7	10	83,3	6	50,0
Ascuțită	2	13,3	2	13,3	2	13,3	2	13,3	2	16,7	2	16,7
Ecogenitatea pareichimului												
Mărită	15	100,0	10	66,7	15	100,0	11	73,3	12	100,0	10	83,3
În normă	-	-	5	33,3	-	-	4	26,7	-	-	2	16,7
Vizualizarea desenului vascular												
Dificilă	14	93,3	2	13,3	14	93,3	3	20,0	12	100,0	3	25,0
Bine delimitată	1	6,7	13	86,7	1	6,7	12	80,0	-	-	9	75,0
Dinamica indicilor ultrasonografici												
Prezentă	-	-	11	73,3	-	-	10	66,7	-	-	5	41,7
Absentă	-	-	4	26,7	-	-	5	33,3	-	-	7	58,3

mulți indici a fost înregistrată, respectiv, în 73,3%, 66,7% și în 41,7% din cazuri la pacienții din loturile examinate.

Tratamentul cu *Imuheptin* a influențat benefic indicii spectrului lipidic și ai oxidării peroxidice a lipidelor: a fost marcată o scădere autentică a dialdehidei malonice și a conjugatelor dienice, pe când pacienții care au administrat tratamentul de bază nu au semnalat schimbarea indicilor numiți. Dinamica indicilor OPL și SAO, la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică până și după tratament, este prezentată în tabelul 3. La sfârșitul tratamentului cu *Imuheptin*, a diminuat nivelul de dialdehidă malonică de la  $14,37 \pm 1,15$  mkmol/l

până la  $9,57 \pm 0,70$  mkmol/l, ceea ce a constituit 33,4%;  $p < 0,05$ ; nivelul de conjugate dienice – de la  $1,45 \pm 0,07$  un/ml până la  $1,09 \pm 0,08$  un/ml, ceea ce reprezintă 24,8%;  $p < 0,05$ , majorarea activității catalazei și a superoxidismutazei – cu 29,1% ( $p < 0,05$ ) și 48,2% ( $p < 0,05$ ) corespunzător.

În urma tratamentului cu *s-ademitionină*, nivelul de dialdehidă malonică a diminuat de la  $13,89 \pm 0,90$  până la  $9,53 \pm 0,73$  mkmol/l (cu 31,9%,  $p < 0,001$ ), conjugatele dienice – de la  $1,23 \pm 0,07$  până la  $0,97 \pm 0,08$  un/ml (cu 21,1%;  $p < 0,001$ ). Activitatea catalazei și a superoxidismutazei a crescut cu 28,4% și 45,8%, corespunzător.

Tabelul 3

Dinamica indicilor în peroxidarea lipidică și a indicilor sistemului antioxidant la pacienții cu SHNA

Indicii	Lotul I (n=15)		Lotul II (n=15)		Lotul martor (n=12)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Dialdehida malonică, mkmol/l	$14,37 \pm 1,15$	$9,75 \pm 0,70^*$	$13,89 \pm 0,90$	$9,53 \pm 0,73^*$	$14,52 \pm 1,13$	$12,89 \pm 1,17$
Conjugate dienice, un/ml	$1,45 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,09^*$	$1,23 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,08^*$	$1,34 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,08$
Catalaza, mkmol/ml/min	$14,72 \pm 0,85$	$19,01 \pm 0,71^*$	$14,17 \pm 1,00$	$18,20 \pm 0,84^*$	$14,53 \pm 0,83$	$16,71 \pm 0,91$
Glutacionperoxidaza, mkmol/ml/min	$1,89 \pm 0,17$	$3,83 \pm 0,30^*$	$1,88 \pm 0,16$	$3,61 \pm 0,22^*$	$1,90 \pm 0,21$	$2,21 \pm 0,26$
SOD, UC/ml	$2,57 \pm 0,19$	$3,81 \pm 0,37^*$	$2,14 \pm 0,24$	$3,12 \pm 0,33^*$	$2,53 \pm 0,23$	$2,94 \pm 0,35$

Notă: \* -  $p < 0,05$  – diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

Dinamica indicilor metabolismului lipidic la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică până și după tratament

Indicii	Lotul I (n=15)		Lotul II (n=15)		Lotul martor (n=12)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Colesterol total, mmol/l	7,28±0,21	5,23±0,20***	7,25±0,28	5,53±0,24***	7,31±0,27	7,15±0,25
Trigliceride, mmol/l	2,98±0,15	2,09±0,14***	2,88±0,21	2,18±0,17*	2,91±0,22	2,59±0,19
LDL, mmol/l	4,91±0,25	3,69±0,23**	4,89±0,27	3,88±0,26*	4,93±0,28	4,59±0,27
HDL, mmol/l	1,24±0,08	1,61±0,09**	1,21±0,08	1,69±0,09**	1,19±0,09	1,35±0,10
Coefficientul aterogenității	5,21±0,15	4,27±0,18***	5,22±0,16	4,93±0,17***	5,24±0,19	4,98±0,19

Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

De asemenea, a fost stabilit că tratamentul asociat cu *Imuheptin* contribuie la ameliorarea vădită a indicilor metabolismului lipidic. Analizând rezultatele obținute, s-a constatat că, până la începutul tratamentului, la bolnavii examinați putea fi observată o creștere veridică a indicilor metabolismului lipidic, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, la bolnavii din lotul I s-a constatat normalizarea metabolismului lipidic în 40,0% din cazuri, la restul bolnavilor a fost determinată o scădere veridică a cantității colesterolului total, de la 7,28±0,21 până la 5,23±0,20 nmol/l (cu 28,1%,  $p < 0,001$ ), a LDL – cu 24,8% ( $p < 0,01$ ), a trigliceridelor – cu 29,7% ( $p < 0,001$ ). La bolnavii care au administrat *s-ademetionină* evoluția indicilor, de asemenea, a fost favorabilă, însă mai puțin evidentă comparativ cu cei care au luat *Imuheptin*: colesterolul total a scăzut cu 23,7%, ( $p < 0,001$ ); LDL – cu 20,7% ( $p < 0,05$ ); trigliceridele – cu 24,3% ( $p < 0,05$ ), iar în lotul martor – cu 2,1%, 6,9% și cu 11,1%, corespunzător.

Studiul efectuat a demonstrat că includerea produsului entomologic biologic activ *Imuheptin*-ului și a preparatului farmacologic *s-ademetioninei* în tratamentul complex al steatohepatitei nonalcoolice contribuie la ameliorarea considerabilă a spectrului lipidic.

Produsul entomologic biologic activ *Imuheptinul* a fost bine tolerat, reacții adverse și alergice nu au fost constatate.

### Concluzii

Includerea în tratamentul de bază a *Imuheptin*-ului contribuie la jugularea precoce a sindroamelor dolor, dispeptic și astenovegetativ. Asociat evoluției clinice pozitive. În 73,3% din cazuri s-a constatat normalizarea indicilor biochimici, a dimensiunilor ficatului, suprimarea sindroamelor citolitice și colestatic.

Micșorarea nivelului OPL și activarea fermenților SAO sub influența tratamentului complex cu includerea

*Imuheptin*-ului, demonstrează efectul membranoprotector, ce asigură suprimarea sindromului de citoliză și a inflamației mezenchiriale.

Produsul entomologic biologic activ *Imuheptin*-ul și preparatul farmacologic *s-ademetionina* posedă un efect antioxidant, manifestat prin diminuarea veridică a indicilor OPL și prin creșterea activității enzimelor SAO.

### Bibliografie

- Pântea V., Chicavâi V., Ciuhrii M. Tratamentul hepatitei cronice virale C cu Hepatito-Liz 1 și Hepatito-Liz 2. Romanian Journal of Gastroenterology, septembrie 2004, p. 180.
- Pântea V., Chicavâi V., Ciuhrii M. Tratamentul cu imuheptin în hepatita cronică virală C. Romanian Journal of Hepatology, octombrie 2005, p. 85-86.
- Dumbrava V. T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național, Chișinău, 2005.
- Bini E. J., McGready J. Prevalence of gallbladder disease among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Hepatology. 2005 May; 41(5): 1029-36.
- Yong Z., Dapeng L., Qingyong M., Chengxue D., Wei W. Wuke Chen factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2006; 21(9): 1455-1458.
- Богомолов П. О., Буеверов А. О. Многофакторный генез жировой болезни печени. Гепатолог. Форум, 2006: 3: 4-10.
- Волочкова Е. В., Кокорева Л. Н. Болезни печени и желчевыводящих путей. Печеночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции. Consilium - medicum, 2005; 7; 6.
- Павлов Г. С., Бакулин И. Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. Врач, 2007; 2: 24-28.
- Подымова С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представления о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении). Терапевтический архив, 2006; 4: 32-38.

Ludmila David, doctorandă  
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică  
USMF "Nicolae Testemițanu"  
Chișinău, MD-2025, str. N. Testemițanu, 27  
Tel.: 244534

Recepționat 16.02.2009

## Evaluarea hemostazei postextractionale dentare la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis

O. Zănoagă

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

### Evaluation of Hemostasis after Tooth Extraction in Patients with Uncompromised Hemostatic System

A study was performed with 30 patients who had their haemostatic system uncompromised whom were performed 40 tooth extractions. Analyzing received data was concluded that the endoalveolar blood clot was formed at 5-6`th minute after the extraction in 96,6% cases, one patient at 8-th minute. The presence of the contact between the blood clot and alveola margin and appearance of the retraction phenomena were considered to be the criteria of appreciating of clot quality.

**Key words:** tooth extraction, hemostasis, blood clot.

### Оценка гемостаза после зубных удалений у пациентов с интактной гемостатической системой

В исследование были включены 30 пациентов с нормальной системой гемостаза, которым были произведены 40 зубных удалений. Анализируя полученные данные, было отмечено, что у исследованных пациентов, формирование внутрилуночкового сгустка было зафиксировано на 5-6 минуте после удаления – в 96,6% случаев; у одного пациента – на 8-й минуте. Наличие контакта сгустка с краем лунки и появление феномена ретракции сгустка являются критериями оценки его качества.

**Ключевые слова:** зубное удаление, гемостаз, кровяной сгусток.

### Actualitatea temei

Orice intervenție chirurgicală, inclusiv extracția dentară, este însoțită de apariția unei hemoragii, oprirea căreia solicită intervenția unor mecanisme hemostatice deosebit de eficiente. După orice leziune vasculară, evenimentele secvențiale declanșate în scop hemostatic cuprind următoarele: vasoconstricția locală; activarea cascadei coagulării; formarea cheagului sangvin (dopului de fibrină); rețracția și liza cheagului (refacerea canalului vascular) [1, 2].

Extracția dentară poate fi considerată un adevărat test pentru mecanismele hemostatice ale organismului din mai multe motive [3]:

1. Țesuturile din regiunea OMF sunt foarte bine vascularizate.
2. În urma extracției rezultă o plagă deschisă, care produce o sângerare inevitabilă.
3. Este aproape imposibil să se asigure o compresiune supraalveolară eficientă în oprirea hemoragiei.
4. Limba are tendința de a explora plaga postoperatorie, dislocând uneori cheagul și determinând apariția unei sângerări suplimentare.
5. Enzimele salivare pot leza cheagul înainte de organizarea lui și de dezvoltarea țesutului de granulație.

Apariția sângelui în alveolă, după extracția dintelui, este o reacție fiziologică normală și aceasta trebuie considerată drept o evoluție benefică a intervenției. Sângele apărut servește drept substrat pentru formarea cheagului sangvin, care îndeplinește funcțiile hemostatică, protectoare (fiind o barieră biologică împotriva agresiunilor microbiene din mediul bucal) și plastică (servește ca matrice pentru țesuturi care închide

plaga postoperatorie). Extracția dintelui este urmată de o sângerare de o intensitate nesemnificativă și cu mici pierderi de sânge, deoarece în timpul intervenției se traumează vasele cu un diametru mic (până la 100 mkm) și, respectiv, cu presiunea sangvină mică (20-30 mm Hg).

La formarea cheagului sangvin participă trombocitele, sistemul vascular și proteinele plasmatică (factorii de coagulare) [1, 4]. Dereglarea funcției uneia dintre aceste componente (în cazurile de vasopatii, trombocitopenii, trombocitopatii, la persoanele cu o patologie hepatică avansată, nemonitorizarea medicației anticoagulante etc.) are drept urmare alterarea hemostazei în întregime, manifestându-se clinic printr-un sindrom hemoragipar. În acest sens, statutul general compromis poate implica apariția hemoragiilor postoperatorii, inclusiv după extracțiile dentare.

Un interes deosebit pentru stomatolog prezintă cunoașterea timpului de formare a cheagului endoalveolar după extracția dintelui și aprecierea calității lui, la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis. Datorită aspectelor complexe pe care le impune complicațiile extracțiilor dentare, în special hemoragia postextractională în practica stomatologică, considerăm că realizarea acestui studiu este de o reală importanță și de mare actualitate.

La momentul actual în sursele literare disponibile date detaliate despre evaluarea hemostazei postextractionale dentare nu am întâlnit.

### Scopul studiului

Determinarea timpului de formare a cheagului endoalveolar după extracția dintelui și aprecierea calității lui la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis.

### Material și metode

Studiul clinic a fost efectuat în secția Chirurgie OMF a Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență, în perioada februarie 2008 – august 2008. În studiu au fost incluși 30 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 21-78 de ani (19 bărbați, 11 femei) cărora li s-au efectuat 40 de extracții dentare.

Metodele de examen clinic au fost următoarele: anamneza; examenul obiectiv locoregional exo- și endobucal, cu aprecierea mobilității dentare, starea gingiei marginale și a apofizei alveolare în regiunea dintelui; determinarea indicilor hemodinamici (Ps, TA) pre- și postextractional.

La interogare, în scopul depistării semnelor de sângerare sporită, pacienții au răspuns la un șir de întrebări (anamneza hemoragică):

- Cât timp a continuat hemoragia după traumatisme, după intervențiile chirurgicale (extracții dentare, tonsilectomie, apendicectomie etc.)?
- Au fost sau se observă hemoragii gingivale, nazale, renale, gastrointestinale, hemartroze?
- Bolnavul a avut hemoragii peteșiale pe tot corpul sau pe mâini și pe picioare, în locurile unde îmbrăcămintea e strâns lipită de piele.
- Particularitățile menstruațiilor, volumul sângelui pierdut.
- Au avut loc asemenea manifestări la rudele apropiate (mai ales, la bărbați) ale bolnavului pe linia mamei.
- Prezența sau lipsa patologiilor concomitente care pot influența hemostaza (hepatite, ciroze hepatice etc.), folosirea unor medicamente care pot dereglă hemostaza (antitrombotice).

Metodele paraclinice de investigație: radiografia panoramică și retroalveolară.

Pentru o examinare de orientare a sistemului hemostatic, la pacienții examinați preextractional, a fost determinat timpul de sângerare după Duke și timpul de coagulare după Lee-White.

Toate extracțiile dentare s-au efectuat sub anestezie locală cu sol. Lidocaină 2%, fără vasoconstrictor, iar traumatismul operatoriu a fost minim (cu lezarea minimă a gingiei marginale și fără fracturi ale pereților alveolari sau ale septului osos interradicular).

Pentru evaluarea hemostazei endoalveolare și determinarea calității cheagului format, au fost utilizate următoarele criterii de apreciere, fixând timpul postextractional de evidență:

- Prezența sau lipsa sângerării.
- Timpul de formare a cheagului endoalveolar.
- Prezența sau lipsa contactului cheagului cu marginea alveolei.
- Omogenitatea cheagului.
- Raportul cheagului cu marginea alveolei (supraalveolar, la nivelul alveolei, sub marginea alveolei).

### Rezultate și discuții

În urma cercetărilor efectuate s-a constatat că, la 25 de pacienți (83,3%), imediat postextractional sângele a umplut alveola și s-a revărsat în afara ei. Durata sângerării a fost în

medie 1 minut, de intensitate nesemnificativă. În 5 cazuri sângerarea s-a limitat la marginea alveolei. Reducerea fluxului sangvin se datorește, în primul rând, capilarelor lezate care răspund la afectare prin vasoconstricție reflexă locală, ceea ce condiționează îngustarea lumenului lor, scăderea vitezei de circulație și micșorarea sângerării [1, 2]. Astfel, spasmul capilar constituie prima reacție protectoare, care apare la traumatizarea țesuturilor. Reacția vasospastică a microvaselor este condiționată de contracția celulelor musculare netede ale peretelui vascular, care apare sub influența substanțelor biologice active eliberate din trombocite (serotonina, tromboxanul A<sub>2</sub>) și din endoteliu (endoteline). Intensitatea vasoconstricției depinde și de calitatea membranei bazale, anume de conținutul acidului hialuronic în componența ei, care se sintetizează cu participarea activă a vitaminelor C, P, a glucocorticoizilor, a ionilor de calciu și a catecolaminelor (adrenalină, noradrenalină) [1, 5]. Concomitent au loc fenomenele de adezivitate și de agregabilitate a trombocitelor, activarea cascadei coagulării și formarea cheagului sangvin (dopului de fibrină).

În 96,6% din cazuri formarea cheagului endoalveolar a fost apreciată în al 5-6-lea minut postextractional, iar la un pacient – în al 8-lea minut, ceea ce corespunde cu transformarea sângelui din stare lichidă în stare de gel (prin trecerea fibrinogenului din forma solubilă într-o rețea insolubilă de fibrină sub influența trombinei formată din protrombină). Astfel, trombusul sangvin format este alcătuit dintr-o rețea de fibre de fibrină care sunt dispuse în toate direcțiile și care înglobează elemente figurate sangvine, plachete și plasmă. Cheagul neoformat este omogen și în contact cu marginile alveolei. Prezența acestui contact se datorează fibrelor de fibrină din componența cheagului, care au proprietatea de a se atașa la marginile alveolei. De aceea, trombusul sangvin devine aderent și, în consecință, împiedică pierderile suplimentare de sânge. Peste aproximativ 5 minute după formarea cheagului, s-a observat apariția unui lizereu roșu-deschis la periferie, comparativ cu culoarea roșu-închis din centrul cheagului. Astfel, apare un cheag neomogen cu păstrarea contactului cu marginile alveolei.

Imediat după formarea cheagului sangvin, acesta capătă diverse rapoarte față de marginea alveolei (supraalveolar, la nivel, sub marginea alveolei). Apariția raportului supraalveolar a fost înregistrat la 8 pacienți, dintre care în 7 cazuri – după extracția dinților de la arcada dentară superioară. Peste aproximativ 5 minute se determină o trecere a cheagului la nivelul alveolei, ceea ce coincide cu apariția neomogenității, iar în al 10-lea minut – sub marginea alveolei. Apariția inițială a cheagului format la nivelul alveolei a fost înregistrată la 22 de pacienți, dintre care în 12 cazuri după extracția dinților de la arcada dentară inferioară. Peste aproximativ 5 minute se determină prezența cheagului sub marginea alveolei, ceea ce coincide cu apariția neomogenității. Această „migrare” a cheagului în raport cu marginea alveolei, probabil, poate fi explicat printr-un debut al fenomenului de retracție. Trombocitele contribuie direct la contracția trombusului prin activarea trombosteninei, a moleculelor de actină și de miozină, care toate sunt proteine contractile trombocitare care determină contracții puternice ale spiculiilor plachetari

atașați de fibrină. Acest fapt facilitează comprimarea rețelei de fibrină, până la o dimensiune mai mică. De aceea, un deficit al retracției trombusului constituie un indiciu că numărul de plachete circulante ar putea fi scăzut. Astfel, în urma retracției, cheagul devine mai mic și mai dens, el se numește cheag retractat sau ferm, spre deosebire de cheagul lax, care a fost până la retracție. Acest fenomen de retracție contribuie și la apropierea capetelor peretelui lezat al capilarului, restabilind integritatea acestuia [1]. Retractivitatea cheagului durează 2–24 de ore. După retracție, cheagul suportă treptat un proces de topire numit fibrinoliză. Aceasta se datorește unei enzime proteolitice, plasmina (fibrinolizina), activată și ea în timpul coagulării. Fibrinoliza are drept efect îndepărtarea cheagului și dezobstruarea vasului prin care se poate relua circulația. În felul acesta sunt îndepărtate toate consecințele lezării vasului.

Rezumând cele expuse anterior, trebuie să accentuăm faptul că atât anamneza hemoragică negativă cât și valorile normale ale timpului de sângerare după Duke și ale timpului de coagulare după Lee-White presupun că, la bolnavul examinat funcțiile sistemului de hemostază sunt în normă. Analizând datele obținute constatăm că, la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis, formarea cheagului endoalveolar, în majoritatea cazurilor, are loc în al 5-6-lea minut postextracțional, iar prezența contactului cheag/marginea alveolei și apariția fenomenului de retracție a cheagului sunt criteriile de apreciere a calității lui.

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

#### Concluzii

1. La pacienții, cu un sistem hemostatic necompromis, formarea cheagului endoalveolar are loc în al 5-6-lea minut

postextracțional.

2. Prezența de contact al cheagului cu marginea alveolei și apariția fenomenului de retracție a cheagului sunt criteriile de apreciere a calității lui.

3. La examinarea plăgii postextracționale, care trebuie efectuată neapărat de către medic peste 20 de minute, prezența contactului cheagului cu marginea alveolei și apariția fenomenului de retracție permite pacientului de a abandona instituția curativă.

4. Evaluarea preextracțională a sistemului hemostatic al organismului și respectarea principiilor chirurgicale de bază are un rol important în profilaxia hemoragiilor postextracționale.

#### Bibliografie

1. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău, 2007, p. 317-333.
2. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. М., 2007; 5: 55-56.
3. Gănuță N. Chirurgie Oro-Maxilo-Facială. Vol. II, București, 1999, p.175-177.
4. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. Санкт-Петербург, 2006, с. 9.
5. Cojocaru V. Dereglări hemostazice în stări patologice critice. Chișinău, 2006, p. 28-37.

**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 20.01.2009**

## Eficacitatea osteosintezei mandibulei prin acces endooral

D. Sîrbu

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

### Successful Use of the Endooral Approach in Mandible Osteosynthesis

The article describes the effectiveness of mandible osteosynthesis using the endooral approach. Using six criteria to compare the two methods of surgical treatment the author shows endoral mandible osteosynthesis is 11,5 times more effective than that done exorally.

Key words: trauma, fracture, mandible, osteosynthesis.

### Эффективность остеосинтеза нижней челюсти внутриворотным доступом

Была введена в практику методика определения эффективности метода остеосинтеза нижней челюсти внутриворотным доступом. Метод позволяет комплексно оценить результаты лечения и выбрать более эффективный метод оперативной интервенции. Детальный анализ вне – и внутриворотных методов хирургического лечения, по шести критериям оценки, доказал, что метод остеосинтеза нижней челюсти внутриворотным доступом в 11,5 раза эффективней в сравнении с вневоротным доступом.

**Ключевые слова:** переломы нижней челюсти, остеосинтез, доступы.

### Actualitatea

Actualmente frecvența fracturilor de mandibulă continuă să fie destul de înaltă (70-80%) [1, 2]. În structura scheletului facial incidența fracturilor de mandibulă, de asemenea, este înaltă, determinată de poziția sa proeminentă, de forma sa și de existența unor zone cu rezistență osoasă redusă. Tratamentul fracturilor de mandibulă necesită sustragerea pacienților de la activitatea de muncă pentru o perioadă îndelungată, fiind însoțit de consecințe nocive psihoemoționale. În mod tradițional acestor pacienți li se aplică tratamentul conservativ-ortopedic, prin utilizarea diferitelor procedee și dispozitive ortopedice. În situațiile în care este imposibilă reducerea deplasării și fixarea fragmentelor în poziție corectă, se efectuează osteosinteza [3].

De regulă, osteosinteza mandibulei se efectuează prin acces exooral [4, 5], cu un șir de deficiențe: traumatism exagerat al țesuturilor moi perimandibulare cu consecințele respective; o posibilă traumatizare a formațiunilor anatomice importante; suturarea stratificată a plăgii exoorale necesită un timp mai îndelungat, iar adaptarea marginilor plăgii este mai responsabilă din punct de vedere estetic, față de cea endoorală; cicatrice cutanată postoperatorie.

Pentru evitarea acestor deficiențe a fost elaborată și implementată în practica stomatologică metoda de osteosinteza prin acces endooral [6, 7, 8].

### Scopul lucrării

Aprecierea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu fracturi de mandibulă și stabilirea celei mai eficiente metode de osteosinteza – prin acces endooral sau exooral.

### Material și metode

În perioada anilor 2002-2008 au fost examinați, operați și supravegheați, de către autor, 142 de pacienți cu fracturi de mandibulă. Majoritatea pacienților cu fracturi de mandibulă au fost bărbați (83,9%), femeile constituind 16,1%. Mai frecvente sunt fracturile la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20-29 de ani (35,29%), urmați de cei cu vârsta între 30-39 de ani (17,65%) și 40-49 (17,65%) de ani, iar la femei – 20-29 (21,74%) de ani, 30-39 (30,43%) de ani și 40-49 (17,39%) de ani.

În funcție de accesul la locul fracturat, pacienții au fost divizați în două grupuri: grupul de studiu l-au constituit 95 de pacienți, operați prin acces endooral; grupul de referință – 47 de pacienți operați prin acces exooral.

Pentru fixarea fragmentelor, am utilizat miniplăci din titan *Конмет*, *Stryker*, *Syntez* de diferită configurație, cu lungimea de la 2 până la 6 cm, cu grosimea de 2 mm, numărul de orificii 4-8 și șuruburi cu diametrul de 2 și 2,3 mm, iar în lungime – de la 5 până la 17 mm. Pentru sutura osoasă a fost utilizat fir metalic din oțel inoxidabil sau din titan, cu diametrul de 0,4-0,8 mm. Forarea canalelor în fragmente se efectuează cu bormașina, piesa dreaptă, freze cilindru.

Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a efectuat prin metoda *Evaluării eficacității tratamentului chirurgical al fracturilor de mandibulă prin acces endooral*.

Metoda de apreciere a rezultatelor a inclus următoarele etape:

1. Alcătuirea matricei rezultatelor osteosintezei în grupul de studiu și în cel de referință.
2. Compararea grupului de studiu versus grup de referință în baza algoritmului testului „*t-Student*” al lui .
3. Analiza comparativă a pacienților din grupul de studiu și din cel de referință.
4. Aprecierea integrală a rezultatelor tratamentului.
5. Analiza rezultatelor.
6. Concluzii.

### Rezultate și discuții

#### Etapa 1. Alcătuirea de matrice a rezultatelor osteosintezei în grupul de studiu și în cel de referință

Matricea rezultatelor tratamentului este reprezentată printr-un tabel care cuprinde date referitoare la pacienți și rezultatele tratamentului lor.

#### Etapa 2. Compararea grupului de studiu cu cel de referință în baza algoritmului testului *t-Student*

Algoritmul de calcul *t-Student* [9] s-a apreciat în baza rezultatelor criteriului „complicații postoperatorii” la pacienți din grupul de studiu și din grupul de referință. Rezultatele cercetării au arătat că deosebirea dintre frecvența complicațiilor postoperatorii, la pacienții cu fracturi de mandibulă operați prin acces endooral ( $11,6\% \pm 3,3\%$ ) și prin acces exooral ( $36,2\% \pm 7,0\%$ ), este statistic veridică. Nivel de probabilitate a prognosticului exact, în astfel de concluzie, constituie 99,9% din 100% ( $p < 0,001$ ). Astfel, compararea grup de studiu versus grup de referință în baza algoritmului testului *t-Student* a făcut posibilă identificarea distincțiilor statistice de indice, la pacienții din grupurile de studiu și de referință.

#### Etapa 3. Analiza comparativă a pacienților din grupul de studiu și din cel de referință

Pentru a evalua eficacitatea osteosintezei mandibulei prin acces endooral și exooral, au fost selectate 6 criterii: aria de răspândire a edemului; regresivitatea edemului; sindromul algic postoperatoriu; jugularea durerii; complicațiile postoperatorii; durata de spitalizare.

**3.1. Aria de răspândire a edemului** postoperatoriu se aprecia în funcție de regiunile implicate. Astfel, răspândirea minimă, într-o singură regiune, se aprecia cu 1 punct, iar răspândirea maximă, în mai multe regiuni (ex., regiunile mentonieră, submentonieră, submandibulară, parotidomaseterică, geniană, retromandibulară), cu 6 puncte.

Rezultatele cercetării au arătat că valoarea medie a răspândirii edemului postoperatoriu, la pacienții din grupul de studiu, a constituit  $1,7 \pm 0,07$  puncte (regiuni), iar la pacienții din grupul de referință –  $4,2 \pm 0,05$  puncte (regiuni). Aprecierea indicelui după criteriul *t-Student* a arătat că deosebirea între grupuri este statistic veridică. Valoarea testului *t-Student* a constituit 29,1, ceea ce este mai mult decât valoarea tabelară a criteriului *t-Student*  $t_{tabelar} = 2,0$  (95%) – 2,6 (99%) – 3,4 (99,9). Aceasta a permis să concluzionăm că, în cazul osteosintezei mandibulei prin acces endooral, răspândirea edemului postoperatoriu



este veridic mai mică ( $1,7 \pm 0,07$  regiuni), comparativ cu accesul exooral ( $4,2 \pm 0,05$  regiuni). Această diferență se va manifesta în colectivitatea generală, adică pe întreg teritoriul Republicii Moldova, cu o probabilitate a prognosticului exact egal cu mai mult de 99,9%. Diferența este semnificativă la nivelul  $p < 0,001$ .

**3.2. Regresiunea edemului** la pacienții operați se evalua în funcție de numărul de zile. Astfel, 1 este persistarea minimă a edemului timp de 1 zi, iar 9 – persistarea maximă a edemului timp de 9 zile. Trebuie să menționăm faptul că, cu cât mai devreme va fi atestată regresiunea edemului, cu atât eficacitatea tratamentului chirurgical va fi mai înaltă.

Rezultatele cercetărilor au arătat că, la pacienții operați prin acces endooral regresiunea edemului a constituit  $2,9 \pm 0,08$  zile, iar prin acces exooral –  $7,1 \pm 0,13$  zile.

Aprecierea regresiei edemului postoperatoriu, în ambele grupuri de cercetare, cu utilizarea criteriului *t-Student* a constatat o diferență statistic veridică. Astfel, valoarea *t-Student* s-a dovedit a fi egală cu 3,5, ceea ce este mai sporită versus valoarea tabelară {2,0 – 2,6 – 3,4}. În baza rezultatelor obținute, putem afirma că regresiunea edemului postoperatoriu, în osteosinteza mandibulei prin acces endooral, este veridic mai rapidă ( $2,9 \pm 0,08$  zile), comparativ cu accesul exooral ( $7,1 \pm 0,13$  zile). Regresiunea edemului, mai rapidă de 2,4 ori, în accesul endooral se va manifesta pe întreg teritoriul țării, cu o probabilitate a prognosticului exact de 99,9%. Diferența obținută este statistic semnificativă la nivelul  $p < 0,001$ .

### 3.3. Sindromul algic postoperatoriu

Calculul statistic au arătat că sindromul algic postoperatoriu s-a determinat în medie la 41 de pacienți din 100, la care osteosinteza mandibulei s-a efectuat prin acces endooral ( $41,1\% \pm 5,0\%$ ). Prin acces exooral, la toți pacienții s-a determinat sindromul algic postoperatoriu ( $100,0\% \pm 0,0\%$ ).

Aprecierea după criteriul *t-Student* a arătat că diferența de frecvență a sindromului algic, între grupe, este statistic veridică. Valoare calculată *t-Student* a constituit 11,8, ceea ce este semnificativ mai mare decât valorile tabelare ale criteriului *t-Student* tabelar = {2,0 – 2,6 – 3,4}. Astfel, în osteosinteza mandibulei prin acces endooral se determină veridic prezența sindromului algic postoperatoriu la mai puțini pacienți ( $41,1\% \pm 5,0\%$ ), comparativ cu accesul exooral în care se manifestă la toți pacienții ( $100,0\% \pm 0,0\%$ ). Această diferență se va manifesta în colectivitatea generală, adică pe întreg teritoriul al Republicii Moldova, cu probabilitatea prognosticului  $\leq 99,9\%$ . Diferența obținută este statistic semnificativă la nivelul  $p < 0,001$ .

**3.4. Jugularea durerii** se aprecia în numărul de zile în care pacienții necesitau o medicație analgezică până la dispariția sindromului algic. Cu cât este mai mică perioada de durere, cu atât eficacitatea tratamentului chirurgical este mai înaltă. Rezultatele cercetării au arătat că, la pacienții operați prin acces endooral, numărul de zile pentru jugularea durerii a constituit  $0,9 \text{ zile} \pm 0,12$  zile, iar la pacienții operați prin acces exooral –  $4,9 \text{ zile} \pm 0,10$  zile. Determinarea distincției vizavi de durata de jugularea a durerii postoperatorii, în ambele grupuri de cercetare prin utilizarea cri-

terului *t-Student*, a constatat o deosebire statistic veridică. Astfel, valoarea *t-Student* s-a dovedit egală cu 3,6, ceea ce prevalează valorile tabelare {2,0 – 2,6 – 3,4}. Rezultatele obținute permit să afirmăm că, în osteosinteza mandibulei prin acces endooral, durata de înlăturare a durerii veridic este mai mică ( $0,9 \text{ zile} \pm 0,12 \text{ zile}$ ), comparativ cu pacienții operați prin acces exooral ( $4,9 \text{ zile} \pm 0,10 \text{ zile}$ ). Această diferență se va manifesta în colectivitatea generală, cu o probabilitate a prognosticului  $\leq 99,9\%$ . Diferența obținută este statistic semnificativă la nivelul  $p < 0,001$ .

**3.5. Durata de spitalizare.** Criteriul dat caracterizează eficacitatea tratamentului chirurgical din aspectul cheltuielilor financiare. Astfel, cu cât perioada de spitalizare este mai mică, cu atât cheltuielile financiare la un pacient sunt mai mici. Rezultatele cercetărilor au arătat că durata medie de spitalizare, la pacienții operați prin acces endooral, a constituit  $12,4 \pm 0,7$  zile, iar prin acces exooral –  $11,2 \pm 0,7$  zile.

Rezultatele cercetării au arătat că valoarea *t-Student* s-a dovedit egală cu 1,2. Valoarea obținută s-a dovedit mai mică decât valorile tabelare {2,0 – 2,6 – 3,4}. Aceste date permit să afirmăm că nu este deosebire esențială în durata de spitalizare, la pacienții operați prin acces endooral și la cei operați prin acces exooral. Statistic deosebirea nu a fost demonstrată. Astfel, nu putem afirma că durata de spitalizare într-un grup este mai mare sau mai mic versus alt grup. Dimpotrivă, valoarea *t-Student* a arătat că durata medie de spitalizare este egală în ambele grupuri. După acest criteriu accesul endooral și exooral s-au dovedit egale ( $p > 0,05$ ).

**3.6. Complicațiile postoperatorii.** După cum a fost demonstrat anterior, diferența dintre frecvența complicațiilor postoperatorii, la pacienții operați prin acces endooral ( $11,6\% \pm 3,3\%$ ), și la pacienții operați prin acces exooral ( $36,2\% \pm 7,0\%$ ), este statistic veridică. Probabilitatea prognosticului exact al acestei afirmații constituie 99,9% din 100% ( $p < 0,001$ ). Această diferență se va manifesta în colectivitatea generală, adică pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

### Etapa 4. Evaluarea integrală a rezultatelor tratamentului chirurgical

Aprecierea integrală este o apreciere complexă, obținută la compararea a două metode de tratament chirurgical, după 6 criterii. Evaluarea integrală se face în baza alcătuirii unei funcții speciale, care se numește funcția de stabilire [1]. Funcția de stabilire are scopul de a demonstra logic care dintre două metode de tratament chirurgical este mai eficientă, în funcție de criteriile cercetate.

Determinarea funcției de stabilire se efectuează după formula / 1 /.

$$\omega_i^e = \begin{cases} "1", & \text{dacă } x_i \text{ este "mai bun" } x_i^c & \text{cu condiția că } p < 0,05 \\ "0,5", & \text{dacă } x_i \text{ este "egal" } x_i^c & \text{, cu condiția că } p \geq 0,05 \text{ / 1 /} \\ "0", & \text{dacă } x_i \text{ este "mai rău" } x_i^c & \text{cu condiția că } p < 0,05, \end{cases}$$

unde  $\omega_i^e$  "–" funcția de stabilire a rezultatului tratamentului „i” în grupul de studiu;

$x_i^e$  "–" valoarea rezultatului tratamentului „i” în grupul de studiu;

$x_i^c$  "–" valoarea rezultatului tratamentului „i” în grupul de referință.

Vom prezenta un model de indicație a funcției  $\omega_i^e$  după criteriul *Complicații postoperatorii*. În medie frecvența complicațiilor postoperatorii, la pacienții operați prin acces endooral, constituie  $x_i^e = 11,6\%$ , iar prin acces exooral este egal cu  $x_i^c = 36,2\%$ . Statistic diferența dintre indici s-a dovedit veridică ( $p < 0,001$ ). Din rezultatele obținute este cert că cu cât valoarea complicațiilor este mai mică, cu atât rezultatul tratamentului chirurgical este mai bun.

Din formula /1/ determinăm că:

$x_i^e$  este „mai bun” decât  $x_i^c$ , cu condiția că  $p < 0,05$ ,

adică, s-a dovedit că grupul de studiu este „mai bun” versus grupul de referință după criteriul frecvenței complicațiilor postoperatorii. Dacă grupul de studiu veridic este „mai bun”, atunci lui i se conferă funcția de stabilire egală cu  $\omega_i^e = 1$ , iar grupului de referință, care s-a dovedit veridic „mai rău” după criteriul dat, i se conferă valoarea 0.

În alt rezultat al cercetării, durata medie a spitalizării, la pacienții operați prin acces endooral, a constituit  $12,4 \pm 0,7$  zile, iar prin acces exooral –  $11,2 \pm 0,7$  zile. În acest caz diferența statistică nu a fost semnificativă. După acest criteriu accesele endooral și cel exooral s-au dovedit egale ( $p > 0,05$ ). Astfel, grupurile se consideră „identice” din punct de vedere al funcției de stabilire, adică:

$\omega_i^e = 1$  „=” {“0,5”, dacă  $x_i^e$  „egal”  $x_i^c$ } cu condiția că  $p \geq 0,05 / 1 /$ .

Fiecărui grup i se conferă o valoare egală.

$$\omega_i^e = \omega_i^c = (1+0) / 2 = 0,5.$$

Astfel, funcția de stabilire poate lua una dintre trei valori:

«1», dacă rezultatul tratamentului este „mai bun” în grupul de studiu;

«0», dacă rezultatul tratamentului este „mai rău” în grupul de studiu;

«0,5», dacă rezultatul tratamentului este „egal” în grupul de studiu și în cel de referință.

Evaluarea integrală a două metode chirurgicale de tratament s-a efectuat după formula / 2 /:

$$I^{e,c} = \frac{1}{N} \sum_{l=1}^N \omega_l^{e,c} \quad / 2 /$$

unde  $I^{e,c}$  „-” Evaluarea integrală de rezultate ale tratamentului chirurgical în grupurile de studiu ( $I^e$ ) și de referință ( $I^c$ ).

$\omega_l^e$  „-” Funcția de stabilire a rezultatelor tratamentului chirurgical în grupurile de studiu ( $I^e$ ) și de referință ( $I^c$ ).

N „-” Numărul de criterii selectate pentru aprecierea rezultatelor tratamentului.

Rezultatele finale ale evaluării integrale sunt prezentate în tabelul 1.

Valoare integrală a indicelui poate varia de la  $I = 0$  (minim) până la  $I = 100$  (maxim). Metoda chirurgicală de tratament, care obține o apreciere integrală egală cu «100», se consideră a fi cea mai eficientă metodă. Grupul „mai rău” se consideră cel cu aprecierea integrală egală  $I = «0»$ . Valoarea aprecierii integrale practice variază de la 0 până la 100.

Rezultatele cercetărilor în baza a 6 criterii au arătat că metoda de osteosinteză a mandibulei prin acces endooral s-a dovedit „mai bună” după 5 criterii: sindromul algic postoperatoriu; înlăturarea durerii; răspândirea edemului; regresivitatea edemului; complicațiile postoperatorii. După al 6-lea criteriu – durata de spitalizare – ambele metode s-au dovedit a fi „egale”. Așadar, aprecierea integrală a grupului de studiu a constituit 92, iar a grupului de referință – 8. Astfel, aprecierea integrală a osteosintezii mandibulei prin acces endooral s-a dovedit de 11,5 ori mai eficientă versus osteosinteza mandibulei prin acces exooral (92 : 8). Acest rezultat permite să afirmăm că metoda de osteosinteză a mandibulei prin acces endooral este mult mai eficientă. Avantajul acestei metode a fost demonstrată veridic prin criteriile cercetate: manifestarea și răspândirea mai mică a edemului postoperatoriu; regresivitatea edemului postoperatoriu într-un timp mai scurt; durerea postoperatorie de intensitate mai mică; jugularea durerii postoperatorii într-un timp mai redus; frecvența mai mică a complicațiilor postoperatorii.

**Etapa 6** constituie concluziile finale versus rezultatele osteosintezii mandibulei prin acces endooral care coincid cu concluziile acestui articol.

Tabelul 1

Evaluarea integrală a tratamentului chirurgical la pacienți (grupul de studiu și grupul de referință)

Nr. d/o	Criteriile de evaluare a tratamentului	Unitatea de măsură	Grupul de studiu	Grupul de referință	Criteriul t-Student	Funcția de probabilitate	Rezultatul mai bun – „1”, mai rău – „0”, egal – „0,5”		Suma	
						“p”	Gr. de studiu	Gr. de referință		
1.	Sindromul algic postoperatoriu	%	41,1 ± 5,0	100,0 ± 0	11,8	< 0,001	1	0	1	
2.	Jugularea durerii	zi	0,9 ± 1,1	4,9 ± 0,1	3,6	< 0,001	1	0	1	
3.	Regresivitatea edemului	zi	2,9 ± 0,1	7,1 ± 1,2	3,5	< 0,001	1	0	1	
4.	Răspândirea edemului	reg.	1,7 ± 0,1	4,2 ± 0,1	29,1	< 0,001	1	0	1	
5.	Complicațiile postoperatorii	%	11,6 ± 3,3	36,2 ± 7,0	3,2	< 0,01	1	0	1	
6.	Durata de spitalizare	zi	12,4 ± 0,7	11,2 ± 0,7	1,2	> 0,05	0,5	0,5	1	
Total								5,5	0,5	6
Evaluarea integrală								92	8	100
Concluzie:		În baza a 6 criterii selectate, rezultatul integral al tratamentului chirurgical a fost de 11,5 ori mai bun în grupul de studiu, în comparație cu grupul de referință.						92 : 8 = 11,5		

### Concluzii

1. În rezultatul cercetărilor a fost elaborată metoda de aprecierea a eficacității rezultatelor tratamentului fracturilor de mandibulă, care conține 6 etape.

2. În rezultatul utilizării metodei respective s-a determinat că metoda de osteosinteză a mandibulei prin acces endooral este de 11,5 ori mai eficientă decât cea prin acces exooral.

3. În premieră a fost demonstrat statistic veridic că osteosinteza mandibulei prin acces endooral este mai eficientă prin: manifestarea și răspândirea mai reduse ale edemului postoperatoriu; regresivitatea edemului postoperatoriu într-un timp mai scurt; durerea postoperatorie de intensitate mai redusă; jugularea durerii postoperatorii într-un timp mai scurt; frecvența mai mică a complicațiilor postoperatorii.

### Bibliografie

1. Burlibașa C. Chirurgie orală și maxilofacială. București, 1999.
2. Швырков М., Афанасьев В., Стародубцев В. Неогнестрельные переломы челюстей. Москва, 1999.
3. Попов С. А. Сравнительная оценка методов остеосинтеза нижней челюсти внутриротовым доступом. Дис. к. м. н. С.-Петербург, 1994.

4. Myron R., Tucker. et al. Rigid Fixation for Maxillofacial Surgery. Philadelphia, 1991.
5. Topalo V., Sirbu D. Aspecte contemporane de osteosinteză a mandibulei. USMF „Nicolae Testemițanu”. Anale științifice. Ediția III, vol. III, 17-18 octombrie, Chișinău, 2002, p. 361-366.
6. Champy M., Lodde J., Jaeger J., Must D. Mandibular osteosynthesis by miniature screwed plates via a bucal approach. J. Maxillofacial Surgery, 1973, p. 1-79.
7. Sirbu D. Osteosinteza endoorală funcțională stabilă a mandibulei cu miniplăci din titan. Curierul medical, 2005; 4: 27-30.
8. Sirbu D. Reabilitarea precoce a pacienților cu fracturi de mandibulă. USMF „Gr. T. Popa”. Zilele Facultății de Medicină Dentară. Ediția IX., 4-6 martie, Iași România, 2005, p. 279-281.
9. Полюдов С. И., Морошану М. И. Проектирование компьютерных технологий в здравоохранении. Кишинэу, 1993, с. 84-89.

**Dumitru Sirbu, asistent universitar**

*Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Stomatologie Ortopedică și Implantologie Orală*

*Facultatea Perfecționarea Medicilor, USMF „Nicolae Testemițanu”*

*Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1*

*Tel.: 205318, 205308*

*E-mail: drdims@mail.ru*

**Recepționat 20.01.2009**

## Influența tratamentului de durată cu *Prestarium* asupra funcției sistolice și celei diastolice ale ventriculului drept, la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică complicată cu cord pulmonar cronic

I. Butorov, S. Butorov, N. Bodrug, A. Cojocar

Catedra Boli Interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Treatment with Prestarium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Pulmonary Heart

The results of the complex examination of 40 patients with chronic obstruction pulmonary diseases complicated with chronic pulmonary heart showed up the activation of renin-angiotensin-aldosterone system (rising of renin and angiotensin converting enzyme activity, aldosterone plasmatic concentration). The rising of renin activity and aldosterone concentration correlate with the level of pulmonary hypertension, hypoxemia, structural and functional changes of right and left ventricle. The process of heart remodeling is characterized by increasing of anterior wall thickness and dimensions of right ventricle and right auricle, signs of diastolic (impaired or pseudonormal relaxation) and systolic dysfunction of right ventricle. The administration of inhibitor of angiotensin converting enzyme prestarium in compensated chronic pulmonary heart leads to depression of average pressure in the pulmonary artery, improvement of right ventricle and left ventricle diastolic function, and a tendency to decrease the thickness anterior wall of right ventricle, systolic and diastolic dimensions of both ventricles, dimensions of right auricle.

**Key words:** chronic obstruction pulmonary diseases, chronic pulmonary heart, Prestarium.

### Изменения систолической и диастолической функции правого желудочка у больных ХОБЛ и хроническим легочным сердцем под влиянием длительного лечения престариумом

По результатам комплексного обследования 40 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, выявлена активация РААС в виде увеличения активности ренина, АПФ и концентрации альдостерона в плазме крови. Повышение активности ренина и концентрации альдостерона взаимосвязано с уровнем ЛГ, гипоксемии, структурно-функциональными изменениями ПЖ и ЛЖ. Процесс ремоделирования сердца у больных ХОБЛ и ХЛС характеризуется увеличением толщины передней стенки и размеров полости ПЖ и ЛЖ, признаками диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации или псевдонормального типа и нарушения систолической функции ПЖ. Назначение ингибитора АПФ престариума при компенсированном ХЛС через год от начала лечения приводит к уменьшению СрДЛА, улучшению диастолической функции ПЖ и ЛЖ, наблюдается тенденция к уменьшению толщины передней стенки ПЖ, систолического и диастолического размеров обоих желудочков, а также размеров ЛЖ.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, ХЛС, ингибитор АПФ, престариум.

### Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) în prezent deține unul dintre locurile de frunte în structura cauzelor de deces, fapt care atribuie o mare importanță medicală și social-economică acestei patologii. Una dintre cauzele de bază în scăderea calității vieții, pierderea capacității de muncă și în decesul precoce al pacienților cu BPOC este apariția hipertensiunii pulmonare (HP) și dezvoltarea cordului pulmonar cronic (CPC) decompensat, frecvența căruia, la bolnavii cu BPOC, atinge 25-30% [1, 2, 3]. Eficacitatea insuficientă a metodelor cunoscute de tratament al CPC determină necesitatea elaborării noilor căi de rezolvare a acestei probleme. Pe parcursul ultimului deceniu au apărut date noi despre patogenia CPC, care demonstrează rolul sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) în: tulburările hemodinamicii pulmonare; formarea hipertensiunii pulmonare; și dezvoltarea insuficienței cardiace. Este stabilit că nivelul enzimelor de conversiune a angiotensinei (ECA) și a componentelor SRAA corelează cu gradul de hipoxie, iar CPC decompensat și insuficiența respiratorie sunt însoțite de creșterea activității SRAA [4, 5]. Conform viziunilor contemporane despre procesul de remodelare morfofuncțională a miocardului și a peretelui vascular, pentru dezvoltarea fibrozei și a hipertrofiei este responsabilă creșterea nivelului de angiotensină II și de aldosteron, care sunt efectorii de bază ai SRAA. Ca rezultat, folosirea preparatelor care limitează acțiunea componentelor plasmatici și tisulari activi ai SRAA asupra miocardului și vaselor, în special, a inhibitorilor enzimei de conversiune a angiotensinei (ECA), sunt examinate de majoritatea cercetătorilor în legătură directă cu perspectivele de prevenire a progresiei proceselor de remodelare a mușchiului cardiac, sporirea calității și duratei vieții bolnavilor. Conform unor surse, chiar și administrarea de scurtă durată (2-6 luni) a IEC, la bolnavii cu CPC decompensat, este însoțită de încetinirea progresiei insuficienței cardiace, de ameliorarea prognosticului și de sporirea calității vieții la bolnavi, precum și de dinamica unui șir de parametri hemodinamici [4, 5, 6]. În același timp, în literatură aproape lipsesc date despre rezultatele tratamentului bolnavilor cu BPOC și cu CPC cu IEC, iar lucrările publicate la această temă se limitează la administrarea relativ scurtă a preparatelor.

### Scopul studiului

Studierea sistemului renin-angiotensin-aldosteron și a indicilor structural-funcționali ai compartimentelor drepte și stângi ale cordului, la bolnavii cu BPOC, complicată cu CPC, și determinarea posibilității de corecție prin tratament îndelungat cu IEC Prestarium.

### Material și metode

La baza lucrării sunt rezultatele supravegherii de lungă durată (2 ani) a 40 de bolnavi cu BPOC, complicată cu dezvoltarea CPC, care se aflau la tratament în staționar (Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății RM), apoi ambulatoriu. Stabilirea diagnosticului, evaluarea severității BPOC și a insuficienței respiratorii (IR) s-au efectuat după criteriile curente în baza tabloului clinic tipic al maladiei, a tabloului

radiologic (prezența emfizemului obstructiv, a pneumosclerozei, schimbările desenului pulmonar ș. a.), precum și a rezultatelor investigației funcției respirației externe (IR obstructivă sau mixtă, cu micșorarea progresivă a VEMS1). În studiu s-au inclus bolnavi cu BPOC în remisiune, cu prezența cordului pulmonar cronic. Verificarea CPC s-a efectuat în baza semnelor ecocardiografice de hipertensiune pulmonară (PMAP mai mare de 20 mm Hg), în asociere cu hipertrofia VD și/sau dilatarea cavității VD și AD. În lotul de bază au fost incluși 20 de pacienți cu BPOC și cu CPC, cărora li s-a prescris *Prestarium* (perindopril, Servier, Franța) în doză de 5 mg nictemeral. În lotul de comparație au fost incluși 20 de pacienți cu BPOC și cu CPC, care au administrat tratament de bază, fără includerea *Prestarium*-ului.

Investigația ecocardiografică s-a efectuat la aparatul Aloka 55D-118 (Japonia), în regim M și -B, cu înregistrarea Doppler ecocardiogramei după 30 de minute de repaus conform metodei standard, cu determinarea indicilor uzuali ce caracterizează funcția sistolică și cea diastolică a VD și a VS, precum și a unui șir de indici care elucidează procesul de remodelare a VS: indicele MMVS, stresul miocardial sistolic (SM), indicele de sfericitate (IS). Presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) a fost calculată după gradientul de tensiune sistolică de pick între VD și AD, luând în considerație tensiunea în AD. Presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) a fost calculată după timpul de accelerație a fluxului în tractul de ejecțiune a VD. Pentru studierea funcției diastolice a VD și a VS cu ajutorul Doppler ecografiei în regim pulsatil, s-a cercetat fluxul sangvin transtricuspidal și transmitral. S-au calculat următorii indici: E – viteza maximă de umplere precoce diastolică a VD; A – viteza maximă atrială diastolică de umplere a VD; E/A – raportul vitezelor precoce și atrială diastolice de umplere; DT – timpul de încetinire a fluxului în faza de umplere precoce. Timpul relaxării izovolumetrice a VS și VD (IVRT) a fost calculat stabilind volumul de control în tractul de ejecție a VS și a VD (respectiv), obținând concomitent fluxul în tractul aferent și de ejecțiune.

Determinarea activității reninei plasmatice (ARP) și a concentrației aldosteronului plasmatic (CAP) s-a efectuat cu aplicarea metodei radioimunologice, cu folosirea truselor comerciale radioimune (produse de Urma CIS BIO Internațional, Franța), activitatea ECA – prin metoda enzimatică colorimetrică (trusa Buhlmann). Prelevarea sângelui s-a efectuat dimineața, după un repaus de trei ore în poziție orizontală.

Funcția de ventilație a plămânilor s-a determinat la aparatul Bodytest al companiei Eger (Germania). Cu ajutorul analizei computerizate a spirogramei și al curbei flux-volum s-au calculat: volumul expirator maxim (VEM), indicele Tiffeneau (VEMS1/CPT), volumele momentane ale vitezei fluxului în momentul expirului forțat la nivelul de 25% CRF (VMV25), de 50% CRF (VMV50) și de 75% CRF (VMV75). Studierea conținutului gazos al sângelui s-a efectuat prin micrometoda Astrup la aparatul ABC-1 Raimetr (Danemarca), cu determinarea presiunii parțiale a bioxidului de carbon (PaCO<sub>2</sub>) și a oxigenului (PaO<sub>2</sub>) în sângele capilar.

Rezultatele obținute au fost evaluate prin metoda de analiză statistică, cu ajutorul pachetului de programe *Statistica*

6,0, calculându-se media aritmetică (M), eroarea medie (m) și devierea standard (a) a indicilor. Veridicitatea semnelor distinctive s-a evaluat cu ajutorul metodei statisticii parametrice între selecțiile independente, după *t-Student*. Frecvența incidenței semnelor cantitative și calitative a fost comparată cu aplicarea criteriului  $\chi^2$  pentru selecțiile independente – Pearson. Devierile se considerau veridice la  $p < 0,05$ .

### Rezultate și discuții

La bolnavii supuși studiului s-a determinat creșterea veridică a PSAP cu 81,6% ( $p < 0,001$ ), a PDAP – cu 46,5% ( $p < 0,001$ ), a PMAP – cu 70,2% ( $p < 0,001$ ); RPT și RPS au fost majorate de 3,9 și 9,3 ori, respectiv, în comparație cu indicii analogici la persoanele sănătoase. Activarea SRAA se manifestă prin tendința de creștere a ARP ( $p > 0,05$ ), a CAP și a activității ECA – 14,5% ( $p < 0,01$ ) și 52% ( $p < 0,001$ ), corespunzător, în comparație cu indicii atestați la persoanele sănătoase. La bolnavii cu CPC se determină mărirea veridică a GPA VD și a cavităților compartimentelor drepte ale cordului. Așadar, GPA VD depășea indicele analogic la persoanele sănătoase cu 29,3% ( $p < 0,01$ ) și în medie constituia  $5,3 \pm 0,3$  mm. Indicile relativ al GPAVD nu s-a modificat, fapt ce permite a remarca caracterul excentric al hipertrofiei VD. Diametrul telediastolic (DTD), DTS VD și DPD AD s-au dovedit a fi crescute, în comparație cu persoanele sănătoase, până la  $25,3 \pm 0,7$  mm,  $18,6 \pm 0,4$  mm ( $p < 0,001$ ) și  $35,9 \pm 0,8$  mm ( $p < 0,01$ ), respectiv. Mărirea diametrului cavității VD nu a fost însoțită de înrăutățirea funcției lui sistolice, dar a fost constatată disfuncția diastolică de tip relaxare încetinită. Raportul E/A a fost veridic mai scăzut decât la persoanele sănătoase și a constituit  $1,08 \pm 0,02$  versus  $1,47 \pm 0,04$ , corespunzător ( $p < 0,001$ ). Pe lângă aceasta, s-a observat creșterea IVRT VD până la  $117 \pm 2,7$  ms ( $p < 0,001$ ) și DT VD până la  $228 \pm 4,1$  ms. ( $p < 0,001$ ).

La bolnavii cu CPC, VS se caracterizează prin creșterea IMMVS, comparativ cu persoanele sănătoase, dar acest indice nu a trecut limita valorilor normale. La categoria dată de bolnavi se constată creșterea GSIV până la  $11,0 \pm 0,2$  mm versus  $8,9 \pm 0,2$  mm, la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). Tendința spre mărire a cavităților VS nu era însoțită de micșorarea funcției sistolice a miocardului VS. Se remarcă creșterea indicilor care caracterizează remodelarea VS: IS a fost majorat până la  $0,63 \pm 0,01$  (cu 12,5%,  $p < 0,001$ ), SM sistolic până la  $161,1 \pm 3,7$  din/cm<sup>2</sup> (cu 35,8%,  $p < 0,001$ ) în comparație cu indicii la persoanele sănătoase:  $0,56 \pm 0,02$  și  $118,6 \pm 3,2$  din/cm<sup>2</sup>, respectiv. La evaluarea funcției diastolice, a fost stabilită dereglarea ei după tipul de relaxare încetinită: micșorarea E cu 8,1% ( $p < 0,05$ ) și mărirea A cu 16,7% ( $p < 0,01$ ), micșorarea fracției E/A până la  $1,21 \pm 0,04$  ( $p < 0,001$ ), în comparație cu persoanele sănătoase ( $1,54 \pm 0,03$ ), precum și creșterea duratei DT ( $p < 0,05$ ) și IVRT ( $p < 0,01$ ).

Pe fundalul administrării *Prestarium*-ului a avut loc micșorarea ARP în prima lună cu 36% ( $p > 0,05$ ), la sfârșitul anului 2 ARP a constituit  $2,7 \pm 1,1$  ng/ml/oră. fiind mai joasă decât valorile inițiale cu 15,6% ( $p > 0,05$ ). Pentru toată durata studiului, se observă micșorarea activității ECA ( $p < 0,001$ ), ceea ce a dus la micșorarea veridică a CAP, diminuarea ma-

ximă a căreia se observă peste o lună de terapie (de la  $188,1 \pm 11,1$  pg/ml până la  $103,5 \pm 12,2$  pg/ml – cu 45%,  $p < 0,001$ ). La sfârșitul studiului s-a observat o creșterea a acestui indice până la  $148,2 \pm 16,5$  ng/ml/oră, ceea ce a fost mai redusă decât valoarea inițială cu 21,2% ( $p < 0,05$ ). La supravegherea îndelungată în lotul de control se determină activarea ulterioară SRAA: ARP a crescut veridic la sfârșitul supravegherii de la  $3,0 \pm 0,7$  ng/ml/oră până la  $5,6 \pm 1,3$  ng/ml/oră (cu 86,6%,  $p < 0,001$ ), activitatea ECA a crescut de la  $37,6 \pm 1,7$  un. până la  $43,3 \pm 2,0$  un. (cu 25,1%,  $p < 0,001$ ), CAP – de la  $172,1 \pm 9,4$  pg/ml până la  $348,3 \pm 18,1$  pg/ml, de 2 ori, comparativ cu valorile inițiale ( $p < 0,001$ ). În așa mod, administrarea IECA *Prestarium* permite suprimarea tulburărilor SRAA care s-au observat în lotul de control.

La pacienții din lotul de bază, care timp îndelungat au administrat suplimentar la tratamentul tradițional inhibitorul ECA *Prestarium*, la finele perioadei de doi ani apariția insuficienței cardiace cronice s-a observat la 2 (10,0%), paciente pe când în lotul de control – la 6 (30,0%,  $p > 0,05$ ). Menținerea semnelor clinice de ICC (păstrarea statutului precedent al tabloului clinic) s-a determinat la 18 (90,0%) bolnavi din lotul de baza și la 13 (65,0%) pacienți din lotul de control,  $p > 0,05$ ; fapt care denotă o tendință de prevenire a progresiei insuficienței ventriculului drept la bolnavii cu BPOC și, drept rezultat, micșorarea numărului de spitalizări din cauza înrăutățirii sau a apariției semnelor de ICC, care în lotul de bază a constituit 10,0% versus 30,0%, în lotul de control ( $p > 0,05$ ). În lotul de control, deja peste 9-12 luni de la începutul studiului, s-au acuzat palpitațiile cardiace, turgescența venelor jugulare, edemele pe gambe și mărirea ficatului.

Peste 9-12 luni de tratament cu *Prestarium*, se constata ameliorarea funcției diastolice a VD: micșorarea DT (de la  $231 \pm 3,1$  ms până la  $221 \pm 3,0$  ms,  $p < 0,05$ ) și IVRT VD (de la  $120 \pm 2,6$  ms până la  $112 \pm 2,5$  ms,  $p < 0,05$ ), în comparație cu valorile inițiale, crește valoarea raportului E/A de la  $1,05 \pm 0,01$  până la  $1,1 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ). La a 21-24-a lună se observa micșorarea PMAP, tendința spre micșorarea DTD și DTS VD, GPA VD și micșorarea DTD AD de la  $35,5 \pm 0,5$  mm până la  $33,0 \pm 0,6$  mm ( $p < 0,01$ ), precum și micșorarea ulterioară a DT și IVRT VD până la  $207 \pm 3,0$  ms și  $100 \pm 2,7$  ms, respectiv ( $p < 0,001$ ), totodată, se observă o creștere veridică mai însemnată a E și micșorarea A, ca rezultat raportul E/A a crescut până la  $1,31 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ).

La bolnavii din lotul de control s-a observat înrăutățirea ulterioară a indicilor structural-funcționali ai VD: mărirea GPA VD până la  $5,9 \pm 0,4$  mm, în comparație cu valorile inițiale  $5,3 \pm 0,3$  mm ( $p > 0,05$ ), mărirea PMAP până la  $26,5 \pm 1,1$  mm Hg versus nivelului inițial  $23,4 \pm 1,1$  ( $p < 0,05$ ). Către luna a 9-12-a s-a observat creșterea DTD VD cu 9,2% ( $p < 0,01$ ). Către luna a 21-24-a a avut loc creșterea nu doar a DTD, dar și a DTS VD, care depășeau valorile inițiale cu 14,3% și cu 21%, corespunzător ( $p < 0,001$ ), precum și mărirea DTD AD până la  $39,3 \pm 0,4$  mm versus  $36,2 \pm 0,6$  mm inițial ( $p < 0,001$ ). Aceste modificări au fost însoțite de micșorarea  $\Delta S\%$  VD până la  $21,2 \pm 1,6\%$ , cu 5% ( $p < 0,05$ ) mai puțin, față de datele inițiale, ceea ce denotă o scădere a funcției sistolice a VD. A fost constatată progresia disfuncției diastolice a VD de

tip rigid: E/A a constituit  $0,88 \pm 0,02$ , comparativ cu valorile inițiale  $1,08 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ).

Pe fundalul tratamentului cu *Prestarium*, peste 21-24 de luni s-au micșorat veridic dimensiunile VS și ale AS. Astfel, VTD și VTS s-au micșorat cu 7,3% ( $p < 0,05$ ) și 15,5% ( $p < 0,01$ ), iar DTD și DTS – cu 8,8% și cu 15,6%, respectiv. Diametrul AS s-a micșorat până la  $29,6 \pm 1,3$  mm, comparativ cu valoarea inițială  $34,7 \pm 1,3$  mm ( $p < 0,01$ ), s-a micșorat SM sistolic cu 14% ( $p < 0,01$ ) și IS – cu 10,3% ( $p < 0,01$ ). Schimbarea veridică a indicilor ce caracterizează funcția diastolică a VS s-a observat deja peste 9-12 luni de tratament: durata DT s-a micșorat de la  $214 \pm 3,6$  ms până la  $204 \pm 3,2$  ms ( $p < 0,05$ ), IVRT – de la  $99,5 \pm 2,6$  ms până la  $91,2 \pm 2,4$  ms ( $p < 0,05$ ), s-a mărit raportul E/A de la  $1,19 \pm 0,01$  până la  $1,25 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ), ceea ce denotă mărirea vitezei relaxării active a VS. La finele anului 2 s-a observat o ameliorare mai semnificativă a funcției diastolice, DT se micșorase până la  $198 \pm 3,1$  ( $p < 0,01$ ), IVRT – până la  $86,1 \pm 2,5$  ( $p < 0,01$ ), comparativ cu valorile inițiale. Mărirea veridică E și micșorarea A a dus la mărirea raportului E/A până la  $1,41 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ). În lotul de pacienți care nu au administrat *Prestarium* s-a observat o altă dinamică a indicilor structural-funcționali ai VS: are loc creșterea MMVS până la  $164,9 \pm 4,1$  g și IMMVS până la  $96,4 \pm 2,3$  g/m<sup>2</sup> (cu 16,3%),  $p < 0,05$ , comparativ cu datele inițiale, precum și o micșorare neînsemnată a funcției sistolice a VS, care s-a manifestat prin creșterea VTD, VTS, IVTD, IVTS, DTD și VTS, însoțită de diminuarea raportului de reducere anteroposterioară până la 35,1% ( $p < 0,05$ ) și tendința de micșorarea FE VS ( $p > 0,05$ ). A crescut SM sistolic de la  $159,2 \pm 3,7$  din/cm<sup>2</sup> până la  $179,1 \pm 3,9$  din/cm<sup>2</sup> (cu 12,5%,  $p < 0,001$ ). S-a înregistrat creșterea diametrului AS până la  $39,4 \pm 1,2$  mm, comparativ cu valoarea inițială  $33,4 \pm 1,3$  mm ( $p > 0,05$ ) și agravarea disfuncției diastolice după tipul de relaxare încetinită: s-a mărit DT, IRVT ( $p < 0,05$ ), raportul E/A a scăzut de la  $1,22 \pm 0,02$  până la  $1,08 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ).

Prin rezultatele studiului efectuat s-a stabilit că, la bolnavii cu BPOC și cu CPC, se remarcă schimbări pronunțate ale indicilor SRAA. Astfel, nivelul de activitate a reninei plasmatică, la bolnavii cu BPOC și cu CPC, a fost mărit de 4 ori, iar CAP – de 2,4 ori, comparativ cu indicii la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), fapt ce corespunde cu datele din literatura de specialitate.

Rezultatele studiului efectuat și datele din literatură arată că, la toate etapele de formare a insuficienței cardiace a ventriculului drept, există o legătură strânsă între compartimentele drepte și stângi, ventilația pulmonară și componența gazoasă a sângelui. A fost stabilit că, la o anumită etapă a remodelării cordului, în procesul patologic se includ compartimentele stângi ale cordului, cu dezvoltarea disfuncției diastolice a VS de tip restrictiv. La pacienții cu CPC decompensat, aceste modificări cresc și sunt însoțite de disfuncția sistolică manifestată moderat a ventriculului drept și diminuarea veridică a FE VS. Datele din literatură și rezultatele proprii denotă că administrarea inhibitorilor ECA, în tratamentul CPC, duce la o ameliorare veridică a indicilor hemodinamici sub forma reducerii PMAP, comparativ cu valorile inițiale ( $p < 0,001$ ). S-a înregistrat micșorarea amplitudinii PeaK A cu 25% ( $p < 0,001$ )

și mărirea PeaK E cu 19,6% ( $p < 0,001$ ), iar raportul E/A a atins  $1,86 \pm 0,04$ . Schimbările funcției diastolice au fost însoțite de: mărirea PMAP – cu 13,7% ( $p < 0,05$ ); mărirea mai pronunțată a DTD AD ( $p < 0,01$ ); creșterea DTD și DTS VD ( $p < 0,01$ ), diminuarea PV Vmax ( $p < 0,05$ ), precum și de tendința de micșorare a gradului de scurtare anteroposterioară sistolică a VD (de la  $17,4 \pm 1,7\%$  până la  $15,8 \pm 1,3\%$ ;  $p > 0,05$ ), fapt care mărturisea despre agravarea disfuncției sistolice. În așa mod, în lotul de bază persistau indicii structural-funcționali ai compartimentelor drepte ale cordului, schimbări care au fost caracteristice pentru lotul de control; mai mult ca atât, s-a micșorat gradul de manifestare a hipertensiunii pulmonare, s-a ameliorat funcția sistolică și cea diastolică a VD.

Pe fundalul tratamentului efectuat, la pacienții din grupul de bază, pentru toată durata supravegherii s-a înregistrat tendința de micșorare a MMVS, GSIV, GPPVS ( $p > 0,05$ ). Peste 9-12 luni de la începutul tratamentului, s-a observat tendința de micșorare a diametrului VS și al AS, creșterea FE și  $\Delta S$  ( $p > 0,05$ ); totodată, fiind constatată diminuarea SM sistolic cu 7% ( $p < 0,01$ ) și TA sistolic de la  $144,5 \pm 3,1$  mm Hg până la  $131,0 \pm 2,5$  mm Hg ( $p < 0,01$ ), comparativ cu valorile inițiale, ceea ce denotă o diminuare a încărcării hemodinamice a VS. Spre finele anului doi de tratament, s-a atestat o ameliorare mai pronunțată a acestor indici. Astfel, VID și VTS VS s-au micșorat cu 5% și cu 10,6%, respectiv, comparativ cu indicii inițiali. IVTD VS s-a micșorat de la  $84,0 \pm 1,2$  ml/m<sup>2</sup> până la  $79,4 \pm 1,3$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), iar IVTS VS de la  $43,9 \pm 1,2$  ml/m<sup>2</sup> până la  $39,0 \pm 1,3$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), fapt însoțit de creșterea  $\Delta S\%$  VS ( $p < 0,05$ ) și care denotă o ameliorare a funcției sistolice a VS. S-a constat diminuarea SM sistolic ( $p < 0,001$ ) și a IS ( $p < 0,05$ ), TA sistolică a atins în medie  $127,5 \pm 2,8$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), s-a micșorat diametrul AS de la  $39,8 \pm 1,2$  mm până la  $34,6 \pm 1,3$  mm ( $p < 0,01$ ). Deja la finele primului an de tratament, s-a observat micșorarea gradului de manifestare a disfuncției diastolice de tipul I: durata DT s-a micșorat de la  $227 \pm 3,3$  ms până la  $217 \pm 3,0$  ms ( $p < 0,05$ ); IVRT – de la  $109,7 \pm 2,6$  ms până la  $101,4 \pm 2,6$  ms ( $p < 0,05$ ); a crescut veridic raportul E/A de la  $0,92 \pm 0,02$  până la  $1,02 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ). La finele anului doi, E/A a crescut până la  $1,14 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), diminuarea DT și IVRT fiind mult mai pronunțată ( $p < 0,01$ ).

În lotul de control s-a observat o înrăutățire a indicilor ecocardiografici studiați VS. Astfel, la finele primului an de studiu, s-a observat creșterea VTS VS de la  $72,8 \pm 1,6$  mm până la  $79,7 \pm 1,4$  mm ( $p < 0,01$ ); IVTS VS – de la  $42,7 \pm 1,3$  mm/m<sup>2</sup> până la  $47,2 \pm 1,4$  mm/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), ceea ce indică tulburarea contractilității miocardului VS, însoțită de mărirea SM sistolică cu 8% ( $p < 0,05$ ). Peste 21-24 de luni de la începutul studiului, valorile medii ale VRS și ale IVTS VS s-au mărit până la  $85,2 \pm 1,5$  mm ( $p < 0,001$ ) și până la  $50,4 \pm 1,5$  mm/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), corespunzător, cu creșterea concomitentă a VTD până la  $150,0 \pm 2,4$  mm ( $p < 0,01$ ), IVTD până la  $88,8 \pm 1,5$  mm/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) și diminuarea veridică a FE de la  $48,4 \pm 2,0\%$  până la  $43,0 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,05$ ). În același timp, a crescut IS VS ( $p < 0,05$ ) și s-a mărit MMVS, valoarea căreia a depășit veridic valoarea inițială ( $p < 0,05$ ), dar a fost în limitele valorilor normale. În comparație cu lotul de bază, GPPVS și GSIV au

avut o tendință de creștere. Aceste modificări au avut loc pe fundalul agravării treptate a disfuncției diastolice VS, tipul I: s-a constatat micșorarea raportului E/A de la  $0,95 \pm 0,02$  până la  $0,89 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), peste 9-12 luni, și până la  $0,83 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ), la finele anului doi de studiu totodată, mărindu-se veridic durata DT și a I VRT ( $p < 0,05$ ).

Prin rezultatele studiului efectuat, s-a stabilit că majoritatea bolnavilor au suportat bine administrarea îndelungată a *Prestarium*-ului. La 1 persoană, din cauza efectului hipotensiv pronunțat, a fost necesară micșorarea ulterioară a dozei. Apariția tusei uscate a fost înregistrată la 1 bolnav, ceea ce a constituit 5,0% din totalul de bolnavi din lotul respectiv. Înălțarea indicilor biochimici (creatinină, uree, acid uric, activitatea transaminazelor) nu a fost stabilită.

Prin rezultatele studiului efectuat s-a stabilit că, la bolnavii cu BPOC și cu CPC, se remarcă modificări semnificative ale indicilor SRAA. Astfel, nivelul de activitate a reninei plasmatică, la bolnavii cu BPOC și cu CPC, a fost mărit de 4 ori, iar CAP – de 2,4 ori, comparativ cu indicii atestați la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), fapt ce corespunde cu datele din literatura de specialitate.

Rezultatele studiului efectuat și datele din literatură arată că, la toate etapele de formare a insuficienței cardiace a ventriculului drept, există o legătură strânsă între compartimentele drepte și stângi, ventilația pulmonară și componența gazoasă a sângelui. A fost stabilit că, la o anumită etapă a remodelării cordului, în procesul patologic se includ compartimentele stângi ale acestuia, cu dezvoltarea disfuncției diastolice a VS, după tipul de relaxare încetinită. La pacienții cu CPC decompensat aceste schimbări cresc și sunt însoțite de disfuncția sistolică manifestată moderat a ventriculului drept și de diminuarea veridică a FE VS. Administrarea inhibitorilor ECA, în tratamentul CPC, induce ameliorarea veridică a indicilor hemodinamici sub forma de: reducere a PMAP, micșorare a DTD și a DTS VD; creștere a RS VD și a FE VS – argumente în favoarea eficacității înalte a IECA. Devierile hemodinamice descrise pe fundalul administrării inhibitorilor ECA sunt generate de: diminuarea manifestării hipertensiunii pulmonare; micșorarea sarcinii hemodinamice asupra VD și de regresul remodelării compartimentelor drepte și stângi ale cordului, ca rezultat al diminuării activității neurohormonilor. Conform datelor obținute, dinamica pronunțată a indicilor la bolnavii cu BPOC și cu CPC, la administrarea *Prestarium*-ului este condiționată de diminuarea semnificativă a activității componentelor circulante și tisulare ale SRAA.

## Concluzii

1. La bolnavii cu BPOC complicată cu CPC, se observă activarea SRAA prin creșterea activității reninei, ECA și a concentrației aldosteronului în plasma sangvină, manifestarea căreia depinde de nivelul de hipoxemie și de hipertensiune pulmonară, la care se asociază semnele de disfuncție diastolică a ambelor ventricule.

2. Prescrierea inhibitorului ECA *Prestarium* în CPC duce la diminuarea PMAP, la ameliorarea funcției diastolice VD și a VS la un an de la începutul tratamentului. Se mai poate înregistra tendința de diminuare a grosimii peretelui anterior al VD, a diametrelor sistolic și diastolic ale ambelor ventricule, precum și diametrul AD, care s-au ameliorat simțitor la finele anului doi de supraveghere.

3. La bolnavii cu CPC, cărora nu li s-a efectuat corecția îndelungată a activității SRAA, deja peste un an cresc, iar la finele anului doi de supraveghere devin maxime semnele de disfuncție diastolică a VD, după tipul de relaxare încetinită; cresc dimensiunile VD, AD, PMAP, apar semne moderate de disfuncție sistolică a VD, precum și de disfuncție sistolică și diastolică a VS, tipul I.

## Bibliografie

1. Архипова Д. В., Корнев Б. М., Попова Е. Н. и др. Легочная гипертензия при интерстициальных болезнях легких. Клини. мед., 2002: 6: 28-32.
2. Беленков Ю. Н. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2001: 1: 6-8.
3. Визир В. А., Березин А. Е. Влияние длительного применения эналаприла, лозартана и их комбинации на качество жизни больных с застойной сердечной недостаточностью. Тер. арх., 2002: 1: 52-55.
4. Котельников М. В., Алешин В. О., Апури С. В. и др. Особенности лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприлом) больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2001: 4: 171-176.
5. Струтынский А. В., Глазунов А. Б., Бакаев Р. Г. и др. Влияние изосорбид-5-мононитрата на гемодинамику малого и большого кругов кровообращения у больных с легочным сердцем. В кн.: Реабилитология: Сборник науч. трудов. М. 2003, с. 238-242.
6. Струтынский А. В., Глазунов А. Б., Бакаев Р. Г. и др. Изменение систолической и диастолической функции правого желудочка у больных ХОБЛ и хроническим легочным сердцем под влиянием длительного лечения периндоприлом. В кн.: Материалы Всероссийской ежегодной науч. конф. «Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности». М. 2003, с. 43.

**Ion Butorov, dr. h., profesor**  
Șef de catedra Boli interne nr. 6  
USMF "Nicolae Testemițanu"  
Chișinău, str. A. Pușkin, 51  
Tel.: 244534

Recepționat 24.12.2008

## Evaluarea intraspitalicească și unele acțiuni terapeutice urgente la pacienții cu fracturi multiple de locomotor

V. Pascari

Catedra Urgențe Medicale, USMF “Nicolae Testemițanu”  
Laboratorul Științifico-Practic Urgențe Traumatologice, CNȘPMU

### Interhospital Evaluation of Urgent Therapeutic Actions in Patients with Multiple Fractures

In a study of 68 polytraumatized patients treated in orthopaedic and trauma departments in 2008 48% of the fractures were locomotorium lesions associated with other anatomical regions and 52% were multiple locomotorium fractures. Argus assessment management strategies for critical polytraumatized patients are based upon the complexity and severity of injuries classified separately.

**Key words:** polytraumatized, investigation, management.

### Особенности диагностики и лечения больных с множественными переломами опорно-двигательного аппарата на госпитальном этапе

Автор данной статьи изучил 68 медицинских историй болезни больных, которые лечились в специализированных отделениях травматологии и ортопедии Научно-практического центра urgentной медицины в течение 2008 года. При изучении медицинской документации установлено, что по поводу сочетанной травмы лечились 37 (54,4%) больных, а 31 (45,6%) – по поводу множественных переломов опорно-двигательного аппарата. Автором обоснована стратегия оценки и менеджмента больных с тяжелыми политравмами и современный подход к лечению больных в зависимости от характера и тяжести травмы.

**Ключевые слова:** Политравма, определение степени тяжести, лечение.

#### Actualitatea temei

Sub presiunea dezvoltării tehnologiilor performante, a supraaglomerării, a creșterii vitezei de circulație și a multiplicării agenților vulneranți în habitatul uman, urgențele traumatologice au cunoscut o majorare marcantă a incidenței, transformându-le în „epidemie traumatică” [11].

Morbiditatea prin urgențe traumatologice constituie pentru Republica Moldova o problemă majoră de sănătate, atât prin nivelul cât și prin tendințele de creștere, prezentând un interes științific și practic imediat și de perspectivă. Frecvența traumatismelor severe este în creștere, în special prin intensificarea traficului rutier și prin creșterea violenței. Traumatismul reprezintă cea mai importantă cauză de deces în primele patru decade de viață, iar politraumatismele constituie circa 20–25% din totalul traumatismelor [9].

Conform definiției preluate din dicționarul medical, politraumatismul este o totalitate a tulburărilor provocate de mai multe leziuni de origine traumatică, dintre care cel puțin una amenință viața rănitului. În ultimă instanță, politraumatismul este o sumă de mecanisme fiziopatologice consecutive survenite în urma agresiunilor asupra unor aparate și unor sisteme ale organismului. Asocierea și potențarea reciprocă a acestor mecanisme patologice vor determina în final modificarea sistemului homeostazic al organismului.

Școala franceză și Europa continentală utilizează termenul *politraumatism*, iar școlile americană și engleză folosesc termenul *traumatizat cu leziuni multiple*, dar indiferent de termenul utilizat, rata mortalității în politraumatisme se menține ridicată (10-50%) [9, 14]).

#### Material și metodă

Investigațiile noastre sunt bazate pe analiza datelor a 68 de pacienți politraumatizați, tratați în secțiile specializate Ortopedie și Traumatologie ale CNȘPMU. Pe parcursul anului 2008 în 37 (54,4%) de cazuri au fost depistate fracturi ale locomotorului asociate cu leziuni ale altor regiuni anatomice, iar în 31 (45,6%) – au fost diagnosticate fracturi multiple ale locomotorului. Conform localizării topografice, 2 segmente au fost fracturate la 43 (63,2%) de pacienți, trei – la 20 (29,4%) și 4 segmente – la 5 (7,3%). Bărbați au fost 42 (61,6%), femei – 26 (38,4%); 53,8% au constituit pacienții politraumatizați cu o vârstă de până la 40 de ani. Repartiția pacienților în funcție de vârstă este prezentată în tabelul 1.

**Tabelul 1**

**Vârsta pacienților politraumatizați**

Vârsta	Abs.	%
➤ Până la 20 de ani	2	2,94%
➤ 21-30 de ani	18	26,42%
➤ 31-40 de ani	16	23,52%
➤ 41-50 de ani	9	12,5%
➤ 51-60 de ani	11	20,83%
➤ 61-70 de ani	7	10,72%
➤ Mai mult de 70 de ani	5	6,8%
În total	68	100%

Cele mai frecvente cauze de producere a traumatismului au fost accidentele rutiere: tamponarea mașină în mașină, mașină în obstacol sau accidentarea pietonului de



Tabelul 2

Distribuția pacienților în funcție de severitatea traumatismelor (după Pape și Critec)

Starea severității accidentatului	Scor ISS	Scor CGS	T/A mm. Hg	Frecvența pulsului	Frecvența respirației	Hb gr/l	Ht	Numărul de pacienți
Stare stabilă	< 17	15	> 100	< 100	< 24	> 100	> 35	12
Stare intermediară	17-25	15-11	80-100	100-120	24-30	90-100	28-35	9
Stare instabilă	26-40	10-7	60-79	> 120	30	60-90	18-27	7
Stare critică	> 40	< 7	< 60	> 120	Dispnee, apnee	< 60	< 18	3
În total								31

către mijlocul de transport. Cu politraumatisme au fost 30 (43,45%) de pacienți, cu catatraumatisme – 18 (26,79%), căderi de la înălțimea corpului – 12 (17,86%), agresiuni – 4 (5,95%), traumatism sportiv – 2 (3,57%) și căderea greutății (în construcție) – 2 (2,38%) pacienți. Media spitalizării pacienților în secțiile specializate Ortopedie și Traumatologie ale CNȘPMU a fost de 38,3±2,1 zile/pat. Pacienții politraumatizați cu traumatisme multiple ale locomotorului au fost repartizați conform severității lezionale după schema Pape și Critec (tabelul 2).

Analizând tabelul de mai sus, putem remarca că la majoritatea politraumatizaților – 12 (17,64%), starea generală a fost stabilă, constatându-se un scor lezional până la 17 puncte, la 9 (13,23%) – o stare intermediară (scorul ISS 26-40 de puncte), la 7 (10,29%) politraumatizați a fost monitorizată o stare instabilă (ISS 26 – 40) și o stare critică (scorul ISS > 40 de puncte) a fost apreciată la 3 pacienți sever traumatizați. Au fost supuși tratamentului chirurgical 27 de pacienți la care au fost afectate 38 de segmente ale locomotorului, iar 4 pacienți au fost tratați ortopedic. Pentru stabilizarea focarelor de fractură mai frecvent au fost aplicate plăcile metalice – 12 (31,5%); mai rar au fost utilizate tijele centrumedulare – 10 (26%); aparatele de fixare externă au fost aplicate la 13 (21%) pacienți, fiind aplicate în fracturile deschise la 9 pacienți și numai în 4 cazuri aparatul tijat a fost aplicat cu scop de stabilizare a leziunilor bazinului în primele 72 de ore (tabelul 3).

Osteosinteza centrumedulară a fost mai frecvent utilizată în traumatismele cu un scor de severitate sub 25 de puncte, la 25–40 de puncte au fost preferate plăcile metalice și în cazurile politraumatismelor severe (> 40 puncte) a fost utilizată osteosinteza miniinvazivă cu apate de fixare externă.

**Examinarea clinică intraspitaliceasca a politraumatizatului**

Examinarea clinica intraspitaliceasca a politraumatizatului începe odată cu intrarea brancardului pe ușa camerei de gardă, moment în care trebuie să se stabilească rapid starea generală a bolnavului (comă, agitație, paloare, masa corporală, talia, aspectul îmbrăcămintei etc.).

Investigațiile pacientului politraumatizat au fost eșalonate fiind bazate pe o combinație de date anamnestic, parametri fiziologici și anatomici:

- Anamneza.
- Inspecția.
- Palparea.
- Elementul primar (rapid) și cel secundar.
- Diagnosticul anatomoclinic.
- Evaluarea scorului severității leziunii (AIS - *Injury Severity Score* – ISS).
- Investigațiile imagistice și de laborator.
- Diagnosticul anatomoclinic.
- Atitudine terapeutică în conformitate cu gradul lezional al pacientului politraumatizat.

Tabelul 3

Intervențiile chirurgicale la pacienții politraumatizați, cu fracturi multiple ale locomotorului

Nr.	Denumirea intervenției chirurgicale	Abs.	%	Timpul realizării intervențiilor chirurgicale				
				După indicații vitale	Primele 6 ore	Până la 72 ore	Până la 3 săpt.	> 3 săpt
1.	Osteosinteză cu plăci metalice	12	31,5%	□	-	2	6	4
2.	Osteosinteză centrumedulară	10	26,%	-	-	-	5	5
3.	Aparat tijat	8	21%	-	2	3	3	-
4.	Aparatul Ilizarov	5	13,1%	-	2	3	-	-
5.	Osteosinteză cu broșe	3	7,9%	-	1	2	-	-
În total		38	100%	-	5	10	14	9

Scala GCS (*Teasdale și Jennett, 1974*)

Valoarea scalei	Scorul motor	Scorul verbal	Scorul ocular
6	Execută comenzile	-	-
5	Localizează durerea	Orientat	-
4	Se apără la durere	Confuz	Deschide ochii spontan
3	Reacție în flexiune	Rostește cuvinte izolate	Deschide ochii la stimuli verbali
2	Reacție în extensiune	Sunete neinteligibile	Deschide ochii la stimuli dureroși
1	Fără răspuns	Fără răspuns	Fără răspuns

A fost acordată o atenție deosebită anamnezei, deoarece se culege în condiții specifice de stres, anxietate, stări confuzionale, fiind important a se semnală, și unele date cu implicatie medico-legală (în cazuri de viol, agresiune, consum de droguri și al.).

Inspecția începe cu stabilirea aspectului tegumentului cutanat și al mucoaselor, al îmbrăcămintei etc.; se inspectează orificiile naturale pentru a evidenția eventualele urme de sânge (epistaxis, uretroragii, rectoragii); se examinează *facies*-ul, regiunea cervicală, toracele (respirația), abdomenul, membrele, se determină eventualele deformări, plăgi, alte semne de impact traumatic; evaluarea mișcărilor active și apoi a celor pasive. Palpator se încearcă evidențierea punctelor dureroase, a crepitațiilor osoase, gradul de tensionare a musculaturii, emfizemul subcutanat etc. Auscultația furnizează informații prețioase despre funcționarea aparatului cardiorespirator și a organelor abdominale, matitatea deplasabilă etc. La fel, se monitorizează pulsul și tensiunea arterială, numărul de respirații, gradul de oxigenare.

Aprecierea gradului de severitate a traumatismului și luarea deciziilor în măsurile terapeutice urgente se bazează pe multiple informații clinice și paraclinice, coroborate cu integrarea unor parametri clinici și paraclinici în așa-numitele sisteme de scor. Sistemele de scor constituie metode de evaluare a severității patologiilor și pot fi aplicate individual sau pentru grupuri de pacienți în luarea unei decizii terapeutice, cât și în evaluarea consecințelor versus morbiditatea și mortalitatea.

Am evaluat pacienții politraumatizați conform scorurilor fiziologice: Scala Glasgow (*Glasgow Coma Scale, GCS*), Scorul traumatic (*Trauma Score, TS*), Scorul Traumatic Revizuit (*Revised Trauma Score, RTS*), determinând stările patologice, care prezintă pericol vital imediat pentru accidentat, apreciază gradul leziunilor al segmentului traumatizat, precum și posibilitatea unei analize statistice a rezultatelor obținute la deferite etape de evacuare a politraumatizatului și internarea în instituțiile medico-curative. Scorurile fiziologice (la necesitate) pot fi utilizate și în triajul pacienților.

#### Sistemele de scorizare a traumatismului

Scala Glasgow (*Glasgow Coma Scale, GCS*) (tabelul 4), apreciază nivelul de conștiență al pacienților cu traumatisme craniocerebrale, fiind folosit atât la triajul prespital

al pacienților, cât și la evidența evoluției după internare. În prezent acest scor traumatic este cel mai utilizat și poate fi aplicat independent sau încorporat în alte scoruri (TS, RTS, APACHE). Se bazează pe trei răspunsuri comportamentale (deschiderea ochilor la diferiți stimuli, cel mai bun răspuns motor și cel mai bun răspuns verbal), care reflectă activitatea cerebrală. Scorul minim posibil este de 3 puncte, iar cel maxim – de 15 puncte.

Aprecierea severității traumatismului craniocerebral în funcție de Scorul *Glasgow Coma Scale* (1974):

- Traumatism craniocerebral minor – 13-15 puncte GCS.
- Traumatism craniocerebral moderat (mediu) – 9-12 puncte GCS.
- Traumatism craniocerebral sever – 3-8 puncte GCS.

În aprecierea conștienței pacientului traumatizat cu traumatisme craniocerebrale este utilizat Scala *Glasgow* corelată cu dereglările de conștiență (tabelul 5).

Tabelul 5

Scala Glasgow corelată cu dereglările de conștiență

Scorul GCS	Starea de conștiență
15 puncte	Vigil
13-14 puncte	Răspunsuri oculare, verbale, motorii discret întârziate
9-12 puncte	Somnolență, confuzie, obnubilare
8 puncte	Comă superficială, grad 1
6-7 puncte	Comă, grad II
4-5 puncte	Comă, grad III
3 puncte	Comă profundă, grad IV

Dacă GCS este mai mic de 8 puncte, se impune controlul căilor aeriene, de obicei prin intubație oro-traheală. De asemenea, dacă GCS este mai mic de 13 puncte, devine necesară efectuarea examenului tomografic cranian de urgență. Un pacient instabil hemodinamic nu trebuie transportat la examenul CT decât după ce s-a asigurat controlul căilor aeriene și al respirației, precum și după stabilizarea statusului circulator.

#### Scorul traumatic (*Trauma Score, TS*)

TS (Champion H. R. et al., 1981) este un scor fiziologic obținut prin modificarea indexului de triaj, care include

GCS, statusul cardiovascular (presiunea arterială sistolică și reumplerea capilară), și cel respirator (rata și efortul respirator). Valorile scalei sunt cuprinse între 1 (prognosticul vital cel mai nefavorabil) și 16 (prognosticul cel mai bun). Are o predictibilitate bună în ceea ce privește moartea subită în departamentul de urgențe, durata spitalizării, numărul de zile de tratament în STI, numărul de zile de menținere pe ventilație mecanică, costul îngrijirilor, invaliditatea posttraumatică. Aprecierea posibilității de supraviețuire a pacientului poli-traumatizat critic (tabelul 7). Este folosit în triajul și în îngrijirea pacienților, ca metodă de a caracteriza starea generală a subiectului și pentru compararea rezultatelor diferitelor instituții curative.

Tabelul 6

Scorul traumatic (*Trauma Score*, TS)

Parametrii fiziologici	Intervalul de valori	Punctajul
Frecvența respiratorie	> 36 resp./min	2
	25-35 resp./min	3
	10-24 resp./min	4
	1-9 resp./min	1
	absentă	0
Expansiunea respirației	În normă	1
	Superficială	0
	Retractivă	0
Tensiunea arterială sistolică	> 90 mm Hg	4
	70-89 mm Hg	3
	50-69 mm Hg	2
	0-49 mm Hg	1
	Fără puls	0
Reumplerea capilară	În normă	2
	Întârziată	1
	Absentă	0
Scara Glasgow a comelor	5	5
	3-4	4
		3
		2
		1

Tabelul 7

Scorul traumatologic și posibilitatea de supraviețuire

Scorul traumatologic	Posibilitatea de supraviețuire
17	99%
16	98%
15	95%
14	91%
13	83%
12	71%
11	55%
10	37%
9	22%
8	12%
7	7%
6	4%
5	2%
4	2%
3	1%
1-2	0%

Scorul Traumatic Revizuit  
(*Revised Trauma Score*, RTS)

Acest scor a fost conceput pentru a îmbunătăți rezultatele obținute prin intermediul TS și utilizează GCS, TA și frecvența respiratorie (RR) (renunță la reumplerea capilară și la expansiunea toracică – posibile surse de eroare din cauza încărcăturii subiective) (tabelul 8). GCS are o pondere mai mare în formula de calcul al RTS, astfel încât se obține o estimare mai bună a severității leziunilor craniene. Are o predictibilitate sporită în aprecierea posibilităților de supraviețuire a pacientului politraumatizat (tabelul 9).

Tabelul 8

Scorul traumatologic revizuit

Parametrii fiziologici	Intervalul de valori	Punctajul
Frecvența respiratorie	29 resp./min	3
	10-29 resp./min	4
	6-9 resp./min	2
	1-5 resp./min	1
	0	0
Tensiunea arterială sistolică	> 90 mm Hg	4
	70-89 mm Hg	3
	50-69 mm Hg	2
	0-49 mm Hg	1
	Fără puls	0
Scara Glasgow a comelor	13- 15	5
	9-12	4
	6- 8	3
	4-5	2
	3	1

Tabelul 9

Scorul traumatologic revizuit și posibilitatea de supraviețuire

Scorul traumatologic revizuit	Posibilitatea de supraviețuire
0	3,70%
1	25,00%
2	28,60%
3	33,30%
4	33,30%
5	45,50%
6	63,00%
7	63,00%
8	66,70%
9	76,60%
10	87,90%
11	96,90%
12	99,50%

Diagnosticul funcțional: se apreciază rapid, fiind bazat pe examenul clinic (examenul primar, anamneza), scorurile fiziologice Scala Glasgow (GCS) și Scorul Traumatic (*Trauma Score*, TS), Scorul Traumatic Revizuit (*Revised Trauma Score*), RTS, care va preciza dacă politraumatizat are sau nu insuficiență respiratorie, cardiocirculatorie sau leziuni neurologice.

În cazul existenței unei insuficiențe respiratorii sau circulatorii, se vor începe măsurile de resuscitare și, în funcție de caz, bolnavul va fi transportat în sala de operație unde se vor continua explorările diagnostice și gesturile terapeutice în condiții optime pentru bolnav și pentru medic.

**Evaluarea scorurilor anatomice**

Scala lezională abreviată (*Abbreviated Injury Scale*) cuprinde aproape 100 de leziuni, grupate în 7 regiuni anatomice mai importante ale corpului: cap/gât, față, coloană vertebrală, torace, abdomen, extremități, părți moi; fiecare leziune este codificată cu o cifră de la 1 la 6, în funcție de severitate: 0 (minor) – 6 (fatal)

**Tabelul 10**

**Aprecierea severității leziunii**

Codul AIS	Descrierea severității leziunii
1	Minoră
2	Moderată
3	Severă, dar nu pune viața în pericol
4	Severă, dar cu supraviețuire probabilă
5	Critică, cu supraviețuire incertă
6	Fără supraviețuire

**Scorul de Severitate Lezional (Injury Severity Score - ISS)**

Cea mai corectă evaluare a traumatismului major este posibilă în termenii scorului de severitate a injuriei (ISS = *Injury Severity Score*), politraumatismul, fiind considerat la un scor ISS de peste 16 puncte. Acest lucru se datorează faptului că scorul de severitate, pe lângă elementele anatomice pe care le ia în calcul, apreciază și severitatea leziunilor, organizându-le

în 5 niveluri de severitate pentru 5 regiuni diferite ale corpului, folosind pentru fiecare regiune și elemente funcționale.

Suma patratelor celor mai severe 3 leziuni constituie de fapt scorul ISS. Importanța acestui scor derivă și din faptul că facilitează comunicarea între echipele de management al politraumatizantului, la diferite etape de abordare, impunând un limbaj comun între teren, salvare, triaj – DMU, sala de operație, terapie intensivă etc. În același timp, pe baza scorurilor, se fac aprecieri prognostice, se poate calcula mortalitatea la un ISS dat și se pot compara și evalua de la an la an eficiența protocoalelor terapeutice utilizate. ISS însumează patratele a trei dintre cele mai ridicate valori AIS din trei regiuni diferite (cap/gât, față, torace, coloană vertebrală, abdomen și conținut pelvic, extremități, părți moi – leziuni externe). Are valori cuprinse între 1-75. Corelația între scorul ISS și severitatea cazului este deja stabilită în literatură; se consideră că un politraumatism este:

- I. Ușor: la ISS < 16.
- II. Moderat: ISS între 16-25.
- III. Sever: ISS între 26-40.
- IV. Masiv (*massive tissue injury*): ISS > 40.

ISS este cel mai utilizat scor anatomic. Din marea varietate de scale de evaluare a traumatismelor noi am selectat și am utilizăm în practica chirurgicală cele care se pot aplica la un număr cât mai larg de tipuri lezionale.

**Tabelul 11**

**Scorul de Severitate Lezional (Injury Severity Score - ISS)**

Punctajul	Țesuturile moi	Capul și sectorul cervical	Cutia toracică + coloana toracică	Abdomenul + coloana lombară	Scheletul membrelor, pelvisului
1 punct	Combustii, gradele I-III, până la 10%	Traumatism cerebral, fără pierderea de conștiență, fără fracturi, pierderea unui dinte	Contuzia țesuturilor moi ale cutiei toracice, excoriații cervicale	Contuzia țesuturilor moi, excoriații	Entorsele articulare, contuzia țesuturilor moi, fracturi ale falangelor degetelor mâinii, plantei
2 puncte	Contuzii ale țesuturilor moi pe suprafețe mari, combustii, gradele I-III, 10-20%	Fracturi ale oaselor feței, ale nasului, fără deplasare, luxație, subluxație a vertebrelor cervicale amielice. Traumatism cerebral cu pierderea de conștiență până la 15 min, fără amnezie	Fracturi de coaste, de stern, dar fără hemopneumotorax	Imense contuzii ale peretelui abdominal	Fracturi închise ale oaselor tubulare, pelviene, fără deplasare, traumatizarea articulațiilor mari
3 puncte	Traumatizarea țesuturilor moi a 3-4 segmente, combustii, gradele II-III 20-30%	Traumatism cerebral cu pierderea de conștiență (15 min) și amnezie până la 3 ore, fractură a boltei craniene, fără deplasare, fracturi ale vertebrelor cervicale amielice	Fracturi multiple de coaste, ruptură de diafragmă	Hemoragii retroperitoneale, leziune extraperitoneală a vezicii urinare, a uretrei, fractura vertebrelor toracolumbare amielice	Amputația degetelor, fracturi simple, fără deplasare, ale pelvisului, luxații în articulațiile mari, leziunea nervilor, perifericileziunea vaselor magistrale, fractura deschisă simplă (tip I-II)
4 puncte	Hemoragii din țesuturile moi, combustii, gradele III-IV, 30-50%	Pierderea de conștiență peste 15 min, amnezie 3-12 ore, fracturi multiple de oase ale boltei craniene	Fracturi multiple de coaste, pneumohemotoracecontuzia cardiacă	Leziunea splinei, rinichiului (lor), leziune intraperitoneală a vezicii urinare, fracturi multiple de vertebre toracice sau lombare	Amputații ale membrelor, fracturi multiple ale membrelor
5 puncte	Combustii, gradele II-IV, peste 50%	Pierderea de conștiență peste 24 de ore, hematom intracranian, fracturi ale vertebrelor cervicale severe mielice	Traumatisme severe, dereglarea funcției cardiace, respiratorii, leziuni ale miocardului	Leziuni de ficat, intestine, stomac, organe parenchimatose	Amputația membrelor, fracturi multiple deschise

Remarcă: Punctajul cel mai mare a 3 regiuni se ridică la patrat. Suma acestor cifre caracterizează în sistemul ISS severitatea politraumatismului:

- gr. I – până la 20 de puncte – letalitatea posibilă – 10%;
- gr. II – 20-35 de puncte – letalitatea posibilă – 25%;
- gr. III – 35-50 de puncte – letalitatea posibilă – 50%;
- gr. IV – peste 50 de puncte – letalitatea posibilă – 75%.

Tabelul 12

Posibilitatea de supraviețuire

ISS	Posibilitatea de supraviețuire
1-10	98,8%
11-20	91,6%
21-30	76,7%
31-39	67,45%
40-50	51,3%
51-59	25%
60-75	3,5%

Investigațiile paraclinice

- **Laborator:** Hb, Ht, indice de culoare, leucocite, SOE, proteina totală; glicemia, indice de șoc Algover.

**De urina:** sedimentul urinar (o posibilă hematurie).

Se analizează lichidul cefalorahidian.

- **Imagistică:** examene radiologice, ecografie, computertomografie, rezonanța magnetică nucleară (RMN), scintigrafie, laparoscopie.

- **Manevre clinice cu scop diagnostic:** puncție pleurală; puncție sau lavaj peritoneal; puncție pericardică (parasternal) stâng în spațiul IV intercostal și alt.

Diagnosticul anatomoclinic (lezional)

După instalarea rapidă a diagnosticului anatomoclinic,

se apreciază atitudinea terapeutică față de politraumatizat în funcție de gradul lezional și de starea severității accidentatului, prelungindu-se măsurile de reanimare și de terapie intensivă în secția Reanimare și Terapie Intensivă sau pacientul de urgență se transferă în sala de operație.

Asistența de urgență spitalicească se asigură de o echipă complexă, alcătuită, în special, din chirurgul generalist și din anestezistul reanimator, în care se cooptează în funcție de bilanțul lezional specialistul neurochirurg, chirurgul, ortopedul, oftalmologul, chirurgul plastician etc.

Conceptul *Damage control surgery* este o strategie propusă în anul 1990 de Școala Politraumatismelor din Hannover, care subliniază importanța abordării în etape a tratamentului chirurgical. Se acordă prioritate refacerii homeostazei pacientului prin intervenție chirurgicală imediată de stabilizare.

La etapa contemporană „controlului leziunilor ortopedice” necesită a fi supuși traumatizații cu o severitate lezională ISS mai mare de 16 puncte, în prezența serioaselor leziuni cerebrale, toracice, abdominale ș.a. Pacienții politraumatizați cu traumatisme multiple ale locomotorului au fost distribuiți conform severității lezionale după schema Pape H. S. și Critic C. [2002].

În evoluția conceptului *Damage control surgery* se disting trei faze:

1. Stabilizare.
2. Tratament în STI.
3. Reconstrucție definitivă după reechilibrarea precoce a pacientului.

Aceste 3 faze terapeutice se suprapun cu fazele evolutive ale răspunsului inflamator sistemic, care vor decide atitudinea terapeutică și amplitudinea lor. În ziua I, în contextul răspunsului inflamator localizat, este posibilă intervenția chirurgicală

Tabelul 13

Distribuția pacienților în funcție de severitate (Pape și Critic)

Starea severității accidentatului	Scor ISS	Scor CGS	T/A Mm Hg	Frecvența pulsului	Frecvența respirației	Hb gr/l	Ht
Stare stabilă	< 17	15	> 100	< 100	< 24	> 100	> 35
Stare intermediară	17-25	15-11	80-100	100-120	24-30	90-100	28-35
Stare instabilă	26-40	10-7	60-79	> 120	30	60-90	18-27
Stare critică	> 40	< 7	< 60	> 120	Dispnee Apnee	< 60	< 18

Tabelul 14

Algoritmul *damage control ortopedics* Pape H. C., 2001

Starea generală stabilă	Sala de operație	Osteosinteza miniinvasivă în primele 24 de ore
Starea generală de severitate medie	Sala de terapie intensivă, reanimare pentru tratament antișoc	Examinarea + terapie intensivă antișoc + hemostaza provizorie (I etapă), drenarea cavității pleurale
Starea generală severă instabilă	<i>Damage control DCA</i>	<i>Damage control DCO</i>
Starea generală extrem de severă	Reanimarea de lungă durată	Stabilizarea atraumatică a fracturilor cu aparate simple de fixație externă, cu pansamente ghipsate

precoce. În zilele II și III, care se caracterizează prin exacerbarea răspunsului inflamator, o intervenție chirurgicală poate accentua răspunsul de fază acută. În această perioadă sunt indicate intervențiile chirurgicale după indicații vitale, urmează apoi o așa zisă „fereastră chirurgicală” între ziua a IV-a și, aproximativ a X-a, în care se fac intervențiile chirurgicale reparatorii.

Chirurgia reconstructivă se face în perioada de recuperare, după minim 3 săptămâni de la traumatism. Conform conceptului *Damage control surgery*, Pape H. C în 2001 a propus algoritmul acțiunilor ortopedului în politraumatisme, care argumentează eșalonarea și volumul măsurile terapeutice de urgență la pacientul politraumatizat.

Rezultatul tratamentului acordat pacientului politraumatizat va fi influențat de timpii de acordare a asistenței medicale (regula „ceasului de aur” [16, 17]), de corectitudinea și de volumul deplin al asistenței medicale de urgență și specializat acoperit de echipele medicale bine pregătite, la etapele prespitalicească și cea spitalicească, folosind metodele contemporane de diagnostic și de tratament.

### Concluzii

1. Pacienții politraumatizați necesită a fi evaluați cu un scor fiziologic, dar și cu unul anatomic, determinând stările patologice, care prezintă pericol vital accidentatului, apreciază gradul leziunal al segmentului traumatizat, precum și posibilitatea unei analize statistice a rezultatelor obținute la deferite etape de evacuare a politraumatizatului sau instituții medico-curative.

2. Conceptul contemporan de tratament *Damage control surgery* a pacientului politraumatizat permite evaluarea obiectivă și eșalonarea măsurilor terapeutice urgente conform severității leziunilor.

3. Scalele de severitate AIS, ISS, GCS constituie criterii obiective de evaluare a severității politraumatismelor și contribuie la ameliorarea deciziilor terapeutice, a calității asistenței medicale urgente acordate acestor categorii de pacienți.

4. Osteosinteza segmentelor traumatizate ale locomotorului trebuie sintetizate conform conceptului contemporan *damage control orthopedics* în funcție de complexitatea și de severitatea leziunilor, determinată de ansamblul de clasificări (scor) în fiecare caz individual.

5. Realizarea acestei atitudini de asistență medicală urgentă *damage control surgery*, permite micșorarea mortalității, prevenirea (micșorarea) complicațiilor la pacienții politraumatizați critic.

### Bibliografie

1. Dailey H. R. Approach to the patient in the emergency department. In: Rosen P, Barkin RM, ed. Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice, Mosby Year Book, 1992, p. 22-37.
2. Van Camp L. A., Deloos H. Current trauma scoring systems and their applications: a review. In: Berlot G., Deloos H., Gullo A. editors. Trauma Operative Procedures. New York: Springer, 1999, p. 31-9.
3. Champion H. R., Sacco W. J., Copes W. S., Gann D. S., Gennarelli T. A., Flanagan M. E. A revision of the Trauma Score. J. Trauma, 1989; 29: 623-9.
4. Champion H. R. et al. A revision of the Trauma Score. J. Trauma, 29: 623-625.
5. Pape H. C., Hildebrand F., Pertschy S., Zelle B., Garapati R., Grimme K., Krettek C., Reed R. L. 2nd. Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopedic surgery. J. Trauma, 2002; 53: 452-62.
6. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E. (1985) APACHE II: a severity of disease Panait GH, Budică C. Politraumatismele In: Antonescu DM. Patologia Aparatului Locomotor. Ed. Medicală București, 2006; 1: 314-335.
7. Rotondo M., Schwab C., McGonigal M. et al. Damage control: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J. Trauma, 1993; 35(3): 375-82.
8. Ciobanu Gh. Evaluarea clinico-epidemiologică și managementul strategiilor urgențelor medico-chirurgicale în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, Nr. 1 (10): 2007: 15-33.
9. Ciobanu Gh. Morbiditatea populației RM prin Urgențele Traumatologice. Actualități și tendințe. Curierul Medical, Nr. 3 (285): 2005: 27-36.
10. Ciobanu Gh. Scorurile de severitate în managementul bolnavului critic. Primul Congres Internațional a societății anesteziologie-reanimatologie din RM. Program și culegere de lucrări. Chișinău, 26-30 august 2007.
11. Анкин Л., Анкин Н. Практика остеосинтеза и эндопротезирование. Киев, 1994.
12. Бецишор В. Множественные переломы костей конечностей и их последствия. Кишинёв, 1985.
13. Грязнухин Э. Г. Лечение пострадавших с множественными переломами костей нижних конечностей. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1989.
14. Голобородько Н. К., Голобородько Н. Н. Ортопедия, травматология и протезирование. 2003, №. 1, с. 153-161.
15. Корж М. О., Тиникут В. О. Ортопедия, травматология и протезирование. 2002, №. 3, с. 6 -10.
14. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы (практическое руководство для врачей травматологов). В. А. Соколов. Москва, ГЭОТАР Медиа, 2006, 512 с. - Библиограф: с. 484-510

**Vasile Pascari, dr., conferențiar**

*Catedra Urgențe Medicale, USMF „Nicolae Testemițanu”*

*Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1*

*Tel.: 250766*

**Recepționat 02.02.2009**

ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI

## Modern Diagnostics of Pulmonary Arterial Hypertension

I. Cojocaru<sup>1</sup>, N. Ciobanu<sup>2</sup>, V. Bairac<sup>3</sup>, S. Sidorencu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

<sup>2</sup>Institute of Cardiology, <sup>3</sup>Institute of Oncology, Chisinau

### Diagnosticul modern al hipertensiunii pulmonare arteriale

Lucrarea reprezintă o sinteză a cercetărilor actuale din domeniul diagnosticului modern al hipertensiunii pulmonare arteriale. Datele analizate provin dintr-o bibliografie bogată din literatura de specialitate. La etapa actuală, diagnosticarea sindromului de hipertensiune pulmonară arterială se realizează cu utilizarea diferitelor metode: electrocardiografia, ecocardiografia Doppler, radiografia toracică, scintigrafia pulmonară prin perfuzie și prin ventilație, tomografia computerizată, testele funcției pulmonare și cateterismul cardiac. De asemenea, articolul conține informații practice referitoare la rolul diferitelor metode imagistice în aprecierea patologiei.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiunea pulmonară arterială, metode de diagnostic.

### Современная диагностика легочной артериальной гипертензии

Представленная работа является синтезом актуальных методов диагностики легочной артериальной гипертензии. Анализируемые данные селективаны из множества литературных источников данного профиля. В настоящее время диагностика синдрома легочной артериальной гипертензии осуществляется с использованием различных методов: электрокардиография, эхокардиография Допплер, рентгенография грудной клетки, перфузионная и вентиляционная скинтиграфия легких, компьютерная томография, методы функциональной диагностики, катетеризация сердца. Статья также содержит практическую информацию о роли различных методов лучевой диагностики в определении соответствующей патологии.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, методы диагностики.

### Introduction

Pulmonary hypertension is a serious disease with a poor prognosis. Pulmonary hypertension is defined by a mean pulmonary arterial pressure of over 25 mm Hg at rest and of over 30 mm Hg during activity. According to the recent 2003 WHO classification, pulmonary hypertension can be categorized as pulmonary arterial hypertension, pulmonary venous hypertension, hypoxic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, or pulmonary hypertension from other causes. Pulmonary arterial hypertension is characterized histopathologically by vasoconstriction, vascular proliferation, in situ thrombosis and the remodeling of all 3 levels of the vascular walls. These pathologic changes result in progressive increases in the mean pulmonary artery pressure and in pulmonary vascular resistance, which, if left untreated, leads to right-ventricular failure and death. Early on in the disease progress, the signs and symptoms of PAH are often nonspecific, making diagnosis a challenge. Patients often show signs of progressively worsening dyspnea and fatigue. Patients with severe pulmonary arterial hypertension die of right heart failure.

Diagnostic procedures include clinical history and physical examination, a standard chest radiography, electrocardiography, transthoracic Doppler echocardiography, pulmonary function tests, arterial blood gas analysis, ventilation and perfusion lung scan, high-resolution computed tomography of the lungs, contrast-enhanced spiral computed tomography of the lungs and pulmonary angiography, blood tests and immunology, abdominal ultrasound scan, exercise

capacity assessment, and hemodynamic evaluation. Invasive and non-invasive markers of the severity of the disease, either biomarkers or physiological parameter, and tests that can be widely applied, have been proposed to reliably monitor the clinical course. Pulmonary biopsy is rarely indicated. Transthoracic echocardiography is a key screening tool in the diagnostic algorithm. Because transthoracic echocardiography is an inexpensive, easy, and reproducible method, it is the most commonly used noninvasive diagnostic tool to determine pulmonary arterial pressure. It not only provides an estimate of pulmonary pressure at rest and during exercise, but may also help to exclude any secondary causes of pulmonary hypertension, predict the prognosis, monitor the efficacy of specific therapeutic interventions, and detect the preclinical stage of the disease. In addition, the measurement of serum markers, such as brain natriuretic peptide (BNP) are diagnostically useful and of prognostic significance.

Once the diagnosis and etiology of pulmonary hypertension have been established, several parameters can predict its outcome in patients: functional class, right ventricular function, pulmonary hemodynamics, and certain laboratory parameters. Also, exercise parameters such as distance walking, peak oxygen uptake, or peak systolic blood pressure, can predict a reliable prognosis in patients.

### Classification of Pulmonary Hypertension

Pulmonary hypertension was previously divided into primary and secondary categories; primary pulmonary

hypertension described an idiopathic hypertensive vasculopathy, exclusively affecting pulmonary circulation, whereas secondary pulmonary hypertension was associated with a causal underlying disease process (2, 3). The diagnosis of primary pulmonary was one of exclusion after ruling out all causes of pulmonary hypertension (4). The recent identification of a gene responsible for the inherited forms of this disease, along with the development of specific medical treatments and the refinement of surgical techniques, has prompted a revised classification of pulmonary hypertension (5). In 2003, the Third World Symposium on pulmonary arterial hypertension held in Venice, Italy decided to maintain the general architecture and philosophy of the Evian – France classification (1998) and to propose some modifications. The aim of the modifications was to make the “Venice clinical classification” more comprehensive, easier to follow, and more widespread as a tool of classification (1).

Clinical classification of Pulmonary Hypertension (PH) – Venice 2003.

**1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)**

- 1.1. Idiopathic (IPAH)
- 1.2. Familial (FPAH)
- 1.3. Associated with (APAH):
  - 1.3.1. Connective tissue disease
  - 1.3.2. Congenital systemic to pulmonary shunts
  - 1.3.3. Portal hypertension
  - 1.3.4. HIV infection
  - 1.3.5. Drugs and toxins
  - 1.3.6. Other (thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher’s disease, hereditary haemorrhagic telangiectasia, haemoglobinopathies, myeloproliferative disorders, splenectomy)
- 1.4. Associated with significant venous or capillary involvement
  - 1.4.1. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)
  - 1.4.2. Pulmonary capillary haemangiomatosis (PCH)
- 1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)

**2. Pulmonary hypertension associated with left heart diseases**

- 2.1. Left-sided atrial or ventricular heart disease
- 2.2. Left-sided valvular heart disease

**3. Pulmonary hypertension associated with lung respiratory diseases and/or hypoxia**

- 3.1. Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2. Interstitial lung disease
- 3.3. Sleep-disordered breathing
- 3.4. Alveolar hypoventilation disorders
- 3.5. Chronic exposure to high altitudes
- 3.6. Developmental abnormalities

**4. Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease**

- 4.1. Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries
- 4.2. Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries

- 4.3. Non-thrombotic pulmonary embolism (tumour, parasites, foreign material)

**5. Miscellaneous**

Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumour, fibrosing mediastinitis)

**Definition and clinical symptoms**

In its early stages, pulmonary arterial hypertension may be asymptomatic. Pulmonary hypertension often presents itself with nonspecific symptoms. The most common symptoms – exertional dyspnea, fatigue, and syncope – reflect an inability to increase cardiac output during activity. The leading symptom of pulmonary arterial hypertension is exertional dyspnea. A minority of patients may report typical angina despite normal coronary arteries. The symptoms of pulmonary hypertension can also include weakness and abdominal distension (7). Hemoptysis resulting from the rupture of distended pulmonary vessels is a rare but potentially devastating event. Raynaud`s phenomenon occurs in approximately 2% of patients with primary pulmonary hypertension, but it is more common in patients with pulmonary hypertension related to connective tissue disease. More specific symptoms may reflect the underlying cause of pulmonary hypertension (8). Symptoms at rest are reported only in very advanced cases.

**Diagnostics**

The clinical cardinal symptom of pulmonary hypertension is dyspnea. The diagnostic process of pulmonary hypertension requires a series of investigations that are intended to make the diagnosis, to clarify the clinical class of pulmonary hypertension and the type of pulmonary arterial hypertension, and to evaluate functional and hemodynamic impairment (Table 1).

*Table 1*

**Diagnosis of pulmonary hypertension**

NON-INVASIVE
Echocardiography transthoracic
Walking distance of 6 minutes: for severity code, therapy control and prognosis
Laboratory tests
Pulmonary function: spirometry
Spiroergometry
Ventilation-perfusion lung scan
Computer tomography of the lung: interstitial tissue visualization
INVASIVE
Right cardiac catheterization
Pharmacological tests

**Non-invasive diagnostics**

**Physical examination.** Physical examination can reveal increased jugular venous distention, a tricuspid regurgitant holosystolic murmur, and a loud P2; all suggestive of elevated right-sided pressure. Lung sounds are usually normal. Hepa-



tomegaly, peripheral oedema, ascites and cool extremities, characterize patients at a more advanced stage of the disease with right ventricular failure at rest.

**Electrocardiography.** Electrocardiographic signs of the right heart include right axis deviation, right ventricular hypertrophy, and peaked P waves. However, electrocardiography lacks sufficient diagnostic accuracy to serve as a screening tool for the detection of pulmonary arterial hypertension. Right ventricular hypertrophy on ECG is present in 87% of patients and right axis deviation in 79% of patients (7). ECG has inadequate sensitivity (55%) and specificity (70%) (10). A normal ECG does not exclude the presence of severe pulmonary hypertension.

**Chest radiography.** The chest radiograph is inferior to ECG in detecting pulmonary hypertension, but it may show evidence of underlying lung disease (3). In 90% of pulmonary arterial hypertension patients, the chest radiograph is abnormal at the time of diagnosis (7). The findings include central pulmonary arterial dilatation which contrasts with "pruning" of the peripheral blood vessels. A hilar-to-thoracic ratio greater than 0.44, a right descending pulmonary artery diameter of greater than 18 mm, and right atrial and ventricular enlargement may be seen, which progresses in more advanced cases. However, a normal chest radiograph does not exclude mild pulmonary hypertension, including left-heart disease or pulmonary veno-occlusive disease.

**Echocardiography.** Transthoracic echocardiography is an excellent non-invasive screening test for patients with suspected pulmonary hypertension. Transthoracic echocardiography estimates pulmonary artery systolic pressure and can provide additional information about the causes and consequences of pulmonary hypertension.

Pulmonary artery systolic pressure is equivalent to right ventricular systolic pressure in the absence of pulmonary outflow obstruction. With CW-Doppler-echocardiography, right ventricular systolic pressure (RVSP) can be obtained by adding the estimated right atrial pressure (RAP) to the pressure gradient derived from systolic regurgitant tricuspid flow velocity  $v$ , according to the formula:  $RVSP = 4v^2 + RAP$ . Echocardiographic estimation of the right atrial pressure can be attained by measuring the diameter of the inferior vena cava and the respiratory motion of the inferior vena cava (Table 2). According to the normal ranges of Doppler-derived values of pulmonary artery pressures, mild pulmonary hypertension can be defined as pulmonary artery systolic pressures of approximately 36-50 mmHg or resting tricuspid regurgitant velocity of 2.8-3.4 m/sec, assuming a normal right atrial pressure of 5 mmHg. The right ventricular systolic pressure may be underestimated in some cases because of suboptimal tracings of the regurgitation jet, of decreased tricuspid regurgitant jet velocity due to high right atrial pressures, and poor estimation of right atrial pressures. However, in order to estimate a right ventricular systolic pressure by echocardiography, tricuspid regurgitation must be present.

Table 2

**Echocardiographic estimation of the right atrial pressure (RAP) by measuring the diameter of the inferior vena cava and the respiratory motion of the vena cava inferior (VCI)**

VCI-diameter (cm)	Respiratory motion (%)	RAP (mmHg)
<1,5	100	<5
1,5-2,5	>50	5-10
1,5-2,5	<50	10-15
>2,5	>50	15-20
>2,5 + dilated	0	>20
Hepatic vein	-	-

Indirect signs of pulmonary hypertension are: paradoxical septal motion (septal bowling or fluttering), decreased or missing collapse of the vena cava inferior, pericardial effusion, right ventricular hypertrophy and reduced right ventricular ejection time. Additional examination to the routine echocardiography is the estimation of right ventricular Tei-index (isovolumetric contraction time and relaxation time/ejection time) (4) and the "tricuspid annular plane systolic excursion" (TASPE). The peak early diastolic pulmonary regurgitation velocity is useful in estimating mean pulmonary artery pressure (mean PAP). Together with the dimension of the right atrium and pericardial effusion, Tei-index and TASPE are important prognostic parameters in patients with pulmonary hypertension, while the right ventricular systolic pressure does not correlate with survival (10). Echocardiography is the most useful imaging modality for detecting pulmonary hypertension and excluding underlying cardiac disease.

**Ventilation/Perfusion Scanning.** Ventilation/perfusion scans are often used to rule out other causes of dyspnea. Fortunately, ventilation-perfusion lung scanning is a reliable method for differentiating chronic thromboembolism from primary pulmonary hypertension (9). Normal ventilation and quantification scans rule out chronic thromboembolic disease (10). The finding of one or more segmental or larger perfusion defects is a sensitive marker of embolic obstruction.

**Computer Tomography.** Computerized tomographic (CT) scanning of the chest with high-resolution images is useful in excluding occult interstitial lung disease and mediastinal fibrosis. It also is helpful in the diagnosis of pulmonary embolism. Magnetic resonance imaging can be used to assess the size and function of the right ventricle, myocardial thickness, the presence of chronic thromboembolic disease with a mosaic pattern of the lung parenchyma, and cardiac and pulmonary pressures (6, 7).

**Pulmonary Function Testing.** The role of pulmonary function testing is to rule out parenchymal or obstructive lung disease as a cause of the patient's symptoms. Unless hypoxia is present, pulmonary hypertension cannot be attributed to these disorders until pulmonary function is severely reduced. Some patients with pulmonary artery hypertension can suffer a mild decline in their total lung capacity and diffusing capacity for carbon monoxide, but the severity of these declines does not correlate with dis-

ease severity. With pulmonary function testing, neither an accurate diagnosis nor adequate follow-up examinations are possible.

**Six-minute Walk Test.** Submaximal testing with a 6-minute walk test is recommended at the time of diagnosis to establish baseline functional impairment and at the follow-up to assess response to therapy and prognosis (8). The mortality risk is increased 2.4-fold in patients with pulmonary arterial hypertension who are able to walk less than 300 m in 6 minutes and 2.9-fold in those with a greater than 10% decline in arterial oxygen saturation (14). The 6-minute walk distance correlates with severity by NYHA functional class in patients with pulmonary hypertension. Patients who walk less than 332 m have a significantly lower survival rate than those who walk farther (10).

**Cardiopulmonary Exercise Testing.** Cardiopulmonary exercise testing (CPET) allows the measurement of ventilation and pulmonary gas exchange during exercise testing, providing additional "pathophysiologic" information to that derived from standard exercise testing. Cardiopulmonary exercise testing has no added value in the initial diagnostic testing of pulmonary hypertension. The most important parameters are the maximal oxygen uptake (peak  $\text{VO}_2$ ) and the relation from ventilation to  $\text{CO}_2$ -relief ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ). Pulmonary hypertension patients show reduced peak  $\text{O}_2$ , reduced peak work rate, reduced ratio of  $\text{VO}_2$  increase to work rate increase, reduced anaerobic threshold and reduced peak oxygen pulse; they show also increased  $\text{VE}$  and  $\text{VCO}_2$  slope representative of ventilatory inefficiency (13).

### Invasive diagnostics

**Right Heart Catheterization.** Right heart catheterization remains the gold standard for the diagnosis of pulmonary hypertension. All patients suspected of having significant pulmonary hypertension after clinical and transthoracic echocardiographic evaluation should undergo right heart catheterization, particularly if they are candidates for treatment (6).

The goals of right heart catheterization, in addition to making a diagnosis, are to measure right atrial and ventricular pressures, to detect pulmonary artery pressure (PAP systolic, PAP diastolic, PAP mean) and pulmonary artery capillary wedge pressure (PCWP), to measure pulmonary vascular and systemic vascular resistance (PVR, SVR), to calculate cardiac output/index (end organ function) by Fick principle or thermodilution, to evaluate pulmonary artery  $\text{O}_2$ -saturation, and to look for the presence of left-to-right shunts and right-to-left shunt (the latter makes left heart cardiac catheterization necessary). The significance of right heart catheterization is to assess the severity of the hemodynamic impairment, to predict the prognosis, to identify other causes of pulmonary hypertension, to monitor the etiopathology, to evaluate the right ventricular function, and to test the vasoreactivity of the pulmonary circulation.

Vasodilator testing during right-heart cardiac catheterization should only be done by using short-acting vasodilators such as adenosine/epoprostenol intravenously or by admin-

istering prostacyclin, nitric oxide or iloprost by inhalation. According to the European Society of Cardiology, a response to acute vasodilator testing includes a decrease of more than 10 mmHg in the mean pulmonary artery pressure and/or a decrease of the mean pulmonary artery pressure under 40 mmHg. Responders to acute vasodilator testing have a favorable clinical response and course when treated with calcium channel blockers, but calcium channel blockers should be strictly avoided in non-responders. There are no absolute contraindications to right heart catheterization and complications are rare, though may happen.

### Disease monitoring

While echocardiography is the screening method for acquisition of pulmonary hypertension (high sensitivity), the right heart cardiac catheterization has a higher specificity and is a required method to confirm the diagnosis definitely. Some patients with mild and moderate pulmonary hypertension can be managed without right heart catheterization. Those with mild to moderate pulmonary hypertension due to chronic hypoxemia (resting, exertional or nocturnal) can be followed with serial echocardiography for evidence of progression on appropriate oxygen and/or nocturnal ventilatory support. For patients with mild to moderate pulmonary hypertension by echocardiography who do not have NYHA class III symptoms, right heart cardiac catheterization can be reserved as a future option if pulmonary hypertension progresses on serial echocardiography every 3 to 6 months.

Right heart function and ejection fraction are of great importance in patients with pulmonary hypertension: clinical severity and mortality rate do increase in concert with the degree of limitation of the right ventricular function and ejection fraction. The higher the mean pulmonary arterial pressure and the pulmonary wedge pressure and the worse the right ventricular function, the higher the mortality with left heart insufficiency will be. Patients with a low ejection fraction and high pulmonary artery pressure show a particularly bad prognosis, independent of the degree of restricted left ventricular function (11, 12).

### Conclusion

Pulmonary hypertension is defined as an elevation in pulmonary arterial pressures and is characterized by symptoms of dyspnea, chest pain and syncope. If left untreated, pulmonary arterial hypertension has a high mortality rate, typically from decompensated right-sided heart failure. Estimated median survival is approximately 2.8 years.

The past decade has seen major advances in our understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the development of pulmonary arterial hypertension. The diagnosis is now more clearly defined according to a new clinical classification, and clear algorithms have been devised for the investigation. Imaging methods are very important for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. However, the prognosis of pulmonary arterial hypertension remains guarded despite recent advances and new therapeutic options.

### References

- Guidelines on diagnostic and treatment of arterial pulmonary hypertension. European heart Journal 2004; 25: 2243-2278.
- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:833-852.
- Hatano S, Strasser T. World Health organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva. WHO; 1975.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336:111-117.
- Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European society of cardiology. Eur Heart 2004; 25:2243-2278.
- Fox DJ, Khattar RS. Pulmonary arterial hypertension: classification, diagnosis and contemporary management. Postgrad Med J 2006; 82:717-722.
- Simonneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:S5-S12.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-223.
- Gurubhavatula I, Palevsky HI. Pulmonary hypertension in systemic autoimmune disease. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23:365-394.
- Nauser TD, Stites St. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Am Fam Physician 2001; 63:1789-1798.
- Palevsky HI, Fishman AP. Chronic cor pulmonale. Etiology and management. JAMA 1990; 263:2347-2353.
- Olszewski H., Seeger W. Pulmonary hypertension. Pathology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary-selective therapy. Ed. Uni-Med, 2002.
- Bromberg C., Gatzoulis M. Recent advances in the treatment of pulmonary hypertension. Hell J Cardiol 2005; 46: 165-173.
- Peacock A, Rubin L. J. Pulmonary Circulation diseases and their treatment. Second ed., Ed. Arnold, 2004.

**Irina Cojocaru**, Post-graduate Ph.D. Researcher  
Department of Radiology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
29, N. Testemitanu Street, Chisinau  
Republic of Moldova  
Tel.: 37322 205541  
E-mail: bejenarii@mail.ru

**Recepționat** 26.03.2009

## Terapia antiinflamatoare la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

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

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemitanu”

### Anti-Inflammatory Therapy in the Treatment of Patients with Obstructive Pulmonary Disease

The aim of the study was to investigate the effects of Eurespal (Fenspirid) on the clinical manifestations and parameters of inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The two stages of the study included a 3-week treatment during exacerbation periods and a 3-month outpatient follow-up during clinical remission periods. During exacerbation periods of COPD the researchers observed earlier and more noticeable antitussive and mucolytic action of Eurespal which were associated with the lessening of bronchial obstruction and inflammation, a significant drop of the C-reactive protein level and an increase of total oxidant serum level. Long-term (3 months) treatment with Eurespal led to further positive dynamics of clinical and laboratory indices of inflammation. The results of the study demonstrate that inclusion of Eurespal in complex therapy of COPD increases efficacy of treatment through its anti-inflammatory action during the periods of exacerbation and relative remission.

**Key words:** Eurespal, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation.

### Противовоспалительная терапия в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких

Было изучено влияние эреспала (фенспирид) на клиническое течение и показатели воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исследование проводили в 2 этапа: в течение 3 нед терапии при обострении заболевания и на протяжении 3 мес амбулаторного лечения в периоде клинической ремиссии. При обострении ХОБЛ терапия эреспалом оказывала более ранний и отчетливый противокашлевой, муколитический эффекты, сопровождаясь уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным снижением содержания С-реактивного белка и увеличением содержания общих антиоксидантов в сыворотке крови. Длительное (в течение 3 мес) лечение эреспалом обеспечивало у больных ХОБЛ дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления. Результаты исследования позволяют считать, что включение эреспала в комплексную терапию ХОБЛ повышает эффективность лечения как при обострении, так и ремиссии заболевания, оказывая выраженное противовоспалительное действие.

**Ключевые слова:** Эреспал, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление.

### Introducere

Boala pulmonară bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o problemă actuală a ocrotirii sănătății

și una dintre cauzele de bază în mortalitatea cauzată de bolile pulmonare. BPOC exercită o influență semnificativă asupra calității vieții și longevității pacienților și cauzează pierderi

umane importante [1, 2]. Principalul mecanism de dezvoltare și de progres al BPOC este strâns legat de inflamația cronică. Fiind un proces patologic tipic, inflamația este rezultatul reacției organismului la un agent lezant și stă la baza dezvoltării principalelor manifestări morfologice ale maladiei [3, 4, 5]. Este cunoscut faptul că obstrucția bronșică din BPOC nu are un caracter exclusiv ireversibil. Componenta reversibilă a obstrucției bronșice este asociată cu inflamația și cu spasmul caracteristic musculaturii bronșice, edemului tunicii mucoase și hipersecreției de mucus, apărute sub influența unui spectru larg de mediatori proinflamatori [4, 8]. Componenta ireversibilă a bronhobstrucției este determinată de emfizem și de fibroza peribronhială, care progresează continuu. Persistența microorganismelor patogene în arborele bronșic constituie un element important în menținerea inflamației cronice. Reacțiile inflamatorii care se dezvoltă ca răspuns la acțiunea factorilor nocivi ai mediului extern sunt caracteristice nu doar pentru faza de exacerbare a BPOC, dar și pentru cea de remisiune relativă a maladiei [5, 6, 7]. Trebuie menționat faptul că schemele clasice de tratament, aplicate în prezent, s-au dovedit a fi insuficiente în obținerea unei remisiuni stabile a maladiei. Bronhodilatatoarele, cel mai des utilizate în terapia BPOC, nu au o acțiune antiinflamatoare directă. Glucocorticoizii, remedii cu un efect antiinflamator demonstrat, conform cercetărilor multicentrice randomizate (ISOLDE, EUROSCOPE), nu pot asigura încetinirea progresării BPOC. Un alt aspect advers în utilizarea glucocorticoizilor este riscul înalt de dezvoltare a complicațiilor la o utilizare de durată.

În timpul elaborării programului global GOLD, revizuit în 2005, cercetătorii au remarcat faptul că studierea mecanismelor clinice și moleculare ale inflamației, cu scop de selectare a remediilor medicamentoase capabile să suprimă dezvoltarea inflamației cronice, care stă la baza BPOC, constituie direcția principală de cercetare. În legătură cu aceasta, se studiază acțiunea preparatului antiinflamator Eurespal în patologia pulmonară – BPOC.

### Scopul studiului

Aprecierea evoluției clinice și a indicilor procesului inflamator la bolnavii cu BPOC, sub influența Eurespalului.

Material și metode

Au fost examinați 54 de pacienți cu BPOC, stadiul II, evoluție stabilă, cu durata maladiei între 12 și 25 de ani (durata medie constituind  $15,5 \pm 1,5$  ani). Vârsta pacienților era cuprinsă între 35-65 de ani (vârsta medie –  $52,5 \pm 1,5$  ani).

Criteriile de includere în studiu a bolnavilor:

- tuse zilnică cu eliminări frecvente;
- obstrucție bronșică, reversibilitate – nu mai mică de 12%;
- manifestări funcționale: micșorarea raportului volum expirator maxim în prima secundă/capacitate vitală forțată (VEMS<sub>1</sub>/CVF) – < 70% în perioada de remisiune a maladiei;
- absență în anamneză a acceselor de astm bronșic;
- absență a altor maladii care se manifestă prin dispnee și prin tuse (boala bronșiectazică, tuberculoză);
- obținere a acordului informat de participare în studiu a pacienților.

Criteriile de excludere:

- boli cronice concomitente în perioada de acutizare;
- forme severe de BPOC.

Toți bolnavii cu BPOC luați în studiu au fost examenați clinic la internare în staționar și ambulatoriu. Planul de investigații a inclus: aprecierea, în puncte, a 6 simptome clinice, studierea indicilor funcției respirației externe, determinarea activității sistemului de protecție antioxidantă și a concentrației dialdehidei malonice (DAM) în serul sangvin, aprecierea nivelului proteinei C-reactive (PC-R), analiza a 3 indici leucocitari de intoxicație (ILI), efectuarea bronhoscopiei pentru aprecierea intensității procesului inflamator în tunica mucoasă a bronhiilor, investigarea citologică și citochimică a sputei induse. Toate investigațiile au fost efectuate la internarea bolnavilor în staționar (în perioada de exacerbare), după un tratament de 3 săptămâni (înainte de externare) și după 3 luni de supraveghere și de tratament în condiții de ambulatoriu (perioada de remisiune clinică a maladiei). În funcție de tratamentul administrat, pacienții au fost repartizați în 3 loturi conform vârstei, sexului, duratei maladiei, frecvenței și intensității semnelor clinice principale (tuse, dispnee, caracter și cantitate a sputei, număr de raluri uscate). Lotul I a fost format din 20 de pacienți cu BPOC, tratați cu Eurespal (*Servier, Franța*) în doză zilnică de 160 mg, divizată în 2 prize, timp de 3 luni. Lotul II a fost constituit din 20 de pacienți cu BPOC, în programul de tratament al cărora a fost inclus Beclometason, dipropionat în doză de 0,05 mg de 2 ori per zi. În lotul III au fost incluși 14 pacienți care au utilizat tratamentul cu Bromură de tiotropiu în doză de 18 mcg pe zi. Analiza statistică s-a efectuat în programul *Statistica v.5* prin *Windows 98*.

### Rezultate și discuții

Toate schemele de tratament utilizate au avut un efect benefic asupra manifestărilor clinice ale maladiei, însă eficacitatea acestora a fost diferită. Astfel, pe fundalul terapiei complexe cu utilizarea Eurespalului, către ziua a 3-a de tratament la 10,0% dintre bolnavi a fost constatat un efect antitusiv evident; către ziua a 7-a micșorarea intensității tusei s-a constatat la 45,0% dintre pacienți, iar către ziua a 21-a – acest indice a atins valori veridice mai mici, comparativ cu datele inițiale (de la  $2,83 \pm 0,31$  până la  $1,34 \pm 0,21$  puncte;  $p < 0,05$ ). La bolnavii, în terapia complexă a cărora a fost inclus Beclometason dipropionat, s-a constatat o diminuare a intensității tusei la a 3-a zi în 5,0% din cazuri; la a 7-a zi – în 25% din cazuri; la a 21-a zi tusea a atenuat în intensitate de la  $2,79 \pm 0,52$  până la  $1,88 \pm 0,46$  puncte;  $p < 0,05$ . Pe fundalul administrării de Bromură de tiotropiu, în primele zile nu s-a constatat o influență semnificativă asupra indicelui menționat, iar către ziua a 21-a a diminuat de la  $2,81 \pm 0,46$  până la  $2,12 \pm 0,49$  puncte;  $p < 0,05$ .

Studiind evoluția gradului de accentuare a dispneei și a numărului de raluri uscate, a fost depistată o tendință de micșorare a acestora în toate cele 3 loturi. La bolnavii care au utilizat concomitent cu terapia de bază Eurespal și Beclometason dipropionat, către a 7-a zi de tratament s-a micșorat intensitatea ralurilor uscate de 1,5 și 1,2 ori, respectiv. Către ziua a 21-a acești indici s-au micșorat de 3,0 și 2,3 ori, respectiv

( $p < 0,01$ ). La bolnavii din lotul III numărul ralurilor uscate pulmonare a scăzut de 1,2 ori, către ziua a 7-a de tratament, și de 1,8 ori, către ziua a 21-a.

Analizând dinamica cantității PC-R, pe fundal de utilizare a diferitelor scheme de tratament, s-a observat că la bolnavii din lotul I a avut loc o diminuare a acestui indice de la  $16,84 \pm 1,84$  până la  $9,21 \pm 0,98$  mcg/ml,  $p < 0,01$ ; la bolnavii din lotul II – de la  $16,23 \pm 1,78$  până la  $11,34 \pm 1,42$  mcg/ml,  $p < 0,01$ ; iar la pacienții din lotul III practic nu s-a modificat (de la  $17,11 \pm 1,84$  până la  $14,81 \pm 1,93$ ;  $p > 0,1$ ).

Rezultatele cercetării indicilor funcției respirației externe (FRE) au indicat că, la examinații din loturile I și II, s-a constatat o creștere a indicelui VEMS<sub>1</sub> după 3 săptămâni de tratament (de la  $50,1 \pm 4,19$  până la  $57,6 \pm 3,81$  și de la  $50,8 \pm 4,24$  până la  $55,8 \pm 3,98\%$ , respectiv), însă nu a atins valori statistice veridice. La bolnavii din lotul III acest indice s-a modificat nesemnificativ (de la  $51,2 \pm 4,12$  până la  $53,8 \pm 4,21\%$ ;  $p > 0,1$ ).

Studiind evoluția simptomelor clinice ale BPOC, pe fundalul tratamentului de durată cu Eurespal, s-a constatat diminuarea manifestărilor clinice pentru toată perioada de observație, atingând o ameliorare maximă peste 3 luni – s-a atenuat: tusea de 2,62 ori (de la  $1,34 \pm 0,21$  până la  $0,51 \pm 0,12$  puncte;  $p < 0,001$ ); expectorația sputei – de 3,49 ori (de la  $1,29 \pm 0,13$  până la  $0,37 \pm 0,11$  puncte;  $p < 0,001$ ); dispneea – de 2,45 ori (de la  $1,37 \pm 0,12$  până la  $0,56 \pm 0,10$  puncte;  $p < 0,001$ ). Incluzerea preparatului Beclometason dipropionat în tratamentul bolnavilor cu BPOC a contribuit la schimbări pozitive

în dinamica simptomelor respiratorii: a diminuat tusea de 2,54 ori (de la  $1,88 \pm 0,46$  până la  $0,74 \pm 0,12$  puncte;  $p < 0,01$ ); expectorația sputei – de 1,51 ori (de la  $1,31 \pm 0,11$  până la  $0,87 \pm 0,12$  puncte;  $p < 0,05$ ); dispneea – de 1,96 ori (de la  $1,39 \pm 0,14$  până la  $0,71 \pm 0,13$  puncte;  $p < 0,01$ ) și numărul de raluri uscate în pulmoni – de 1,22 ori. La bolnavii, în tratamentul cărora a fost inclusă Bromura de tiotropiu, a diminuat tusea de la  $2,12 \pm 0,12$  până la  $1,75 \pm 0,15$  puncte ( $p > 0,1$ ); expectorația sputei – de la  $1,27 \pm 0,12$  până la  $1,03 \pm 0,14$  puncte ( $p > 0,1$ ); dispneea – de la  $1,40 \pm 0,13$  până la  $1,02 \pm 0,15$  puncte ( $p > 0,1$ ), către a 3-a lună de tratament.

În evaluarea diverselor scheme de tratament, asupra manifestărilor clinice în BPOC, în toate 3 loturi s-a determinat o tendință semnificativă de diminuare a simptomelor de bază ale maladiei (fig. 1). În același timp se poate de menționat faptul că numai în lotul de pacienți, care au administrat Eurespal, modificarea acestor indici la a 3-a lună de tratament a fost statistic veridică comparativ cu datele inițiale ( $p < 0,001$ ). Pe fundalul tratamentului cu Beclometason dipropionat, după 3 luni de tratament s-a determinat diminuare de tuse, expectorație a sputei și dispnee, care însă au fost mai puțin pronunțate decât la bolnavii care au administrat Eurespal. În lotul de pacienți în care s-a făcut tratamentul cu Bromură de tiotropiu, peste 3 luni de la tratament s-a determinat o evoluție 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 rezultate statistice veridice, totuși

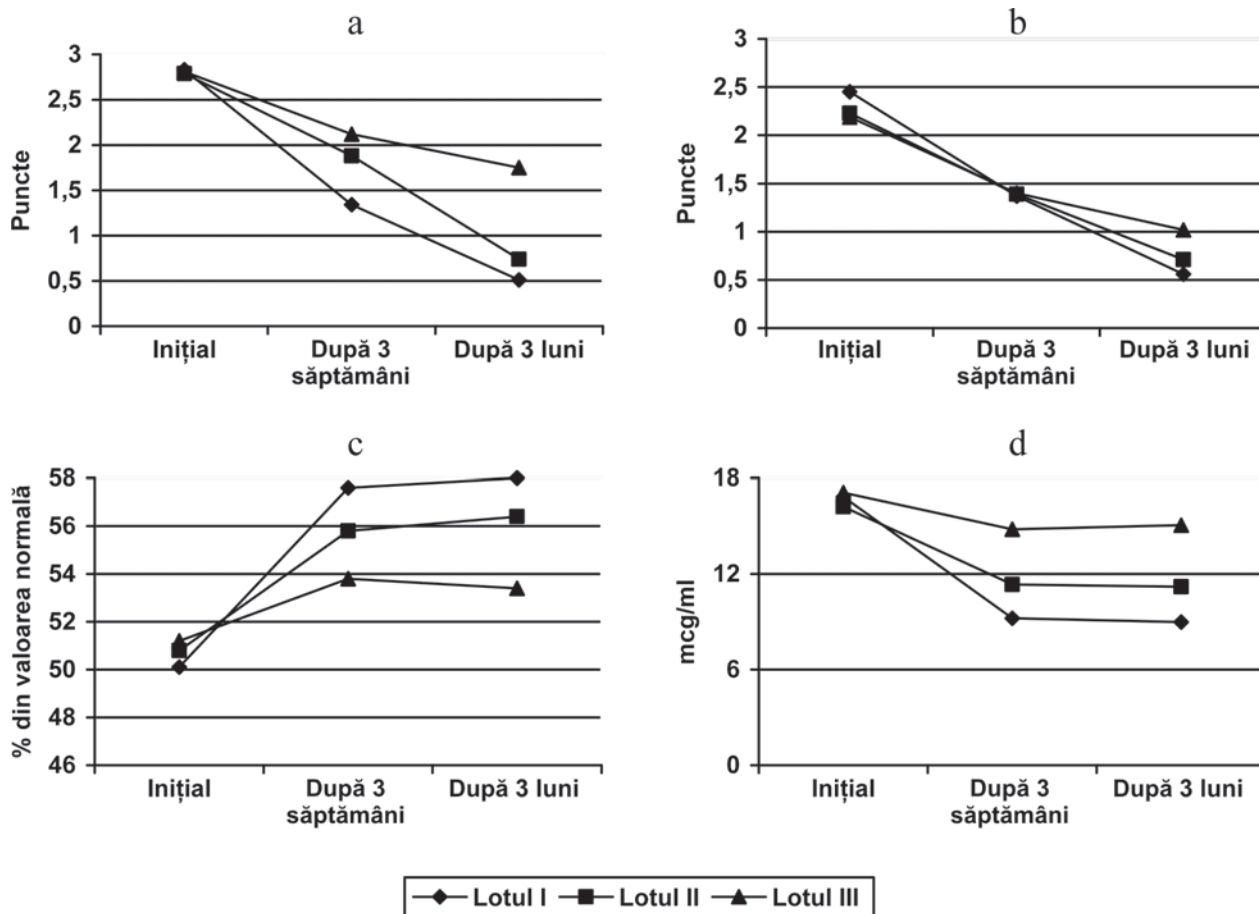


Fig. 1. Dinamica indicilor de manifestare de: tuse (a), dispnee (b), VEMS<sub>1</sub> (c), PC-R (d) la bolnavii din loturile supuse studiului.

la 6 (40,9%) din 14 pacienți modificările în caracterul dispneei s-au dovedit a fi statistic veridice ( $p < 0,05$ ).

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 a maladiei (conform indicelui cumulativ) s-a determinat în lotul de pacienți tratați cu Eurespal. Indexul cumulativ al simptomelor clinice, până la începutul tratamentului, la pacienții din acest lot a constituit  $1,33 \pm 0,12$  puncte, peste 3 săptămâni de tratament acesta s-a micșorat până la  $0,70 \pm 0,14$  ( $p < 0,01$ ), de 1,4 ori mai mic comparativ cu datele inițiale. La administrarea Eurespalului timp de 3 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  $0,46 \pm 0,12$  puncte ( $p < 0,001$ ). La pacienții care au luat Beclometason dipropionat indicele cumulativ a constituit  $1,34 \pm 0,13$ ; peste 3 săptămâni de tratament s-a micșorat de 1,3 ori, constituind  $1,01 \pm 0,12$  puncte ( $p < 0,05$ ), iar peste 3 luni a atins valoarea de  $0,76 \pm 0,13$  puncte ( $p < 0,01$ ). Pe fundalul tratamentului cu Bromură de tiotropiu, la a 3-a săptămână de tratament indexul cumulativ al manifestărilor clinice a diminuat de la  $1,36 \pm 0,12$  până la  $1,22 \pm 0,14$  puncte ( $p > 0,1$ ), la finele lunii a 3-a de tratament acest indice s-a redus de 1,2 ori, comparativ cu datele inițiale și a constituit  $1,09 \pm 0,14$  puncte ( $p > 0,1$ ).

Includerea Eurespalului și a Beclometasonului dipropionat în tratamentul complex al pacienților cu BPOC a contribuit la o normalizare mai rapidă a manifestărilor clinico-biochimice a inflamației, comparativ cu lotul de bolnavi care au făcut tratamentul cu Bromură de tiotropiu. La bolnavii cu BPOC care au administrat Eurespal și Beclometason dipropionat s-a constatat o diminuare veridică a VSH-lui (de la  $14,2 \pm 1,5$  până la  $9,4 \pm 1,1$  mm/oră;  $p < 0,01$  și de la  $13,9 \pm 1,3$  până la  $9,4 \pm 1,2$  mm/oră, corespunzător, ( $p < 0,01$ ); pe când, la pacienții care au făcut tratamentul cu Bromură de tiotropiu modificări semnificative nu au fost depistate (de la  $13,4 \pm 1,8$  până la  $11,3 \pm 2,1$  mm/oră;  $p > 0,1$ ). La sfârșitul săptămânii a 3-a de tratament, la pacienții care au administrat Eurespal, s-a determinat normalizarea aproape a tuturor markerilor inflamației: nivelul acidului sialic s-a micșorat de la  $218,4 \pm 2,1$  până la  $184,5 \pm 2,3$  UI ( $p < 0,05$ ); fibrinogenul – de la  $4,48 \pm 0,24$  până la  $3,13 \pm 0,25$  g/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 jumătate dintre pacienții din lotul de bază, ci numai peste 3 luni de tratament proteina C-reactivă s-a normalizat la toți bolnavii din lotul respectiv. La pacienții care au utilizat Beclometason dipropionat, markerii inflamației s-au micșorat treptat: la a 3-a săptămână de tratament schimbări esențiale veridice nu s-au constatat, numai peste 3 luni de medicație majoritatea indicilor a revenit la normă: nivelul acidului sialic s-a micșorat de la  $213,1 \pm 1,8$  până la  $191,3 \pm 1,7$  UI ( $p < 0,05$ ); fibrinogenul – de la  $4,28 \pm 0,25$  până la  $3,69 \pm 0,21$  g/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 (55,0%) pacienți. În lotul de bolnavi care au administrat Bromură de tiotropiu s-a determinat, de asemenea, o dinamică a indicilor analizați, dar a fost mai puțin exprimată și la sfârșitul săptămânii a 3-a

de tratament modificări esențiale privind markerii inflamației nu s-au stabilit și numai la a 3-a lună de tratament nivelul fibrinogenului a revenit în normă (de la  $4,38 \pm 0,21$  până la  $3,86 \pm 0,26$  g/l,  $p > 0,1$ ), ceilalți indici fiind majorați: nivelul acidului sialic 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 12 (85,7%) din 14 pacienți.

Luând în considerație importanța modificărilor proceselor de peroxidare lipidică (POL) și a dereglării sistemului antioxidant (SAO) în dezvoltarea și menținerea inflamației la bolnavii cu BPOC, este justificată studierea influenței diverselor scheme de tratament asupra 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 superoxid-dismutazei (SOD), mai mult de 1,5 ori (tab. 1).

Tabelul 1

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

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi examinați		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 14)
CD, un. dens. opt.:			
inițial	0,53±0,04	0,51±0,05	0,50±0,08
peste 3 săptămâni	0,49±0,05	0,49±0,06	0,52±0,06
peste 3 luni	0,39±0,03*	0,40±0,05*	0,49±0,05
DAM, mkmol/l:			
inițial	27,41±0,63	27,73±0,67	26,97±0,69
peste 3 săptămâni	26,48±0,65	27,03±0,66	26,51±0,67
peste 3 luni	24,26±0,64*	24,47±0,63*	25,71±0,68
SOD, u. c.:			
inițial	0,42±0,011	0,43±0,010	0,42±0,013
peste 3 săptămâni	0,49±0,012	0,47±0,011	0,44±0,012
peste 3 luni	0,56±0,013*	0,50±0,012*	0,45±0,010

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

La bolnavii, la care s-a administrat Eurespal la a 3-a săptămână de tratament, s-a redus cantitatea conjugaților dienici de la  $0,53 \pm 0,04$  până la  $0,49 \pm 0,05$  un. dens. opt., comparativ cu datele inițiale ( $p > 0,1$ ), și doar peste 3 luni diferențele au devenit statistic veridice. În cadrul terapiei efectuate s-a constatat ameliorarea sistemului de protecție antioxidantă a organismului, care s-a manifestat prin creșterea activității SOD către luna a 3-a de la  $0,42 \pm 0,011$  până la  $0,56 \pm 0,013$  u. c. ( $p < 0,001$ ). În cazul tratamentului efectuat cu Beclometason dipropionat, s-a constatat o evoluție benefică privind indicii statutului POL: către luna a 3-a a scăzut conținutul conjugaților dienici în raport cu datele inițiale de la  $0,51 \pm 0,05$  până la  $0,40 \pm 0,05$  un. dens. opt. ( $p < 0,001$ ), 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 din 20 de bolnavi conținutul conjugaților dienici și activitatea SOD au corespuns nivelului normei. Deși la bolnavii din lotul III s-a semnalat o evoluție pozitivă a indicilor POL la finele lunii a 3-a de tratament, comparativ cu rezultatele inițiale, însă nu a fost statistic concludentă. Numai la 3 (21,4%) bolnavi din lotul dat conținutul conjugatelor dienice și trienice și activitatea SOD a corespuns valorilor normei.

Dinamica conținutului de citokine la bolnavii cu BPOC în timpul tratamentului, în perioada exacerbării și în perioada de remisiune, este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Conținutul de citokine în serul sangvin la bolnavii examinați

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi examinați		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 14)
IL-1, ng/ml: inițial peste 3 săptămâni peste 3 luni	363,99±12,95 342,72±12,76 294,23±13,01*	364,13±12,89 345,61±12,94 301,51±12,93*	362,87±12,57 351,99±12,82 341,59±12,78
IL-8, ng/ml: inițial peste 3 săptămâni peste 3 luni	159,58±5,84 148,73±5,96 129,72±5,87*	158,86±5,74 149,03±5,71 132,31±5,81*	158,93±5,94 153,76±5,89 147,52±5,91
IL-10, ng/ml: inițial peste 3 săptămâni peste 3 luni	112,48±3,73 104,96±3,84 94,35±3,81*	114,81±3,77 106,13±3,90 97,82±3,84*	113,78±3,87 108,45±3,88 105,96±3,92
TNF-α, ng/ml: inițial peste 3 săptămâni peste 3 luni	35,48±2,16 32,01±2,20 25,64±2,19*	35,57±2,23 32,70±2,22 26,13±2,15*	35,83±2,27 33,14±2,27 31,94±2,29

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

Utilizarea Eurespalului și Beclometasonului dipropionat în terapia exacerbărilor BPOC a contribuit la diminuarea nivelului tuturor citokinelor, însă diferențele înregistrate au fost statistic neveridice către săptămâna 3-a de tratament. Doar către luna a 3-a indicii au atins valori statistic veridice. În lotul de bolnavi care au administrat Bromură de tiotropiu, s-a constatat doar o tendință de ameliorare (p > 0,1).

Atenuarea simptomelor clinice ale sindromului de obstrucție bronșică în urma administrării preparatului Eurespal s-a manifestat prin creșterea VEMS<sub>1</sub> către luna a 3-a cu 20,2% (de la 47,5±3,5 până la 64,7±3,4%; p < 0,01); VEMS<sub>1</sub>/CVF – cu 16,4% (de la 59,2±2,4 până la 68,9±2,3%; p < 0,05); CVF – cu 21,7% (de la 56,6±2,8 până la 68,9±2,7%; p < 0,001) și MEF<sub>25</sub> – 21,7% (de la 32,6±2,1 până la 39,7±2,8%; p < 0,05). Includerea Beclometasonului dipropionat în tratamentul complex a contribuit la creșterea VEMS<sub>1</sub> cu 17,6% (de la 48,4±1,4 până la 56,9±1,2%; p < 0,001); VEMS<sub>1</sub>/CVF – cu 11,7% (de la 60,7±3,1 până la 67,8±2,7%; p > 0,1); CVF – cu 16,6% (de la 55,9±3,3 până la 65,2±3,1%; p > 0,1) și MEF<sub>25</sub> – cu 9,2% (de la 33,7±2,8 până la 36,8±2,7%; p > 0,1). La bolnavii din lotul III, pe fundalul terapiei cu Bromură de tiotropiu, de asemenea, s-au determinat modificări benefice în indicii FRE, aceștia fiind mai puțin semnificativi comparativ cu bolnavii care au administrat preparatele Eurespal și Beclometason dipropionat. Astfel, VEMS<sub>1</sub> a crescut cu 8,1% (de la 48,4±3,2 până la 52,3±3,8%; p < 0,01); VEMS<sub>1</sub>/CVF – cu 12,9% (de la 59,4±3,3 până la 67,1±2,9%; p > 0,1); CVF – cu 9,2% (de la 55,1±3,4 până la 60,2±3,7%; p > 0,1) și MEF<sub>25</sub> – cu 0,2% (de la 34,8±2,7 până la 34,7±2,6%; p > 0,1).

Cauza primordială 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 realizată evaluarea comparativă

a eficienței măsurilor curative efectuate conform adresării pacienților după ajutor medical și numărului de zile de incapacitate temporară de lucru. S-a constatat că reducerea frecvenței de acutizare a bolii s-a semnalat la bolnavii din toate trei loturi, indiferent de schema de tratament, însă rezultatele obținute au o relevanță diferită. În urma analizei efectuate (numărul de acutizări ale BPOC în stadiul II până și după efectuarea măsurilor curative), s-a observat că în lotul bolnavilor tratați cu Eurespal acest indice a scăzut de 1,9 ori; cu Beclometason dipropionat – de 1,6 ori și cu Bromură de tiotropiu – de 1,2 ori per an.

Astfel, în rezultatul studiului efectuat, a fost stabilit că la bolnavii cu BPOC în stadii precoce, care au făcut tratament de durată cu preparatul antiinflamator Eurespal, s-a ameliorat simptomatologia clinică, a scăzut nivelul de PC-R și a fost atestată o creștere veridică a VEMS<sub>1</sub>.

Concluzii

1. În perioada remisiunii clinice a maladiei, la bolnavii cu BPOC sunt depistate semne de inflamație locale și sistemice, ceea ce impune includerea terapiei antiinflamatoare ca componentă obligatorie a tratamentului de bază.

2. Includerea Eurespalului în tratamentul complex al bolnavilor cu BPOC induce o micșorare veridică a PC-R, CD, DAM, IL-1, IL-8, IL-10 și TNF-α.

3. Ca rezultat al acțiunii antiinflamatoare marcante, preparatul Eurespal ameliorează simptomele maladiei și parametrii funcției respiratorii la pacienții cu BPOC.

Bibliografie

- Anzueto A. R., Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. Science. Press. Ltd., 2003, p. 64-68.
- Baier M. S., LaForge 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.
- Волков И. К., Рачинский С. В., Катосова Л. К. и др. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких. Пульмонология, 2003; 1(1): 75-77.
- Волкова Л. И. и др. Опыт применения фенспирида (эrespала) при обострении хронического бронхита. Клиническая фармакология и терапия, 2000, № 5, с. 65-68.
- Емельянов А. В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал, 2005, № 4 (228): 183-189.
- Шмелев Е. И. Куклина Г. М. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких Пульмонология, 2005, № 5, с. 39-44.
- 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.
- Симонова О. И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. Русский медицинский журнал, 2004, № 5, с. 663-667.

Sergei Butorov, doctorand  
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică  
USMF "Nicolae Testemițanu"  
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27  
Tel.: 205401

Recepționat 4.12.2008

Статья представлена к публикации  
представительством фармацевтической компании *Grindex* в Республике Молдова

## Эффективность и переносимость фторафура в сочетании с цисплатином в лечении поздней стадии рака толстой кишки

А. Казаку, М. Рогожину, Е. Фегю, Ю. Булат

Институт онкологии, химиотерапевтическое отделение № 2

### Eficiența și toleranța asocierii Ftorafur-ului cu Cisplastin în medicația cancerului de colon, stadiul tardiv

În studiu au fost incluși 32 de pacienți, s-a evaluat eficiența și toleranța *Ftorafur*-ului în asociere cu *Cisplastin* în tratamentul stadiului tardiv al cancerului de colon. Rezultatele studiului demonstrează că asocierea chimioteraputelor sus-nominalizate, conform schemei propuse, a fost eficientă și tolerantă în 56,3% din cazuri; din ele 34,4% revin remisiunilor. Durata remisiunilor totale echivala cu 11 luni, iar a celor parțiale – cu 9 luni. Prin examen obiectiv, s-a stabilit o ameliorare a stării pacienților cu metastaze în ganglionii limfatici regionali – 3 cazuri, cu metastaze pulmonare – un caz, cu metastaze hepatice – 10 cazuri. Așadar, asocierea *Ftorafur*-ului cu *Cisplastin* s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu metastaze viscerale.

**Cuvinte-cheie:** Cancerul de colon, tratamentul chimioterapeutic, *Ftorafur*, *Cisplastin*.

### An Study of the Efficacy and of the Tolerance of *Ftorafur* in Combination with *Cysplatin* for First Stage Treatment of Late Phase of Colon Cancer

In a study of 32 patients, 56.3% of whom responded to questions, 34.4% showed a remission of the disease. Duration of the full remission was 11 months, and partial remission was 9 months. Full remission was found after 11 months, partial remission after 9. Objective improvement was seen in three patients with metastases in the lymphatic nodes; in one patient with metastases in the lungs; and ten with metastases in the liver. The study showed the efficacy of a combination of *Ftorafur* with *Cysplatin* in treating visceral metastases.

**Key words:** combination of *Ftorafur* with *Cysplatin*, colon cancer.

Согласно международным статистическим данным, рак толстой кишки занимает третье место по частоте выявления как у мужчин, так и у женщин, составляя 13% от общего количества случаев заболевания раком. Ежегодно в Европе примерно 190.000 пациентам ставится диагноз рак толстой кишки. Примерно 20% пациентов, на момент постановки им диагноза, находятся на стадии образования метастазов. Почти 56.000 людей ежегодно умирают от рака толстой кишки в США, а уровень смертности в Европе превышает 100.000 пациентов в год [1, 2]. В Республике Молдова наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком толстой кишки: в 1999 году она составила 15,3 на 100.000, в 2004-ом – 21,1 и 25,2 случая – в 2008 году, что поставило рак толстой кишки на I место по частоте выявления среди онкологических заболеваний. Отмечается преобладание пациентов, находящихся на поздних стадиях (примерно 54% больных на III-ей стадии и 25% - на IV-ой). Поэтому как раннее выявление, так и лечение метастатических форм данного заболевания представляют собой насущные вопросы современной медицины. Возможность излечения пациентов, страдающих раком толстой кишки, находится в тесной зависимости от стадии заболевания на момент его диагностирования. Выявление начальных стадий рака дает больным больше шансов на благоприятный исход лечения; при поздних стадиях шансы на благоприятный исход лечения уменьшаются; при этом выживаемость по прошествии 5 лет с момента постановки диагноза составляет всего 41,6%. Зачастую развитие рака толстой кишки не сопровождается никакими симптомами до финальной стадии заболевания. Известны различные методы устранения этой патологии

– от хирургического удаления пораженных раком тканей до лучевой терапии и химиотерапии. При этом всем методам лечения сопутствуют различные осложнения, значительно сказывающиеся на качестве жизни пациентов.

Вопреки прогрессу, отмеченному в области химиотерапии, имеющиеся методы лечения продолжают оставаться неэффективными у пациентов с поздними стадиями рака толстой кишки. В некоторых случаях терапевтический план лечения рака толстой кишки с метастазами включает в себя хирургическое вмешательство и системную противоопухолевую химиотерапию. На протяжении многих десятилетий стандартом лечения считалось использование монотерапии 5-фторурацилом (различные способы приема – внутривенный болюс, а с целью повышения чувствительности опухолевой ткани воздействию препарата – длительное внутривенное вливание) или в сочетании с лейковорином [3, 4]. Эффективность использования сочетания 5-FU с лейковорином для лечения рака толстой кишки с метастазами носит спорный характер в зависимости от результатов, полученных до настоящего времени как в случаях, при которых первоначально были выявлены вторичные очаги, так и в случаях с посттерапевтическим развитием данных очагов.

Данные литературы указывают на то, что доля ответивших при применении сочетания 5-FU/лейковорин составила 23%, а в случае монотерапии с применением 5-FU – только 11%, при этом отмечался одинаковый уровень выживаемости [5]. При длительных внутривенных вливаниях с использованием 5-FU были выявлены более высокие показатели ответов по сравнению с применением в болюсе, более низкий уровень



миелотоксичности но при этом был отмечен ладонно-подошвенный синдром, а также более частые приступы диареи [6, 7, 8, 9]. На протяжении более чем 40 лет внутривенное вливание фторпиримидина являлось основой терапевтического лечения рака толстой кишки. Однако необходима разработка новых принципов лечения, способных обеспечить более высокую эффективность, переносимость и комфорт при приеме медикаментозных средств. Исследования по выявлению терапевтических преимуществ указывают на то, что большинство (84 – 92%) пациентов отдали предпочтение пероральным способам лечения вместо привычных способов, предусматривающих внутривенные вливания. Удобство в применении, возможность лечения на дому, а также исключение осложнений, возможных при внутривенных вливаниях, упоминаются как основные причины, оправдывающие сделанный выбор. В настоящее время с этой целью используются фторафур, капацетабин, UFT и др. Полученный синтетическим путем (в СССР в 1967 году) и введенный в медицинскую практику в 1980 году, фторафур с успехом используется и в настоящее время. Препарат является предшественником 5-FU – после перорального применения неактивного метаболита фторафур происходит преобразование его в 5-FU в результате окисления с участием цитохрома P450 и внутриклеточного гидролиза с участием тимидин-фосфорилазы (TF) и уридин-фосфорилазы. Из-за повышенной концентрации TF в опухолевых тканях образование активных метаболитов в этих тканях выше по сравнению со здоровыми тканями, что определяет пониженную систематическую токсичность и повышенное противоопухолевое действие. В последнее время в профильной литературе представлены многочисленные данные относительно того, что фторафур не уступает по своей эффективности длительным внутривенным вливаниям с использованием 5-FU. По некоторым показателям: таким как переносимость, удобство в применении и не в последнюю очередь стоимость лечения, фторафур предпочтительней, чем 5-FU [10, 11, 12].

Задача данного исследования состояла в оценке эффективности и переносимости сочетания фторафура с цисплатином при лечении поздних стадий рака толстой кишки. В исследовании приняли участие 32 пациента из общего количества больных (36), проходящих лечение. Мужчин было 26, женщин 6, их возраст варьировал от 20 до 70 лет (таблица 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов по полу и возрасту, локализации основной опухоли**

Пол	Возраст, лет	Локализация основной опухоли		
		Толстая кишка	Прямая кишка	Ректосигма
Мужской	36-67	11 (44%)	13 (52%)	2 (4%)
Женский	20-70	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,6)

Пациентам был прописан следующий режим лечения:

- Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в вливание, 1 день;

- Фторафур 1600 мг. перорально в 2 приема, ежедневно в течение 25 дней; интервал между циклами составил 28 дней.

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с критериями ВОЗ после каждых двух курсов химиотерапии. При наличии объективного положительного эффекта (полная или частичная ремиссия) лечение продолжалось в том же режиме. При прогрессировании процесса пациенты покидали исследование; при стабилизации процесса лечение было продолжено до его развития. Локализация метастатических очагов отражено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение пациентов в зависимости от локализации метастатических очагов**

Метастазы рака толстой кишки			
Печень	Легкие	Местные лимфатические узлы	Канцероматоз брюшины
25 (78%)	2 (6%)	4 (13%)	1 (3%)

Как следует из приведенных в таблице данных, у включенных в исследование пациентов преобладали метастазы в печени – 25 (78%) больных. Метастазы в местных лимфатических узлах наблюдались у 4 (13%) пациентов, метастазы в легких – у 2-х (6%) и канцероматоз – у одного (3%) пациента. Начальная опухоль была выявлена у 18 больных (53% случаев).

Всего было проведено 84 курса лечения, в среднем соответственно по 2,7 курса лечения на одного пациента.

Положительный эффект наблюдался в 34,4% случаев: в одном случае (3,1%) имела место полная ремиссия, а в 10 (31,3%) случаях – частичная ремиссия. Стабилизация процесса была зарегистрирована у 7 (21,9%) пациентов и у 14 (43,5%) больных было отмечено дальнейшее развитие процесса. Объективный положительный ответ (полная ремиссия + частичная ремиссия) был отмечен у 40% больных с метастазами печени и у 75% пациентов с метастазами в региональных лимфатических узлах. Полная ремиссия было отмечена со стороны лимфатических метастазов. Длительность полной ремиссии составила 11 месяцев.

Таблица 3

**Результаты, полученные в процессе химиотерапии с использованием цисплатина и фторафура**

Результаты лечения			
Ремиссия		Стабилизация	Развитие процесса
Полная	Частичная		
1 (3,1%)	10 (31,3%)	7 (21,9%)	14 (43,5%)

Частичная ремиссия отмечалась в отношении вторичных очагов в печени и лимфоузлах, при этом ее длительность составила 9 месяцев. При стабилизации процесса средняя продолжительность полученного ответа составила 8,2 месяца.

Стабилизация процесса была отмечена со стороны метастазов, расположенных в печени, легких, лимфатических узлах, а также у пациентов с канцероматозом. Средняя продолжительность жизни пациентов с прогрессирующим заболеванием составила 10 месяцев.

Таблица 4

**Чувствительность метастазов различной локализации к проведенному лечению**

Расположение метастазов	Результаты лечения			
	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Развитие процесса
Печень	-	10 (40%)	4 (16%)	11 (44%)
Легкие	-	-	1 (50%)	1 (50%)
Лимфатические узлы	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	-
Канцероматоз	-	-	1 (100%)	-

Средняя продолжительность объективного ответа составила 10 месяцев. Период до начала развития составил 10,2 месяца.

Оценка токсичности исследуемого режима лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Характеристика токсичных проявлений, выявленных при применении данного режима, отражена в таблице 5.

Одним из цитостатических препаратов, используемых в исследуемой схеме лечения, является цисплатин, обладающий повышенным эметогенным эффектом. Противорвотная терапия проводилась с использованием серотонинергических антагонистов 5-НТЗ (ондансетрон по 8 мг в/в или перорально) и кортикостероидов (дексаметазон по 12 мг в/в). При позднем рвотном синдроме были использованы кортикостероиды и антагонисты допамина (метоклопрамид) по 2 раза в день.

Таблица 5

Побочные действия, отмеченные во время лечения

Признаки токсичности	Степень проявления				Всего 56,25 (%)
	I	II	III	IV	
Тошнота	5	8	2	-	15 (46,87%)
Рвота	4	7	-	-	11 (34,3%)
Диарея	4	6	2	-	12 (37,5%)
Головные боли	2	3	-	-	5 (15,62%)
Боли в области живота	-	2	-	-	2 (6,25%)
Головокружения	-	2	1	-	3 (9,37)
Стоматит	-	1	-	-	1 (3,12%)
Ладонно-подошвенный синдром	-	-	1	-	1 (3,12%)

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: тошнота, рвота I и II степеней – в 81,2% случаев, рвота III-ей степени наблюдалась у 2 пациентов, вопреки проводившемуся поддерживающему лечению, с использованием в рамках противорвотной терапии серотонинергических антагонистов 5-НТЗ.

Другим отмеченным побочным действием явилась диарея I-III степеней, на которую жаловались 37,5% пациентов, принимавших фторафур.

Токсичность, классифицируемая как «тяжелая», в лечении по указанной схеме не наблюдалась ни у одного из пациентов.

Исследуемый режим химиотерапии осложнялся головными болями I, II степеней в 15,6% случаев, болями в области живота – в 6,3% случаев. Поздняя токсичность, вызванная ладонно-подошвенным синдромом, была отмечена в одном случае. Во всех случаях токсичность вследствие проведения курса химиотерапии была устранена в рамках стандартного симптоматического лечения. Случаев летального исхода во время лечения не было отмечено.

Из-за побочных действий (тошнота, диарея) 4 пациента отказались от лечения через 2 недели, 2 пациентам снизили дозу фторафура на 50%, пятерым – на 25%, что в дальнейшем обеспечило удовлетворительную переносимость медицинского препарата.

Рак толстой кишки продолжает оставаться одной из самых опасных злокачественных опухолевых образований с точки зрения эпидемиологии и клинического развития. Современные возможности медикаментозного лечения остаются скромными. В данной работе мы затронули вопрос медикаментозного лечения поздней стадии рака толстой кишки.

Таким образом, к пациентам была применена схема из двух составляющих (фторафур, цисплатин). Общая доля отживших, отмеченная при проведении исследуемого режима, составила 56,3%, в том числе 34,4% процента составили случаи ремиссии, при этом продолжительность полной ремиссии

составила 11 месяцев, а частичной ремиссии – 9 месяцев. Объективный эффект был отмечен при метастазах в лимфатических узлах – у 3 пациентов, при легочных метастазах – у одного пациента, при печеночных метастазах – у 10 пациентов. Отметим, что сочетание фторафура и цисплатина доказало свою действенность при висцеральных метастазах.

При исследуемой схеме наблюдается допустимый предел токсичности, что является важным фактором, принимая во внимание то, что данная схема использовалась в отношении сложной категории пациентов.

Выводы

- Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание химиопрепаратов по предложенной нами схеме является эффективным при лечении поздних стадий рака толстой кишки, в то же время данная комбинация переносится достаточно хорошо.
- Токсичность у больных может быть вызвана частично приемом цисплатина.
- Предусматривается последующее изучение эффективности сочетания фторафура с новыми производными платины (оксалиплатин), а также с медицинскими препаратами с направленным биологическим действием (ингибиторы ангиогенеза).

Библиография

1. Libutti S. K., Salty L. B., Rustigi A. K. et al. Cancer of the colon. In: De vita V. T. Jr., Hellman S., Rosenberg S. A., editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. 1061-1109.
2. Miron L. Chimioterapia cancerelor colo-rectale. In: Stanciu C. editor. Curierul colo-rectal: epidemiologie, clinică, prevenție. Iași: Editura „Gr.T. Popa”; 2003, p. 262-294.
3. Benson Al. Carcinomas of the gastro-intestinal tract. In: Skeel R.T. editor. Handbook of cancer chemotherapy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003, p. 231-293.
4. De Grammont A. Management of different lines of treatment in metastatic colorectal cancer. In: Proceedings Book of the 17<sup>th</sup> International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France; 2006, p. 147-152.
5. Poon M., O'Connell M., Wieand H. et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 1991; 9(11): 1967-1972.
6. Laufman L., Bukowski R. M., Collier M. A. et al. A randomized, double-blind trial of fluorouracil plus placebo versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 1993; 11(10): 1888-1893.
7. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. J. Clin. Oncol., 1992; 10(6): 896-903.
8. Piedbois P., Michiels S. Survival benefit of 5FU/LV over 5FU bolus in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis based on 2751 patients. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003; 22.
9. Kelly H., Goldberg R. M. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. J. Clin. Oncol., 2005; 23(20): 4553-4560.
10. Гуроров С. Л. Фторафур. Перспективы применения в современной клинической онкологии. Клиническая онкология, 2007; 1.
11. Au J. L., Sadee W. The pharmacology of ftorafur (R,S-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil). Recent Res. Cancer Res., 1981; 76: 100-14.
12. Au J. L., Wu A. T., Friedman M. A., Sadee W. Pharmacokinetics and metabolism of ftorafur in man. Cancer treat. Rep., 1979; 63: 343-50.

Iurie Bulat, dr. h., conferențiar cercetător  
Șef secție Chimioterapie nr. 2  
Institutul Oncologic  
Chișinău, MD-2025, str. N. Testemițanu, 30  
Tel.: 205531

Recepționat 01.07.2009

## Studiul farmacognostic al unor specii saponifere din familiile *Asparagaceae* și *Liliaceae*

Gh. Goreanu

Catedra Farmacognozie și Botanică Farmaceutică, USMF "Nicolae Testemițanu"

### Pharmacognosical Study of Some Species of Saponins from the Family of *Asparagaceae* and *Liliaceae*

The study examined the creation of vegetal produce containing saponins by *Asparagus officinalis* L., *Asparagus tenuifolius* Lam., *Asparagus verticillatus* L., *Lilium henryi* Baker, *Lilium martagon* L. and *Lilium regale* Wils. Rootstocks with roots of *A. officinalis* L., *A. tenuifolius* Lam., *A. verticillatus* L. and the bulbs of *L. henryi* Baker, *L. martagon* L. and *L. regale* Wils – all of which produce saponins - were pharmacognostically and phytochemically examined. The authors also studied the pharmaceutical production of „*Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*” and „*Asparagozidum*” as well as their antiradical activity.

**Key word:** vegetal produce, saponins, antiradical activity.

### Фармакогностическое исследование некоторых сапониноносных видов семейств *Спаржевых* и *Лилейных*

На основании литературных источников и собственных исследований изучаются лекарственные растения: *Asparagus officinalis* L., *Asparagus tenuifolius* Lam., *Asparagus verticillatus* L., *Lilium henryi* Baker, *Lilium martagon* L. и *Lilium regale* Wils – источник растительного сырья, содержащего сапонины. Изучены фармакогностически и фитохимически корневища и корни *A. officinalis* L., *A. tenuifolius* Lam., *A. verticillatus* L., луковицы *L. henryi* Baker, *L. martagon* L. и *L. regale* Wils, содержащие сапонины. Предложен метод получения двух лекарственных средств („*Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*” и „*Asparagozidum*”). Также представлена антирадикальная активность исследованных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** растительное сырье, сапонины, антирадикальная активность.

### Introducere

În ansamblul de cercetări științifice actuale din domeniile medicinei și farmaciei, investigarea plantelor medicinale ca obiect de studiu al farmacognoziei – știință farmaceutică – are o pondere semnificativă. Farmacia prin intermediul farmacognoziei identifică și studiază noi și noi plante medicinale, corespunzător produse vegetale, cu conținut de noi substanțe biologice active (SBA) ca principii active, noi proprietăți terapeutice.

Printre grupurile principale de produse vegetale (PV), grupul produselor cu conținut de saponine ca principii active este unul dintre cel mai puțin numeroase, fapt pentru care mai multe centre științifice desfășoară cercetări de identificare și de descriere a noi produse vegetale cu conținut de saponine și a noi saponine cu activitate fiziologică semnificativă [1].

Saponinele sunt compuși vegetali de doua tipuri: glicozide triterpenice și glicozide C<sub>27</sub> – steroidice (spirostanolice și furostanolice) [1]. În baza glicozidelor steroidice, în diferite perioade au fost obținute și introduse în practică un șir de produse farmaceutice cu diverse acțiuni: hipocolesterolemice (*Polisponina* și *Tribusponina*) [2-7], adaptogenă (*Tribestan*, *Tribelus*) [8] et al. În agricultură capătă aplicare preparatele fitoreglatoare *Pavstim*, *Moldstim*, *Ecostim*, produse în Moldova pe bază de glicozide steroidice [9, 10-12]. O realizare mai recentă este elaborarea de către specialiștii din Moldova a preparatului antiviral hepatoprotector *Pacovirina* [8].

În ultimele decenii se examinează proprietățile antitumorale [13-20], antioxidante [21-24], hipocolesterolemice [25-26], fungicide [27-32], membranotrope [1], diuretice [33], cardiotonice [34], hepatoprotectoare [8] ale saponinelor.

Relativ puțin, în comparație cu saponinele triterpenice, sunt studiate saponinele steroidice.

De aceea, atât identificarea, descrierea și punerea în evidență și circuit a noilor produse vegetale medicinale (PVM) cu conținut de saponine, cât și descrierea și studierea multilaterală a unor compuși saponinici cu noi proprietăți farmacologice, acceptabili pentru introducerea în circuitul farmaceutic rămâne sarcină actuală a farmaceuticii, în special al domeniului farmacognoziei.

Identificarea influenței particularităților de structură a SBA, inclusiv a saponinelor, în manifestarea activității biologice și prognozarea proprietăților farmacologice este un alt obiectiv al farmacognoziei, chimiei farmaceutice, chimiei bioorganice a farmaceuticii (în ansamblu, a altor domenii de cercetare cu interes în crearea de noi produse medicinale).

Deși de mai mult timp sunt cunoscute unele proprietăți valoroase ale saponinelor steroidice care sunt atestate științific din anul 1875, la etapa inițială a prezentei cercetări domeniul glicozidelor steroidice rămânea unul dintre cele mai puțin studiate compartimente ale chimiei compușilor naturali. Astfel, până în anul 1972 în bibliografia științifică erau descrise numai circa 40 de saponine steroidice [35].

Cu toate că până în prezent a fost stabilită structura chimică a peste 1000 de glicozide steroidice native, descoperirea surselor vegetale noi de compuși biologic activi din grupul saponinelor, elaborarea procedeelelor de obținere și de stabilire a structurii chimice a compușilor menționați sunt probleme actuale, atât din punct de vedere fundamental, cât și aplicativ pentru industriile farmaceutică, agricolă, cosmetică etc.

În baza examinării, din publicațiilor științifice, a nivelului actual al cercetărilor și al rezultatelor privind studiile botanice fitochimice și farmacognostice ale speciilor genurilor *Asparagus* și *Lilium* reiese următoarele:

- speciile de *Asparagus* și *Lilium* posedă diverse proprietăți terapeutice cunoscute, la nivelul medicinei populare, și insuficient studiate – la nivel științific;
- speciile în cauză nu au fost examinate de pe pozițiile farmaceuticii, fapt care a reținut elaborarea unor produse medicinale în baza lor; până la inițierea prezentului studiu nu existau cercetări farmaceutice complexe și generalizatoare ale speciilor în cauză, cu elaborări și cu recomandări concrete pentru practica farmaceutică;
- nu sunt cunoscute principiile active responsabile de activitățile terapeutice;
- unele proprietăți terapeutice ale speciilor în cauză, cum ar fi cea diuretică, indică asupra unei posibile prezențe a saponinelor în țesuturile și în organele speciilor nominalizate.

Aceste concluzii au servit ca punct de pornire pentru formularea scopului prezentei lucrări care constă în *aprofundarea și în extinderea cunoștințelor privind produsele vegetale medicinale cu conținut de principii active steroidosaponinice în baza identificării, a examinării și a descrierii farmacognostice și fitochimice, a punerii în evidență a noi plante și produse vegetale medicinale cu conținut de saponine, a noi compuși chimici naturali bioactivi din speciile Asparagus și Lilium.*

### Materiale și metode de investigare

În calitate de obiecte de cercetare farmacognostică (morfoloagică, anatomică și fitochimică) au servit rizomii, rădăcinile și părțile aeriene de la speciile de *Asparagus*, bulbii și frunzele de la speciile de *Lilium*, care au fost colectate în diferite faze de vegetație (creștere intensivă, înflorire, fructificare, maturizare) de la plantele cultivate pe sectorul colecției Grădinii Botanice a AȘM (*Lilium henryi*, *L. regale*, *L. martagon*) și de la cele spontane (*Asparagus officinalis*, *A. tenuifolius* și *A. verticillatus*). Examinării anatomice și celei fitochimice au fost supuse probe proaspete și uscate ale produselor studiate. Pentru analizele fitochimice au fost utilizați solvenții: cloroform, benzen, acetonă, eter dietilic, eter sulfuric, piridină, amoniac concentrat, metanol, etanol, n-butanol, apă purificată. 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), *Asparagozidum* [24].

Preparatul *Asparagozidum* 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 acetonă și purificarea cromatografică pe coloane cu *Silicagel* și sisteme de solvenți acceptate pentru separarea cromatografică a saponinelor steroidice și prezintă un praf de culoare cafeniu-descisă (umiditatea – 5%, reziduul de cenușă – 5%), cu un conținut total de circa 80% – saponine (50% – glicozide furostanolice și 25-30% – glicozide spirostanolice) și 20-25% substanțe însoțitoare.

Activitatea antiradicală 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 extratelor vegetale [36] în modificarea Ivanova [37], cu utilizarea titratorului potențimetric *Titro-Line Easy* (Shott, Germania) și a dozatorului electronic *Arise model A 1000-1*.

**Cercetările biologice** care au presupus investigațiile macroscopice și microscopice ale speciilor *Asparagus officinalis*, *A. tenuifolius*, *A. verticillatus*, *Lilium henryi*, *L. regale* și *L. martagon* s-au efectuat la catedra Farmacognozie și Botanică Farmaceutică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la catedra Botanică a Universității de Stat din Moldova.

Fixarea materialului colectat s-a efectuat cu alcool etilic 70% și cu soluție de formalină de 4%. Preparatele anatomice s-au pregătit manual, s-au studiat și s-au analizat folosind microscopul *Biolam* și microscopul fonic MBU-1, dotat cu ocular micrometric și cu adaptor pentru fotografiere cu dispozitivul de tip MF-12U 4.2.

**Cercetările fitochimice** ale produselor vegetale de la speciile de *Asparagus* și *Lilium*, nominalizate anterior, au fost supuse investigațiilor fitochimice aplicând metodele preconizate de farmacopeea de stat (FS XI). Localizarea saponinelor în țesuturile vegetale s-a stabilit folosind reactivile *Ehrlich* și *Sannie* (la încălzirea micropreparatelor).

### Rezultate și discuții

Părțile aeriene ale speciilor investigate din familiile *Asparagaceae* și *Liliaceae* (frunze, flori, tulpini), după colectare, au fost întinse în strat subțire, uscate natural la loc ferit de razele solare directe, apoi fragmentate. Rizomii, rădăcinile și bulbii au fost curățate în mod mecanic de pământ, spălate sub un jet cu apă rece, mărunțite și uscate la temperatura de 50 °C. Produsele vegetale, astfel pregătite și proaspete, au servit pentru investigațiile ulterioare. Studiul și descrierea detaliată a caracterelor macroscopice și microscopice ale speciilor *Asparagus officinalis* L., *Asparagus tenuifolius* Lam. și *Asparagus verticillatus* L. au fost expuse în publicația anterioară [38-40]. Caracteristicile morfologice generale pentru speciile de *Asparagus* sunt:

- structura florilor și varietățile de filocladii;
- tulpinile sunt bine dezvoltate, cilindrice, cu excepția *Asparagus verticillatus*, care are o tulpină slab dezvoltată, frunzele sunt scvamiforme, filocladiile sunt late sau filiforme, asimilatoare, 1-3 cm lungime. Florile sunt mici, alb-verzui, situate la vârful tulpinii principale și ale ramurilor, părțile aeriene sunt de culoare verde, cu un miros și un gust slab caracteristic;
- rizomii se prezintă sub formă de fragmente neregulate, cu lungimea de până la 8 cm și cu grosimea de până la 1,5 cm, la *A. officinalis*, și cu lungimea de până la 6 cm și cu grosimea de până la 0,9 cm, la *A. verticillatus* și la *A. tenuifolius*, rădăcinile sunt filiform-alungite cu suprafața încrețită de diferită lungime, până la 5 mm în grosime, culoarea externă

este asemănătoare – cafeniu-închisă, iar cea internă – brun-deschisă. Rizomii și rădăcinile nu au miros, au un gust amar-dulciu.

Din șirul caracteristicilor structurii anatomice ale tulpinii și ale rădăcinii speciilor *Asparagus officinalis*, *A. tenuifolius*, *A. verticillatus* [39] au fost identificate ca fiind diagnostice următoarele:

- tulpina și rădăcina acestor specii au structura primară;
- la toate speciile investigate parenchimul scoarței are celule cu multe cloroplaste;
- inelul mecanic este cel mai bine dezvoltat la speciile *Asparagus tenuifolius* și *A. officinalis* și mai slab dezvoltat și neuniform distribuit la tulpina speciei *A. verticillatus*.
- la specia *Asparagus tenuifolius* se înregistrează unele celule ale scoarței cu rafidii de oxalat de calciu, ceea ce deosebește anatomic rădăcinile acestei specii de produsele similare de la speciile *A. officinalis* și *A. verticillatus*.

Similar au fost examinate și particularitățile morfoanatomice ale speciilor de *Lilium* [41-43] care pot servi drept caractere diagnostice ale produselor vegetale din speciile de *Lilium*.

Astfel, caracteristicile generale pentru speciile de *Lilium* sunt următoarele:

- plantele sunt erbacee, perene, bulbifere;
- bulbii sunt constituiți din scvame, alăturate una lângă alta;
- florile conțin șase petale, șase stamine și ovar tricocular;
- frunzele sunt alungite, cu nervațiune paralelă.

*Lilium henryi Baker* are bulbii cu diametrul mediu de circa 8-12 cm, iar înălțimea – de 7-10 cm. Scvamele bulbului sunt cărnoase, dispuse imbricat. Scvama are baza mult lătită și vârful ascuțit, de forma unui triunghi încovoiat dorsoventral, este higroscopică, fără miros și cu gust amar.

La *Lilium martagon L.* bulbul este alungit compact de culoare galbenă. Scvamele bulbului sunt înguste, alungite, atingând în medie circa 2,7 cm și în lățime – 0,7cm. Scvamele sunt segmentate având în partea bazală un segment care se deosebește de restul scvamei printr-o gătuitoră, este încovoiată de la bază spre vârf, fiind concavă ventral și convexă dorsal, iar marginile fiind subțiate până la străveziu. Scvamele sunt higroscopice, fără miros, gustul este amar.

*Lilium regale Wills* are bulbi roșietici, compuși din scvame cărnoase, dispuse imbricat. Diametrul mediu al bulbului este de circa 7-10 cm, iar înălțimea – de 5-7 cm. Scvamele sunt higroscopice, fără miros, cu gust amar neplăcut.

Analizând rezultatele investigațiilor privind anatomia epidermei frunzei și a scvamei la speciile *Lilium martagon*, *L. henryi* și *L. regale* s-au evidențiat următoarele particularități specifice care pot fi utilizate ca caractere diagnostice anatomice ale speciilor în cauză:

- frunzele speciei *Lilium martagon* au structura anatomică epistomatică;
- forma celulelor epidermale la speciile de *Lilium henryi* și *L. regale* supuse investigației este prozenchimatică, iar la *L. martagon* – parchimatică alungită;

- celulele epidermei superioare se deosebesc esențial după forma pereților: la crinul regal pereții în lungimea celulelor sunt liniari-drepecți, la crinul *Henri* sunt uniform slab ondulați, la crinul de pădure sunt ondulați neuniform cu amplitudinea mare, care ajunge până la o treime din lățimea celulei. Celulele epidermei inferioare a frunzei au forma asemănătoare cu celulele epidermei superioare la crinul regal;
- la toate speciile supuse investigației, pe epiderma inferioară a frunzei, de rând cu celulele epidermale sunt și cele stomate care, după forma și numărul pe unitatea de suprafață, au caractere specifice: sunt rare, de formă rotunjită, ostiola – închisă, stomatele de tip paracitic;
- celulele epidermale de pe scvamele (solzii) bulbilor se deosebesc esențial de celulele epidermei frunzelor atât prin structura omogenă a mezofilului, după dimensiuni, cât și prin forma pereților, care sunt drepecți la speciile supuse investigației;
- particularitățile morfoanatomice ale epidermei la speciile *Lilium martagon*, *L. henryi* și *L. regale* pot fi folosite cu succes ca caractere sistematice.

#### Caracterele diagnostice fitochimice

În scopul identificării posibilelor caractere diagnostice fitochimice, speciile investigate au fost testate la conținutul mai multor clase de substanțe biologice active [39]. Rezultatele obținute după o serie de precizări efectuate ulterior sunt prezentate în tabelul 1.

Analizând tabelul 1 s-a constatat că la speciile *Asparagus* și *Lilium*, organele subterane conțin un procent mai mare de saponine în fazele de repaus și la sfârșitul vegetației, iar în faza fructificării conținutul de saponine este mai mic. Părțile aeriene la speciile *Asparagus* și frunzele de *Lilium* conțin mai multe saponine în timpul înfloririi și mai puține la sfârșitul vegetației. Această concluzie stă la baza determinării fazei de colectare/recoltare a materialului vegetal pentru obținerea PV. Produsele vegetale obținute din părțile subterane trebuie recoltate/colectate în faza de repaus, iar cele obținute din partea aeriană – în perioada înfloririi. Cele mai bogate PV în saponine (în perioada de acumulare maximă a saponinelor) sunt rizomii și rădăcinile de *Asparagus* (cca 4% din masa absolută uscată) și bulbii de *Lilium henryi Baker* (1,4–1,7%). Totodată, trebuie de luat în considerație că conținutul relativ mai mic de saponine al bulbilor de *Lilium henryi* este compensat de prezența flavonoidelor și a taninurilor. O asemenea compoziție, prin analogie, conduce la ipoteza că și acest produs vegetal poate fi o materie primă foarte importantă pentru produse farmaceutice, cu diverse proprietăți terapeutice, și poate servi ca punct de plecare pentru elaborarea și implementarea unor noi PVM farmaceutice. Sub alt aspect, conținutul fitochimic determinat în prezenta lucrare al PV studiate poate servi și ca caracter diagnostic fitochimic pentru:

1. Rizomii și rădăcinile de *Asparagus verticillatus* – saponine, alcaloizi, cumarine, substanțe tanante, mucilagii.
2. Rizomii și rădăcinile de *Asparagus tenuifolius* – saponine, alcaloizi, cumarine, mucilagii.

- Părțile aeriene de *Asparagus verticillatus* – saponine, alcaloizi, substanțe tanante hidrolizabile, flavonozide, cumarine și mucilagii.
- Părțile aeriene de *Asparagus tenuifolius* – saponine, alcaloizi, flavonozide, cumarine și mucilagii.
- Bulbii și frunzele speciilor *Lilium* – saponine, alcaloizi, substanțe tanante hidrolizabile, flavonozide, cumarine și mucilagii.
- Părțile aeriene, rizomii și rădăcinile de *Asparagus verticillatus* se deosebesc de părțile aeriene, rizomii și rădăcinile de *Asparagus tenuifolius* prin prezența substanțelor tanante.

Astfel, prezența substanțelor tanante poate fi utilizată cu semnificație diagnostică fitochimică pentru a deosebi părțile aeriene, rizomii și rădăcinile de *A. verticillatus* de cele ale speciei producătoare *A. tenuifolius*. În ceea ce privește identificarea fitochimică a bulbilor și a frunzelor speciilor.

*Lilium*, aceasta este imposibilă datorită conținutului calitativ fitochimic similar.

Datorită faptului că, în cadrul cercetărilor fitochimice s-au consolidat premisele elaborării unor produse vegetale noi cu conținut de saponine în continuarea cercetării, în special a aspectului aplicativ, s-a mai introdus un obiect vegetal caracterizat de noi anterior ca bogat în saponine - *Asparagus officinalis* L. [44].

Pornind de la datele referitoare la conținutul de glicozide saponinice în organele speciilor *Asparagus* și *Lilium* examinate [39, 45, 48] s-a constatat că organele subterane ale acestora conțin un procent sporit de saponine în fazele de repaus și la sfârșitul vegetației și un procent mai redus în faza fructificării. Părțile aeriene ale acestor specii conțin o cantitate mai mare de saponine în timpul înfloririi, cantitate care scade spre sfârșitul vegetației. Cel mai bogat în saponine produs vegetal s-au dovedit a fi rizomii cu rădăcinile de sparanghel medicinal (*Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*).

Este cunoscut faptul că saponinele steroidice izolate au o stabilitate relativ mare la factorii fizici (lumină, temperatură, umiditate) și chimici (degradează în soluție de acid sulfuric de 1-2% numai după menținerea la temperatura de 100°C timp de câteva ore), însă sunt vulnerabile la mediul microbiologic, în special față de mai multe ciuperci. De aici și problema păstrării produselor vegetale cu conținut de saponine steroidice, luând în calcul rolul mare care îl au procesele biochimice endogene care pot decurge în cazul umidității supranormă și impactul microbiologic exogen care, de asemenea, depinde mult de condițiile de păstrare. Acestea și alte premise au impulsat cercetarea termenului posibil de valabilitate a produsului *Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus* după criteriul conținutului de saponine. S-au examinat 6 serii de produs vegetal cu termene de păstrare de la 3 până la 27 luni (tab. 2).

Tabelul 1

Aprecierea fitochimică a unor specii din familiile *Asparagaceae* și *Liliaceae*

Speciile, produsele vegetale	Grupul de compuși chimici	Saponine				Alcaloizi				Substanțe tanante			Heterozide cardiotonice				Flavonozide	Antrachinone	Cumarine	Mucilagii					
		Reacția de formare a spumei	Reacția Liebermann-Bourchard	Reactivul Sannie	Reactivul Ehrlich	Reactivul Dragendorff	Reactivul Bouchardat	Soluția de tanină	Soluția acidului fosfomolibdenic	Soluția acidului siliciowolframic	Soluția alauni fieroamoniacală 1 %	Soluție gelatină 1%	Soluție apă de brom 5%	Cu NaNO <sub>2</sub> și HCl de 0, 1M	Reacția Keller-Killiani	Reacția Liebermann-Bourchard	Reacția Rosenheim	Reacția Legal	Reacția cu sol. de acetat de plumb bazic	Proba cianidică	Sublimarea derivaților antracenului	Reacția cu bază	Azoreacția	Proba lactonică	Reacția sedimentării mucilagiilor în alcool etilic 96%
<i>A. tenuifolius</i> <i>A. verticillatus</i> rizomi și rădăcini		+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>A. tenuifolius</i> <i>A. verticillatus</i> părți aeriene		+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>L. henryi</i> <i>L. regale</i> <i>L. martagon</i> bulbi		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>L. henryi</i> <i>L. regale</i> <i>L. martagon</i> frunze		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+

Notă: + - reacția pozitivă; - - reacția negativă.

Tabelul 2

Termenul de colectare, condițiile și termenul de păstrare, de control a probelor experimentale de produs vegetal *Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*

Seria	Fabricatul	Conservarea la temperatura camerei (15°-25° C, ferit de umiditate) /luni
001	August 2007	3 luni
002	August 2007	3 luni
003	August 2007	3 luni
004	August 2005	27 luni
005	August 2005	27 luni
006	August 2005	27 luni

Conținutul determinat de saponine în aceste serii demonstrează că, pe parcursul a doi ani și trei luni, acesta s-a menținut în limitele greșelii experimentului (tab. 3).

Tabelul 3

Dinamica conținutului de saponine în produsul vegetal *Rizomi cu rădăcini de sparanghel medicinal pe parcursul păstrării timp de 27 de luni*

Seria	Proba nr. 1	Proba nr. 2	Proba nr. 3
Seria 001	5,20%	5,33%	5,25%
Seria 002	5,11%	5,08%	5,15%
Seria 003	5,13%	5,15%	5,15%
Seria 004	6,12%	6,14%	6,16%
Seria 005	4,96%	4,85%	4,90%
Seria 006	4,59% 4,63%	4,64% 4,66%	4,60% 4,68%

1. peri absorbanti
2. rizodermă
3. exodermă
4. celule cu saponine
5. parte internă a scoarței primare
6. endodermă
7. liber
8. protoxilem
9. metaxilem
10. măduvă
11. pericicl

Pentru evaluarea reproductibilității, s-au luat în calcul rezultatele dozării obținute pentru seria 006, efectuate în două zile diferite.

**Descrierea farmacognostică și dozarea principiului activ al produsului vegetal *Rizomi cu rădăcini de sparanghel medicinal (Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus)***

În rezultatul examinărilor experimentale, multiplu repetate, au fost elaborate descrierea produsului vegetal *Rizomi cu rădăcini de sparanghel medicinal* în baza caracterelor diagnostice macroscopice, anatomice, fitochimice și metoda de dozare a principiului activ – saponinele furostanolice. În elaborarea descrierii și a metodei de dozare ne-am condus de prevederile FS ed. XI, Farmacopeii Europene, prevederilor unor STAS-uri, astfel încât rezultatele să poată fi lejer utilizate pentru elaborarea monografiei farmaceutice temporare (MFT). Conform cerințelor înaintate de Farmacopee față de produsul vegetal, studiul a inclus următorii indici de calitate și parametri de conformitate:

**Aspectul exterior și caracterele organoleptice.** După aspectul exterior produsul medicinal vegetal prezintă rizomi sub formă de fragmente neregulate, cu lungimea de până la 8 cm și cu grosimea de până la 1,5 cm, și rădăcini filiform – alungite cu suprafața încrețită de diferită lungime, până la 5 mm în grosime. Culoarea lor externă este cafeniu – închisă, iar cea internă – brun-deschisă. Rizomii și rădăcinile nu au un miros specific și au un gust amar-dulciu.

**Caractere diagnostice anatomice.** Pentru identificarea produsului vegetal în baza caracterelor microscopice s-a examinat secțiunea transversală prin rădăcină, care are structura anatomică primară (fig. 1).

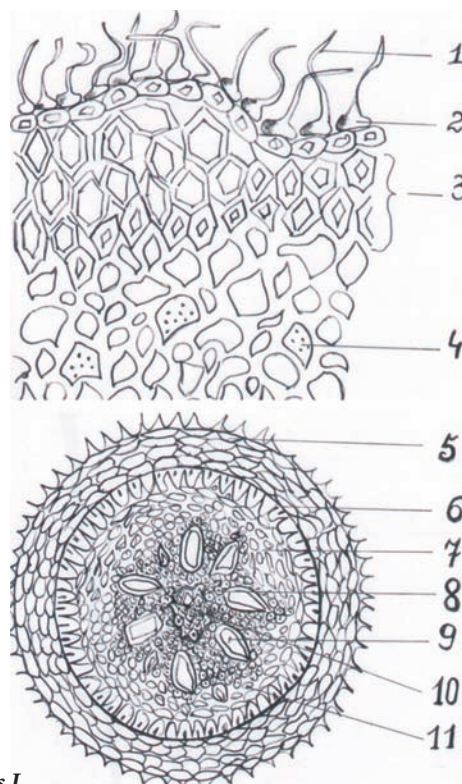


Fig. 1. Secțiune transversală a rădăcinii de *Asparagus officinalis L.*

La periferie rădăcina este acoperită de rizodermă cu mulți peri absorbantți. Celulele rizodermei, cât și perii au pereți celulozici, subțiri și conținut viu. Cu timpul sub rizodermă apare exoderma, țesut din 5-6 rânduri de celule, dens distribuite, fără spații aeriene, cu pereții îngroșați și parțial suberinizați, cu funcția de protecție. Urmează apoi un strat din mai multe rânduri de celule parenchimatice dispuse afănat, limitate spre centru de un rând de celule mai avansate în dimensiuni, bogate în granule de amidon, care formează endoderma. Endoderma limitează scoarța primară de partea centrală, numită cilindru central.

În parenchimul scoarței primare se conțin celule răzlețe cu cavitatea umplută cu saponine furostanolice – reacția pozitivă cu reactivul *Ehrlich* (colorație roz), iar saponinele spirostanolice – cu reactivul *Sannie* (colorația oranj).

Cilindrul central începe cu un strat de celule vii, foarte fine, care prezintă periciclul – țesut formativ primar. În cilindrul central sunt fascicule xilemice și floemice (tuburi ciuruite), care alcătuiesc fascicule liberolemmoase, de tip radier.

Fasciculul liberolemnos este în formă de triunghi cu vârful orientat spre periferia secțiunii. În centrul rădăcinii este un țesut parenchimatic cu celule moarte cu pereții celulozici. În celulele măduvei se depun în rezervă substanțe organice.

**Dozarea principiului activ.** Pentru dozarea principiului activ a fost elaborată metoda spectrofotometrică bazată pe absorbția la lungimea de undă de 519 nm, caracteristică produsului colorat dintre saponinele furostanolice și reactivul *Ehrlich*, care se obține în condițiile experimental stabilite.

Validarea metodei de dozare propusă (MFT MD-08/0932-12.07) s-a efectuat în baza următorilor parametri:

- specificitatea;
- precizia;
- linearitatea.

**Specificitatea.** În scopul determinării specificității metodei elaborate și propuse de dozare a glicozidelor furostanolice, prin spectrofotometria de absorbție în ultraviolet, s-a înregistrat absorbanta la 519 nm pentru:

- soluția martor;
- soluția probă;
- soluția standard de asparagozidă H – compusul principal al sumei glicozidelor furostanolice ale produsului *Rizomi cu rădăcini de sparanghel medicinal*.

**Precizie.** Parametrul „Precizie” a fost evaluat în termeni de repetabilitate și de reproductibilitate.

Testul a fost efectuat pe 3 probe, precizat după testul „Dozare”, prin metoda spectrofotometrică. Repetabilitatea a fost evaluată prin deviația standard (s) și prin deviația relativă standard (RSD).

**Linearitatea.** Conform datelor spectrofotometrice linearitatea metodei se păstrează minim în intervalul de concentrații 1-35 mg/ml.

Din analiza datelor obținute rezultă că:

- determinarea spectrofotometrică se efectuează în maximumul de absorbție la lungimea de undă 519 nm. Maximumul de absorbție se păstrează pe parcursul efectuării

testului „Dozare”;

- reactivii și solvenții folosiți pentru testul „Dozare” nu influențează semnificativ valoarea absorbantei a soluției
- proba la lungimea de undă 519 nm.

### Obținerea produsului farmaceutic *Asparagozidă din produsul vegetal Rizomi cu rădăcini de sparanghel medicinal*

Produsul farmaceutic *Asparagozidă* a fost obținut din produsul vegetal *Rizomi cu rădăcini de sparanghel medicinal* după metoda de obținere a preparatelor extractive alcoolo-apoaze ținând cont de rigorile farmacopeice față de produsul farmaceutic. Produsul farmaceutic *Asparagozidă* constă din totalul saponinelor spirostanolice și furostanolice ale sarsapogenolului [(25S)-5β-spirostan-3β-ol] și a analogului său furostanolic [ (25S)-5β-furostan-3β, 22β, 26-triol ] descrise anterior [44].

În calitate de substanță standard a fost utilizată glicozida furostanolică individuală asparagozida H, izolată din preparatul sumar examinat și care este: →3-O-[-β-D-xilopiranozil (1→4)β-D-glucopiranozil (1→4)]-[-β-D-glucopiranozil (1→3)]-β-D-glucopiranozil-I]-26-O-[-β-D-glucopiranozil]- (25S)-5β-furostan-3β, 22α, 26-triol [44].

Conform cerințelor înaintate față de produsul farmaceutic, au fost studiați următorii indici de calitate și parametri de conformitate: descriere, identificare, reziduul prin uscare, reziduul prin calcinare, dozare, termen de valabilitate.

**Descrierea.** După aspectul exterior produsul farmaceutic prezintă: pulbere amorfă de culoare de la galbenă până la cafeniu-deschisă, cu inserări mai închise și mai deschise, cu miros slab specific și cu gust amar.

**Identificarea produsului.** Identificarea produsului farmaceutic poate fi constatată prin reacții calitative și cromatografia în strat subțire.

Ca reacții de identificare s-au utilizat capacitatea soluțiilor de asparagozidă de a forma o spumă stabilă la agitare, reacția pentru ciclul steroidic cu soluția acidului sulfuric în anhidridă acetică și reacția cu reactivul *Ehrlich*.

Reactivul *Ehrlich* cu un conținut mic de clorură de hidrogen poate fi utilizat și pentru depistarea heterozidelor furostanolice pe cromatogramele în strat subțire.

**Pierderea prin uscare.** Acest indice a fost examinat în corespundere cu metodologia FS ed.XI, v.1, p. 176 și s-a constatat, în urma analizei unei serii de probe, că pierderea prin uscare variază între 5,5-5,8%.

**Reziduul prin calcinare.** Acest indice a fost examinat în corespundere cu metodologia FS ed.XI, v.1, p. 176 și s-a constatat, în urma analizei unei serii de probe, că reziduul prin calcinare variază între 4,4-4,9%.

**Dozarea.** Reacția colorată cu reactivul *Ehrlich*, respectând unele condiții, a fost efectiv utilizată pentru dozare. Absorbția complexului colorat este proporțională concentrației asparagozidei în probă cu maximumul de absorbție, la lungimea de undă 519±2 nm.

Validarea metodei de dozare s-a efectuat, similar cazului pentru produsul vegetal *Rizomi cu rădăcini de sparanghel*



medicinal, ținând cont de caracteristicile de specificitate, precizie, linearitate (MFT MD - 08/0939 - 01. 08.).

### Activitatea antiradicală a produsului farmaceutic *Asparagozidă*

Totalul glicozidic (preparatul *Asparagozidă*) și asparagozida H, izolați din *Asparagus officinalis L.* au fost investigați la Institutul de Genetică și Fiziologie a plantelor al AȘM pentru testarea activității antiradicalice.

Pentru cercetarea activității antiradicalice a totalului glicozidic (substanța-test) și asparagozidei H (substanța-standard) s-a aplicat metoda potențiometrică de determinare *in vitro* a capacității antioxidante (de captare a radicalilor luberi) descrisă de Sano M. [36] și coautorii, cu modificările Ivanova R. [37].

S-a stabilit că activitatea antiradicală a substanțelor cercetate este liniar dependentă de concentrația cu o 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 și substanța-test (fig. 2, 3). S-a calculat indice  $IC_{50}$  - concentrația inhibitoare pentru 50% din radicalii liberi.  $IC_{50}$  a substanței standard este egală cu  $4,30 \pm 0,14$  mg/ml. În comparație cu standardul, substanța-test (*Asparagozidă*) a manifestat activitatea antiradicală de 5.5 ori mai mare,  $IC_{50} = 0,78 \pm 0,01$  mg/ml (fig. 4).

### Concluzii

1. Au fost identificate și descrise farmacognostic (caracterele anatomice, morfologice și fitochimice) ca produse vegetale medicinale cu conținut de saponine steroidice ca principiu activ cinci produse: rizomii, rădăcinile și părțile aeriene de la speciile de *Asparagus*, bulbii și frunzele de la speciile *Lilium*.

2. În rezultatul studiului farmacognostic și fitochimic au fost obținute, descrise, stabilite valorile indicilor de calitate și standardizate produsul vegetal medicinal *Sparanghel medicinal: rizomi cu rădăcini* (MFT MD - 08/0932 - 12.07) și produsul farmaceutic *Asparagozidă* (MFT MD - 08/0939 - 01.08).

3. S-a constatat activitatea antiradicală a totalului saponinic (*Asparagozidă*) din produsul vegetal medicinal *Sparanghel medicinal: rizomi cu rădăcini*. Concentrația inhibitoare pentru 50% din radicalii liberi ai produsului testat (*Asparagozidă*) este de 5,5 ori mai mică, în comparație cu standardul, ceea ce înseamnă o activitate antiradicală de peste cinci ori mai înaltă.

### Bibliografie

- Кинтя П. К., Лазурьевский Г. В., Балашова Н. Н. и др. Строение и биологическая активность стероидных гликозидов ряда спиростана и фуростана. Кишинев, «Штиинца», 1987, 142 с.
- Ботанико-фармацевтический словарь. Под ред. К. Ф. Блиновой и Г. П. Яковлева. Из-во «Высшая школа», Москва, 1990, с. 185, 263.
- Кемертелидзе Э. П. и др. Трибуспонин антисклеротическое средство. А. С. N 567449, Товарные знаки, 1977, 54 (29) 10.
- Лекарственные растения СССР. Культивируемые и дико растущие растения. Из-во «Планета», Москва, 1988, с. 186-187.
- Лесков А. И., Мартынова Р. Г., Соколов С. Я. Полиспонин новый лечебный препарат антисклеротического действия. Хим. фарм. журнал, 1976, № 1, с. 147-150.
- Ловкова М. Я., Рабинович А. М. и др. Почему растения лечат? Из-во «Наука», Москва, 1989, с. 60-61.
- Соколов С. Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным

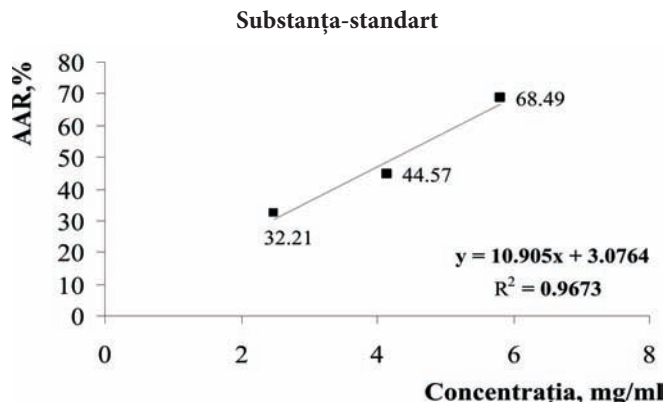


Fig. 2. Dependenta activității antiradicalice de concentrația substanței-standard.

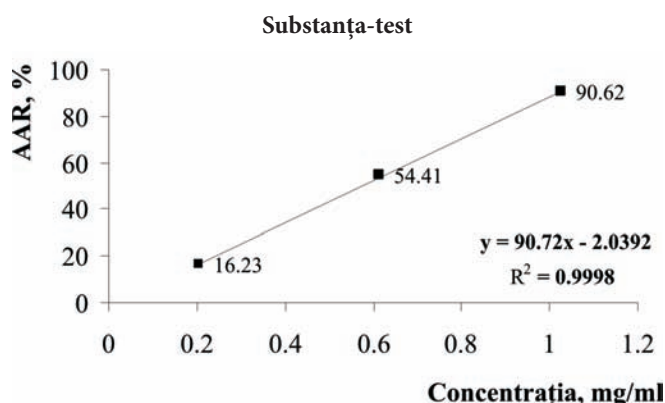


Fig. 3. Dependenta activității antiradicalice de concentrația substanței-test.

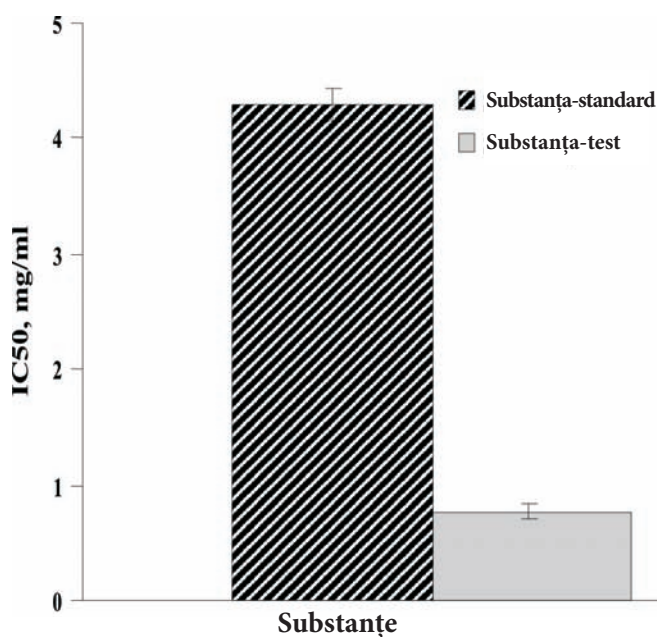


Fig. 4. Concentrația inhibitoare pentru 50% din radicalii liberi -  $IC_{50}$  ai substanțelor cercetate.

- растениям. „Медицина”, М., 1984, с. 111-113, 115-116.
8. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1424p.
  9. Регуляторы роста растений. Защита растений, 1991, № 9, с. 56.
  10. Список химических и биологических средств борьбы с вредителями, болезнями растений и сорняками, регуляторов роста растений и феромонов, разрешенных для применения в сельском хозяйстве, в том числе фермерском, лесном и коммунальном хозяйствах на 1992 – 1996 г. Защита растений, 1993, № 3, с. 52-53; № 4, с. 77.
  11. Список химических и биологических средств защиты растений и регуляторов роста, разрешенных для применения в сельском и лесном хозяйстве Республики Молдова. Кишинев, «Штиинца», 1994, 384 с.
  12. Средства защиты растений: дефолианты и регуляторы роста. Защита растений. 1992, № 4, с. 41-46.
  13. Ikeda T., Tsumagari H., Honbu T. et al Cytotoxic Activity of steroidal glycosides from Solanum plants. Biol. Pharm. Bull., 2003: 26: 8: 1198-1201.
  14. Neychev V. K., Nicolova E., Zhelev N., Mitev V. I. Saponins from Tribulus terrestris L. Are Less Toxic for Normal Human Fibroblasts than for Many Cancer Lines: Influence on Apoptosis and Proliferation. Experimental Biology and Medicine, 2007; V. 232, p. 126-133.
  15. Petit G. R., Doubek D. L., Herald D. T. et al. Izolation and structure of cytostatic steroidal saponins from the African medicinal plant Balanites aegyptiaca. J. Nat. Prod., 1991; V. 54, p. 1491-1502.
  16. Reddy K. S., Shekhani M. S., Berry D. E. et al. Afrumontoside. A new cytotoxic principle from Dracaena afromontana. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1984; V. 1, p. 987-992.
  17. Берсукер И. Б. и др. Структурные признаки противоопухолевой активности стероидных гликозидов. В сб. Химиотерапия опухолей в СССР. 1982: 36: с. 153-156.
  18. Горяну Г. М., Нистрян А. К. Стероидные гликозиды из спаржи лекарственной и их биологическая активность. В сб. «Наука фармацевтической практике». Из-во «Штиинца», Кишинев, 1984, с. 38-39.
  19. Кинтя П. К., Бобейко В. А., Машенко Н. Е., Смирнова З. С., Пухальская Е. Ч. Строение модифицированных стероидных гликозидов и их противоопухолевая активность. Химиотерапия опухолей в СССР. 1980, 31, с. 214-219.
  20. Пухальская Е. Ч., Гусева А. П., Пасешниченко В. А., Смирнова З. С. Противоопухолевая активность стероидных сапонинов растений диоскореи. Всесоюзное совещание Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей, Черногоровка, 1980, Т. 1, с. 215-217.
  21. Goreanu Gh. Proprietatea antioxidantă a triozidei 3-O-[ $\alpha$ -L-Rhap (1 $\rightarrow$ 2)]-O-[ $\beta$ -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 4)]-O-[ $\beta$ -D-Glcp-izonartogenina-(25R)-spirost-5-en-3 $\beta$ , 27-diol-27-O-(3-hidroxi-3-metilglutaroil) din Lilium henryi Baker. Analele științifice ale Universității de Stat din Moldova. Seria Științe chimico-biologice. Chișinău, 2000, p. 174-175.
  22. Кинтя П. К., Бурцева С. А. и др. Поиск антиоксидантов в ряду стероидных гликозидов. Хим. фарм. журнал, 1982, № 1, с. 95-97.
  23. Кинтя П. К., Швец С. А., Наук В. А. Строение и антиоксидантная активность мелонгозида Q. Тезисы II Всесоюзной конференции «Биоантиоксидант». Черногоровка, 1986, Т. 1, с. 7-8.
  24. Goreanu Gh. Proprietatea antioxidantivă a asparagozidei H: 3-O-[ $\beta$ -D-Xylp(1 $\rightarrow$ 4)]-O-[ $\beta$ -D-Glcp(1 $\rightarrow$ 4)]-O-[ $\beta$ -D-Glcp(1 $\rightarrow$ 3)]-O-[ $\beta$ -D-Glcp-1]-26-O-[ $\beta$ -D-Glcp]-25S)-furost-5 $\beta$ ,3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,26-triol din Asparagus officinalis L. Curier medical, Chișinău, 2002, Nr. 2, p. 25-27.
  25. Горяну Г. М., Василенко Ю. К., Кинтя П. К., Суетина И. В. Гликозиды сарсапегенина обладающие гипохолестеринемическим действием. III Всесоюзный съезд фармацевтов (Тезисы докладов). Из-во «Тимпул», Кишинев, 1980, с. 210.
  26. Кинтя П. К., Василенко Ю. К., Бобейко В. А., Суетина И. В., Машенко Н. Е., Горяну Г. М. Поиск гипохолестеринемических средств в ряду стероидных гликозидов. Химико-фармацевтический журнал. Из-во «Медицина», Москва, 1981, № 9, с. 55-60.
  27. Goreanu Gh., Chintea P., Lupașcu G., Fandeev E. Acțiunea inhibitorie a glicozidelor spirostanolice (lilioninelor) din Lilium henryi Baker asupra ciupercilor Fusarium.// Revista farmaceutică a Moldovei. - 2004.-N 1.-P. 34-36.
  28. Lunga I., Kintea P., Shvets S., Favel A. and Pizza C. Steroidal glycosides from the seeds of Hyoscyamus niger L. and their antifungal activity. Chemistry journal of Moldova.-2007.-V.2.-№1.-P.108-113.
  29. Sphimoyamada M., Suzuki M. et all. Antifungal activity of the saponin fraction obtained from Asparagus officinalis L. and its active principle.// Agric. Biol.Chem.- 1990.- V. 54.- P. 2553-2557.
  30. Кинтя П.К., Лупашку Г.А., Сашков Е.Ф., Гавзер С.И. Влияние стероидных гликозидов на устойчивость сои к фузариозной корневой гнили. VII Международный симпозиум (Новые нетрадиционные растения и перспективы их использования), Пуццино.-2007.Т. 2.-С. 181 – 183.
  31. Лазурьевский Г. В., Жученко А. А., Кинтя П. К., Балашова Н. Н., Машенко Н. Е., Бобейко В. А., Пара С. П., Горяну Г. М. Действие стероидных гликозидов на Phytophthora infestans (Mont) Bary.// Доклады АН СССР, серия биохимии.- 1978.- Т. 243.- С. 1076-1078.
  32. Лупашку Г.А., Кинтя П.К., Сашков Е.Ф., Гавзер С.И. Влияние стероидных гликозидов на устойчивость твердой пшеницы к фузариозной корневой гнили. VII Международный симпозиум (Новые нетрадиционные растения и перспективы их использования), Пуццино.-2007.Т. 2.-С. 231 – 237.
  33. Grigorescu Emanuil, Lazăr Mihai Ioan, Stănescu Ursula Helena, Ciulea Ioan. Index fitoterapeutic. Iași.- 2001.- P.65.
  34. Энциклопедия народной медицины.// АНС., М.- 1993.- Т. 2.- С. 71.
  35. Tschsche R., Wulff G. Chemie und Biologie der Saponine// Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe. -1973. Bd. 30. -S. 461-606.
  36. Sano M., Yoshida R., Degawa M., Miyase T., Yoshino K. Determination of peroxy radical scavenging activity of flavonoids and plant extracts using an automatic potentiometric titrator. // J.Agric. Food Chem.-2003.-Vol.-51.-№10.-P.2912 – 2916.
  37. Ivanova R. Evaluarea activității antiradicale in vitro a bioantioxidanților prin metoda potențiometrică. //Materialele conferinței științifico-practice „Ziua medicamentului la INF. Medicamentul de la idee la farmacie”. -Chișinău.-2004.-P. 76 – 81.
  38. Лупушор А. В., Горяну Г. М. и др. Анатомическое строение спаржи лекарственной. Систематика, экология и физиология растений.// Вопросы биологии и охраны природы. Межвузовский сборник. Из-во «Штиинца», Кишинев.- 1979.- С. 64-68.
  39. Goreanu Gh. Contribuții la studiul farmacognostic al unor specii din familiile Asparagaceae și Liliaceae. Buletinul Institutului Național de Farmacie. Chișinău. -2002.- P. 29-60.
  40. Goreanu Gh.. Cercetări biologice în vederea valorificării unor specii din familiile Asparagaceae și Liliaceae. Recomandări metodice pentru farmaciști și biologi. Chișinău.-2003.- P.49.
  41. Goreanu Gh. Aspecte morfoanatomice ale frunzei și scvamei crinului Henri (Lilium henryi Baker). Revista farmaceutică a Moldovei.- 1996.- P. 39-42.
  42. Goreanu Gh. Aspecte morfoanatomice ale frunzei și scvamei crinului de pădure.// Revista farmaceutică a Moldovei.- 1998.- N 1- 2.- P. 18-19.
  43. Goreanu Gh. Aspecte anatomo-morfologice ale frunzei și scvamei la crinul regal (Lilium regale Wils).// Revista farmaceutică a Moldovei.- 1999.- N 1-4.- P. 12-13.
  44. Лазурьевский Г. В., Горяну Г. М., Кинтя П. К. Стероидные гликозиды из Asparagus officinalis.// Доклады АН СССР.- 1976.- Т. 231.- С. 1479-1481.
  45. Goreanu Gh., Chintea P. Structura chimică a lilioglicozidelor A și B izolate din bulbii Lilium regale Wils. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. „Probleme medico-biologice, farmaceutice și management”. Ed.IV. Chișinău.-2003.-V.1.-P.266-270.
  46. Goreanu Gh. Structura chimică a lilioninelor I și K izolate din bulbii Lilium henryi Baker. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. „Probleme medico-biologice, farmaceutice, de sănătate publică și management”. Ediția V. Chișinău.-2004.-V.1.-P. 305-311.
  47. Goreanu Gh. Glicozidele steroidice izolate din rizomii și rădăcinele Asparagus tenuifolius Lam. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. „Probleme medico-biologice și farmaceutice.” Ediția VI. Chișinău.-2005.-V.1.-P. 442-444.
  48. Goreanu Gh. Glicozidele diosgenolului izolate din bulbii Lilium henryi Baker. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme medico-biologice și farmaceutice, Chișinău.-16 – 19 octombrie. -2007.-V.2.-P.269 – 271.

**Gheorghe Goreanu, dr. în farm., conferențiar**  
**Catedra Farmacognozie și Botanică farmaceutică**  
**USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Chișinău, str. Malina Mică, 66**  
**Tel.: 205447**

**Recepționat 18.06.2009**

## Epidemiologia afecțiunilor lombosacrate ale coloanei vertebrale la copii în Republica Moldova

N. N. Șavga

Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
Catedra de Chirurgie Pediatrică, Laboratorul „Infecții chirurgicale la copii”, USMF “Nicolae Testemițanu”

### The Epidemiologic of the Dysplastic Affections of the Lombo-Sacral Region of the Vertebral Column Children in Republic of Moldova

The National health Policy (NHP) of Republic of Moldova represents a complex of major priorities and ways of development of the country, established through political decision for a 15 years term. Aiming on this, one of one basic objective of our research was to determine the level and structure of morbidity through dysplastic affections of the lombo-sacral region of the vertebral column. The results show that the dynamics of the structure of hospitalized morbidity of the vertebral column pathology and dysplastic malformations of the lombo-sacral region was in grout, from 1440 cases or 12,57<sup>0</sup>/<sub>000</sub> at 100000 children still 18 years in 1998 to 2046 cases or 22,61<sup>0</sup>/<sub>000</sub> in 2007.

**Key words:** dysplastic affections, lombo-sacral region, children.

### Эпидемиология диспластических процессов пояснично-крестцового отдела позвоночника у детей в Республике Молдова

Национальная политика в области здоровья Республики Молдова, разработанная на 15 лет, ориентирована на непрерывное укрепление здоровья населения и улучшение ее социально-экономического положения. Исходя из этого, одной из основных задач нашего исследования было определение уровня и структуры диспластических заболеваний позвоночника у детей. Полученные результаты показали, что динамика госпитализированной заболеваемости патологий позвоночника, на протяжении ведения исследования увеличилась от 1440 случаев, или 12,57 на 10 000 детей до 18 лет, в 1998 году, до 2046 случаев, или 22,61<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, в 2007 году.

**Ключевые слова:** диспластические заболевания, пояснично-крестцовый отдел, дети.

Politica Națională de Sănătate (PNS) a Republicii Moldova reprezintă un ansamblu de priorități majore și de direcții de dezvoltare a țării, stabilite prin decizie politică pentru un termen de 15 ani, în scopul fortificării sănătății populației și al reducerii inechităților dintre diferite grupuri sociale și regiuni ale țării în sfera sănătății. O sănătate mai bună a populației va permite dezvoltarea durabilă a economiei naționale și, respectiv, va spori calitatea vieții tuturor concetățenilor noștri. Acest document politic este axat pe promovarea sănătății și pe prevenirea îmbolnăvirilor, în același timp, evidențiază și recunoaște importanța accesibilității universale a serviciilor de sănătate de o înaltă calitate pentru toți cetățenii țării, indiferent de statutul lor social și de posibilitățile lor financiare [2]. Sănătatea copiilor, pentru Republica Moldova, este un deziderat stipulat atât în PNS, cât și în Strategia de Dezvoltare a Sistemului de Sănătate, în perioada 2008-2017, unde se menționează că ameliorarea sănătății mamei și a copilului este un obiectiv de importanță strategică pentru Republica Moldova [1]. Realizarea acestor obiective poate fi obținută prin cercetarea și prin cunoașterea problemelor medicale, sociale și a calității vieții copiilor, inclusiv necesitățile în servicii ortopedice care sunt dependente de utilaje și de implanturi foarte costisitoare, care se produc peste hotarele țării.

Cerințele actuale ale sistemului de sănătate impun tot mai stringent evaluarea necesităților reale ale copiilor în servicii ortopedice și aplicarea dovezilor științifice în luarea deciziilor privind metodele de îmbunătățire a calității vieții copiilor cu afecțiuni degenerativ-distrofice ale coloanei ver-

tebrale. Toate acestea necesită cunoașterea distribuției și a determinantilor acestei maladii, cu aplicarea rezultatelor în controlul problemei [3, 5].

Pornind de la acestea, unul dintre obiectivele de bază ale cercetării noastre a fost determinarea nivelului și a structurii morbidității prin afecțiuni displazice ale regiunii lombosacrate a coloanei vertebrale la copii. Am pornit de la studierea datelor statistice, unde ne-am confruntat cu un vacuum informațional, deoarece patologia degenerativă a coloanei vertebrale se pierde în numărul total al afecțiunilor displazice și a celor de sistemă, evidența statistică a cărora prezintă o totalitate. Datele bibliografice, de asemenea, sunt controversate, patologia degenerativă a coloanei vertebrale la copii variind în limitele de la 20% până la 80% [4, 6, 7].

În scopul determinării situației epidemiologice în Republica Moldova referitor la afecțiunile lombosacrate displazice ale coloanei vertebrale la copii, pe parcursul anilor 1998-2007, în cadrul Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” s-a efectuat cercetarea prezentă, care a inclus atât datele clinico-anamnestice, imagistice, de laborator, diagnostice și de tratament, cât și cele epidemiologice ale copiilor în vârstă de la 9 până la 18 ani, conform datelor spitalizărilor.

În perioada analizată, în secția Traumatologie și Ortopedie au fost internați 16 164 de copii, cu patologia aparatului locomotor, inclusiv cu patologia coloanei vertebrale – 2069 de pacienți, ceea ce constituie 12,8%. În structura patologiei

coloanei vertebrale cea mai mare pondere – 26,63% (551 de copii) a revenit afecțiunilor displazice lombosacrate ale coloanei vertebrale, iar în structura patologiei ortopedice – 3,4%. Aceste date statistice sunt prezentate în premieră și atestă actualitatea patologiei date.

Dinamica morbidității patologiei coloanei vertebrale și a malformațiilor displazice ale regiunii lombosacrate, pe parcursul cercetării a fost în creștere de la 1440 de cazuri, sau 12,57 la 10 000 copii până la 18 ani, în 1998, până la 2046 de cazuri sau 22,61‰<sub>000</sub>, în 2007.

Conform acestor date, putem conchide că patologia coloanei vertebrale la copii în ultimii ani are tendință de creștere. Concomitent cu creșterea morbidității prin patologii ale coloanei vertebrale, se constată și sporirea numărului de copii cu afecțiuni displazice lombosacrate ale coloanei vertebrale de la 11 (0,76%), în 1998, până la 142 (6,94%), în 2008, ritmul de creștere fiind de 12,9 ori (tab. 1).

Tabelul 1

**Dinamica morbidității prin patologii ale aparatului locomotor, inclusiv ale coloanei vertebrale (ADLSCV), pentru anii 1998-2008**

Anii	Nr. de cazuri cu patologia aparatului locomotor	Inclusiv, patologii ale coloanei vertebrale		Inclusiv, ADLSCV	Ponderea ADLSCV din totalul patologiei coloanei vertebrale, %
		abs.	%		
1998	1440	248	17,22	11	4,44%
1999	993	69	6,95	11	15,94%
2000	1128	119	10,55	14	11,76%
2001	1425	138	9,68	38	27,53%
2002	1636	246	15,03	15	6,1%
2003	1942	296	15,24	21	7,09%
2004	1718	236	13,74	57	24,15%
2005	1793	205	11,43	96	46,83%
2006	2043	297	14,64	146(4)	49,16%
2007	2046	216	10,56	142(12)	65,74%
În total	16164	2069	12,84	551	26,63%

Creșterea numărului de pacienți cu ADLSCV, internați în serviciul Ortopedie-Traumatologie Pediatrică, confirmă succesele tratamentului ortopedic și celui chirurgical al acestei maladii și argumentează necesitatea dispensarizării tuturor copiilor, cu afecțiuni degenerativ-distrofice ale coloanei vertebrale la ortopedul – traumatolog pediatru.

Analiza frecvenței adresării copiilor din localitățile rurale și urbane, precum și a sezonității acutizărilor, au demonstrat că copiii din localitățile rurale s-au adresat mai frecvent, iar apogeul acutizărilor revine lunilor februarie-martie, august-septembrie ce corespunde creșterii efortului fizic, în special a lucrărilor agricole efectuate de copiii din localitățile rurale. Vârsta medie a copiilor internați a fost de 13,3±1,1 ani. Au predominat copiii cu vârstă între 13-15 ani (69,81%), fiind urmași de cei cu vârstă 16-18 ani – 171 (20,15%) de persoane.

Din cauză că unele manifestări apar mai frecvent la băieți, iar altele apar mai frecvent la fete, în studiul nostru am luat în considerație și sexul copilului. Structura pe sexe prezintă interes în cunoașterea riscurilor și a frecvenței bolilor. În funcție de sex, băieții mai frecvent suferă de ADLSCV, în

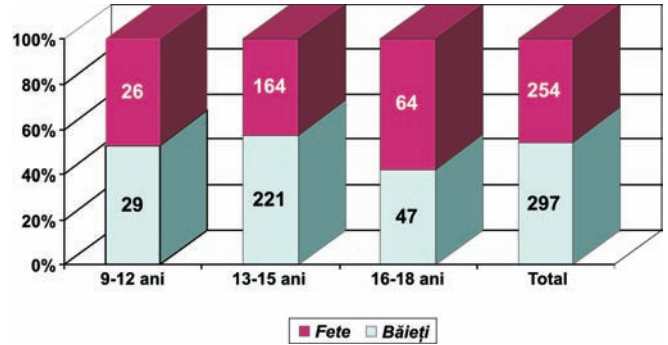


Fig. 1. Distribuția copiilor cu ADLSCV în funcție de vârstă și de sex.

comparație cu fetele – 53,91% față de 46,09%, raportul fiind de 1,17:1 (fig. 1).

Din datele sus prezentate putem conchide că prevalența manifestărilor bolii corespunde perioadei a doua de accelerație în dezvoltarea fizică a copiilor.

**Concluzii**

1. Pe parcursul ultimilor ani tot mai frecvent se reliefează problema afecțiunilor displazice ale coloanei vertebrale în cadrul forumurilor științifice.

2. În Republica Moldova nivelul incidenței patologiei coloanei vertebrale este în creștere, atingând cifra de 22,61‰<sub>000</sub> în 2007.

3. Concomitent cu creșterea morbidității prin patologii ale coloanei vertebrale, se constată și sporirea numărului de copii cu afecțiuni displazice lombosacrate ale coloanei vertebrale – de la 11 (0,76%), în 1998, până la 142 (6,94%), în 2008, ritmul de creștere fiind de 12,9 ori.

4. Vârsta medie a copiilor cu ADLSCV, la momentul efectuării studiului a fost de 13,3±1,1 ani. Au predominat copiii din grupul cu vârstă de 13-15 ani (69,81%), fiind urmași de cei cu vârstă 16-18 ani – 171 (20,15%) de observații.

5. Prevalența manifestărilor bolii corespunde perioadei a doua de accelerație în dezvoltarea fizică a copiilor.

**Bibliografie**

1. Алборов Г. К. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника у детей. Ортоп., травмат. и протез., 1979, №. 12, с. 26-28.
2. Пульбере П. В. Диагностика и лечение дегенеративных заболеваний позвоночника. Кишинев.: Штиинца, 1984, 133 с.
3. Ульрих Э. В. Аномалии позвоночника у детей. СПб.: Сотис, 1995, 335 с.
4. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1471 din 24.12.2007 „Cu privire la aprobarea strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017”. Monitorul oficial al RM nr. 8-10 din 15.01.2008. art. nr. 43, 72 p.
5. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 886 din 06.08.2007 „Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate”. Monitorul Oficial al RM nr. 127-130. din 17.08.2007, art. nr. 931, 64 p.
6. Taskaznatan M. Clinical significance of congenital lumbosacral malformation in young male population with prolonged low back pain. Spine, 2005., N.28, p. 210-213.
7. Valkenburg H. A. The epidemiology of low back pain. Valkenburg H. A., Haanen H. C. :Am. Acad. Ophthop. Surg., 1996, p. 637-641.

**Nicolae Șavga, dr., colaborator științific superior**  
Catedra Chirurgie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Laboratorul Infecții Chirurgicale la Copii  
Chișinău, str. Burebista, 93  
Tel.: 559653

E-mail: niknik20086@rambler.ru

Recepționat 04.06.2009

## Cercetarea stărilor de tensiune–deformare a segmentului inferior al coloanei vertebrale

N. N. Șavga, N. Gh. Șavga, M. Carpinschii

Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”

Catedra Chirurgie Pediatrică, Laboratorul Infecției Chirurgicale la Copii, USMF „Nicolae Testemițanu”

Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко, лаборатория биомеханики, Харьков, Украина

### The Study of the Tense-Deformed State of the Inferior/Lower Region of the Vertebral Column

With the purpose of confirming some aspects of the conceptual model of dysplastic process genesis, the prognosis of the course of getting ill, along with the collaborators from the biomechanical laboratory in the institute of spinal column pathology “N.Sitenco” from Harcoff, was created the mathematical model of the state of the lower lumbar region of vertebra in norm and some variants of dysplastic process. The study helps us make the conclusion that the heightening of the intervertebral discs lengthiness leads the appearing in their back part of a maximal tension/effort in the vertical position of the body, in consequence of which we can observe the squeering of the disc in the vertebral canal. In the bending of the body we can observe a heighten level of the vertebral deformations, fact that be the cause of the change of its form (the appearance of the wedge likeness).

**Key words:** dysplastic process, the tense-deformed state, mathematical model.

### Исследование напряжённо-деформированного состояния нижнепоясничного отдела позвоночника в норме и при некоторых вариантах диспластического процесса (математическая модель)

С целью подтверждения некоторых положений предложенной концептуальной модели генеза диспластического процесса, прогнозирования течения заболевания, совместно с сотрудниками лаборатории биомеханики Харьковского института патологии позвоночника им. Ситенко, была создана математическая модель состояния нижнепоясничного отдела позвоночника в норме и при некоторых вариантах диспластического процесса. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что повышение жесткости межпозвоночных дисков приводит к возникновению в их задней части напряжений максимального уровня при вертикальном положении тела, следствием чего может стать выдавливание диска в позвоночный канал. При наклонах туловища наблюдается повышенный уровень деформации тел позвонков, что может стать причиной изменения их формы.

**Ключевые слова:** диспластический процесс, напряжённо-деформированное состояние, математическая модель.

Având drept scop confirmarea unor propuneri ale modelului conceptual de geneză a procesului displazic, prognosticul evoluției patologiei, în colaborare cu cercetătorii laboratorului biomecanic al Institutului de Patologie al Coloanei Vertebrale „M. Sitenko” din Harkov, a fost elaborat un model matematic al stării regiunii inferioare a coloanei vertebrale normale și a unor forme ale procesului displazic.

În literatură sunt multe cercetări efectuate în scopul determinării gradului de duritate a discurilor, în particular, și a discurilor intervertebrale [1-3]. Dar repartizarea tensiunii pe blocurile vertebrale, dependența acestei stări de încordare de situațiile diverse funcționale ale coloanei vertebrale sunt studiate insuficient. Starea de încordare și caracteristicile de rezistență ale vertebrelor și ale discurilor intervertebrale au fost studiate până acum mai mult prin metode experimentale. Dar totuși în timpul studiilor experimentale este destul de greu de dedus unele concluzii despre pozițiile funcționale diverse ale vertebrelor. Încă o deficiență a metodei experimentale de studiu este imposibilitatea de a modifica parametrii fizici și geometrici ai modelului în funcție cu caracteristicile nedefinite ale modelelor necesare. Se înregistrează și anumite dificultăți în aprecierea unor rezultate ale acestei cercetări

despre stările de încordare–deformare (SÎD) în diferite regiuni ale coloanei vertebrale, în special în structurile interne ale țesutului osos. Modernizarea tehnicii de astăzi permite modelarea comportării sistemelor biomecanice. În literatură este foarte bine descrisă problema referitoare la crearea modelelor matematice ale coloanei vertebrale și la alegerea metodelor de rezolvare, dar cu toate, acestea nu se atestă analiza SÎD ale vertebrei în diverse poziții ale corpului și în funcție de diverse suprasolicitări. Un astfel de studiu va permite să lărgim limita de înțelegere a mecanismului de transmitere a forțelor în coloana vertebrală în diverse faze ale mișcării, în procesele displazice.

Pentru a efectua studiul SÎD al blocului vertebral a fost folosită metoda elementelor terminale (MET) care, la etapa contemporană, reprezintă cea mai răspândită metodă de analiză a insuficienței de mobilitate a segmentelor sistemelor biomecanice. Creând un nou model matematic cu ajutorul metodei elementelor terminale, este necesar de acoperit câteva etape: elaborarea unui model geometric și a unei distrugerii terminal-elementară, determinarea parametrilor materialelor folosite, crearea schemei de tensiune și determinarea limitelor în deplasarea modelului.

**Caracteristicile geometrice ale modelului**

La crearea modelului au fost luate în considerare măsurile statice de mijloc ale vertebrelor L3-L5 și ale discurilor intervertebrale la copiii de 14 ani, precum și particularitățile lor anatomice.

Alegerea elementelor terminale s-a bazat pe cerințele programului automat al distrucției element-terminal și pe cercetările efectuate în lucrarea Zenchevici O. (1975).

Tipul ales de element terminal (tetraedru nodular 10) este arătat pe figura 1. Calculele au fost efectuate cu ajutorul programului de calcul COSMOS-M.

Un model ET complet este reprezentat pe figura 2 și este constituit din 21534810 elemente-terminale izoparametrice nodulare.

Pe model sunt suprapuse limitările de deplasare a suprafeței inferioare a corpului vertebrei L5.

**Proprietățile materialelor**

Proprietățile mecanice ale țesutului osos sunt bine studiate. În lucrarea lui N. N. Kolotilov și a lui V. A. Berezovschii, pe lângă caracteristicile anizotropice ale țesutului osos, sunt prezentate și schimbările lor în funcție de vârstă. În acest studiu se presupunea că țesutul osos este omogen și izotrop. Modulul elasticității și coeficientul lui Puason ale diferitelor materiale, care se folosesc în calcul sunt expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

**Proprietățile mecanice ale materialelor care au fost folosite pentru modelare**

Materialul	Modulul lui lung E (MPa)	Coeficientul lui Puason, $\nu$	Limita elasticității (MPa)
Osul cortical	12000	0,3	70-100
Osul spongios	650	0,2	н/д
Cartilajul articular	10,6	0,49	н/д
Discul intraticular	4,2	0,45	2-10
Ligamentul longitudinal anterior	20	0,3	н/д
Ligamentul longitudinal posterior	15	0,3	н/д
Ligamentum flavum	8	0,3	н/д

**Supraincărcarea modelului**

Conform cercetărilor altor autori, în calitate de sarcină, se alege greutatea unei părți a corpului, care este situată mai sus și care, conform unor date din literatură, deține aproape 50% din greutate totală a corpului vertebral al vertebrei L5. Sarcina exercitată asupra vertebrelor în poziție verticală se dispune în modul următor: 80% – asupra corpului vertebrei și 20% – asupra apofizelor articulare. În timpul modelării înclinației se presupune acțiunea unei greutăți (100%) doar asupra corpului vertebral, cu condiția lipsei contactului maselor articulare ale blocului vertebral L3-L5; de asemenea, au fost efectuate calcule pentru o variantă de înclinație intermediară (90% – pe corpul

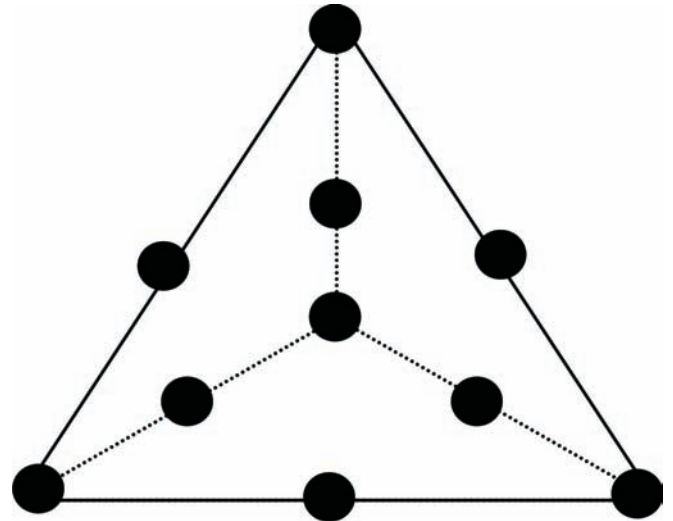


Fig. 1. Tetraedrul nodular.

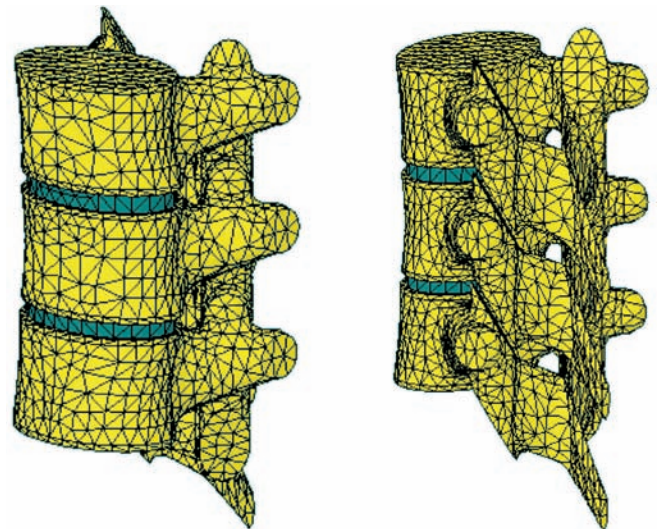


Fig. 2. Modelul de calcul element-terminal.

vertebrei și 10% – pe masele articulare) la 50% de contact (pe suprafață) – în masele articulare.

**Rezultatele cercetării**

Cercetarea SÎD a vertebrelor regiunii lombare a coloanei vertebrale au fost divizate în două etape. La o primă etapă s-au efectuat calculele și analiza SÎD a vertebrelor în cazul poziției verticale a corpului. A doua etapă prevedea două faze de înclinare a coloanei vertebrale, în timpul cărora are loc redistribuirea sarcinii și se micșorează suprafața de contact între masele articulare. Cercetările au avut loc în condiții de modelare a segmentului lombar al coloanei vertebrale normale și în diverse procese displazice. Modelarea spondilolistezei s-a efectuat prin schimbarea unor particularități mecanice ale discurilor intervertebrale și ale cartilajelor articulare.

**Cercetarea SÎD a segmentului lombar al coloanei vertebrale în normă, în poziție ortostatică a corpului**

În relatarea dată sunt prezentate rezultatele analizei SVF a modelului normal la distribuția sarcinii 80% asupra corpului vertebrei și 20% – pe suprafețele articulare. Aici și în

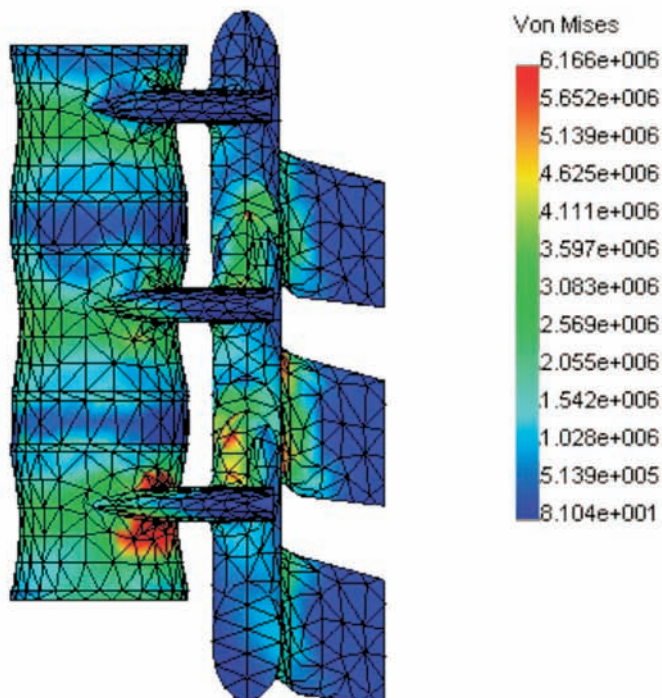


Fig. 3. Distribuția sarcinii în modelul calculat în normă (din anterior).

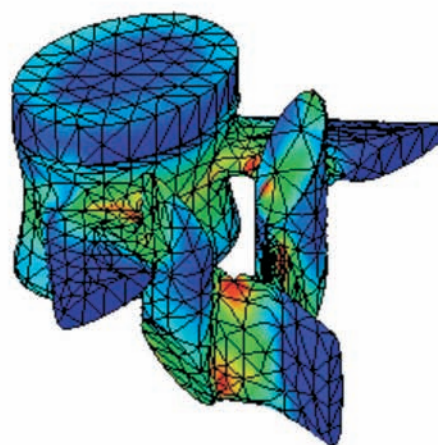


Fig. 4. Distribuția sarcinii în modelul calculat în normă (din posterior).

continuare pe figuri nu este reprezentat stratul cartilagin și ligamentele.

Pe figurile 3-4 se demonstrează faptul că cele mai tensionate sunt suprafețele de contact ale rădăcinilor arcurilor și suprafețelor articulare ale vertebrei L4. Mărimea sarcinii în această zonă este egală cu 5,5 Mpa. În vertebra L5 nivelul presiunii ajunge până la 4,9 Mpa. Mai puțin tensionat în acest bloc este vertebra L3. Pentru corpurile vertebrelor L3 și L4 mai tensionată este suprafața anterioară, unde intensitatea este

aproape 1,1 Mpa și 1,6 Mpa, corespunzător pentru corpurile vertebrelor L3 și L4 (fig. 3).

Pe fig. 4 este reprezentată distribuția SVF a vertebrei L4 din posterior. În vertebra L5, în afară de rădăcina arcului și a maselor articulare, este prezentă o concentrare a tensiunii în regiunea posteroinferioară a corpului vertebral (4,4 Mpa). O astfel de tensiune ridicată în acest segment se explică prin faptul că, în această regiune, suprafața inferioară a corpului vertebrei L5 este unită dur.

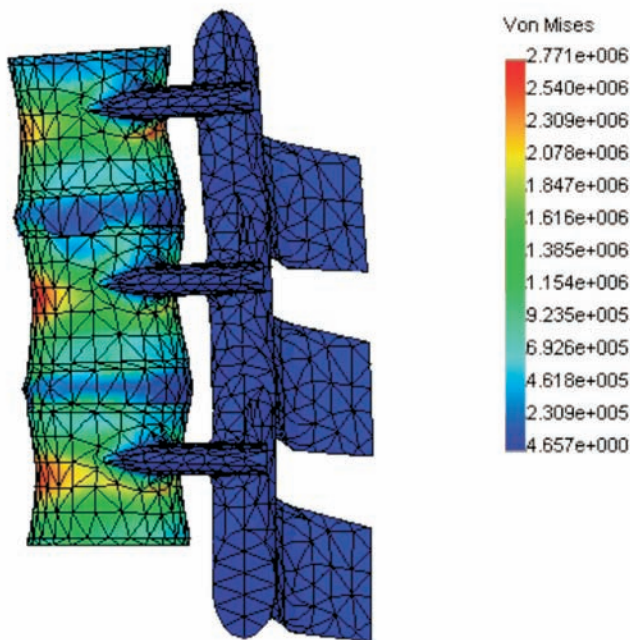


Fig. 5. Distribuția sarcinii în modelul calculat normal (din anterior).

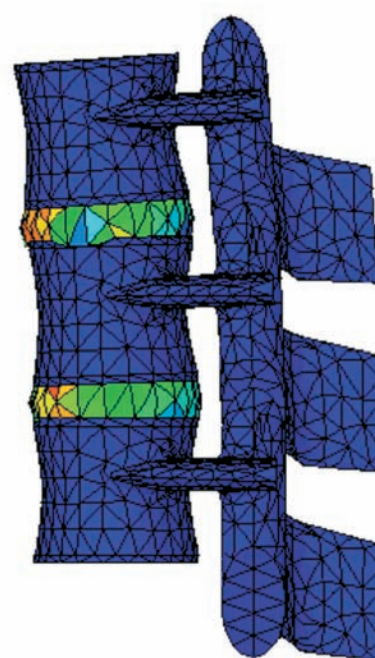


Fig. 6. Nivelul deformației în regiunea lombară a coloanei vertebrale la înclinație anterioară.

Calculul efectuat permite să concluzionăm că, în caz de poziție verticală a corpului în normă cea mai tensionată este regiunea de contact a rădăcinilor arcurilor cu suprafețele articulare. Nivelul de tensiune în corpurile vertebrelor este aproximativ de 3,5 ori mai scăzut decât în regiunea de contact a rădăcinilor arcurilor cu suprafețele articulare (5,5 Mpa). Nivelul tensionării în corpurile vertebrelor L3-L5 este cu mult mai scăzut decât limita lor de rezistență și, respectiv, nu se consideră critice.

#### În timpul înclinării corpului înainte

Calculul se efectuează în condițiile următoare: presiunea se aplică 100% pe corpul vertebrei L3, contactul apofizelor articulare lipsește.

Pe fig. 5 este arătat că distribuția sarcinii în model este modificată. În locul de contact al suprafețelor articulare și al rădăcinilor arcurilor, nu se remarcă o mărire a presiunii, ceea ce se explică prin lipsa contactului între ele. Respectiv se efectuează o redistribuire a presiunii pe corpul vertebrei. O valoare maximă o atinge presiunea în mijlocul părții anterioare a corpului vertebral L4 și constituie aproximativ 3 Mpa. Au crescut, de asemenea, și valorile presionale în vertebrele L3 (2,1 Mpa) și L5 (1,5 Mpa).

Trebuie de menționat că, în mod normal, la îndeplinirea unor mișcări ale corpului se deformează, în special, discurile intervertebrale, nivelul deformației este reprezentat pe fig. 6.

Acest calcul permite să facem concluzia că, la înclinarea anterioară, a avut loc o redistribuire a forțelor funcționale în blocul vertebral L3-L5. Cea mai mare sarcină o suportă corpurile vertebrale și discurile intervertebrale. În comparație cu poziția verticală a corpurilor nivelul tensiunii a crescut cu aproximativ 3 Mpa, ceea ce practic depășește de două ori (1,6 Mpa) importanța pentru poziția verticală.

#### Cercetarea stării presional-deformative a coloanei vertebrale în condițiile modelării displaziei, cu sporirea rigidității complexului de sprijin anterior sau posterior

Modelarea se efectuează în două variante. În prima variantă – pe calea sporirii plasticității discului intervertebral până la nivelul asemănător unui os cortical, în a doua variantă se face exact similar cartilajelor apofizelor articulare.

#### Evaluarea modelului cu cartilaj dur

Cercetările SVF ale segmentului lombar al coloanei vertebrale cu disc dur în poziția verticală au arătat că, în acest caz, concentrarea esențială a presiunii se notează în segmentul posterior al discului intervertebral și valorile sale ajung până la 6 Mpa în discul L4-L5 (fig. 7).

La înclinația anterioară a corpului, sarcina se distribuie practic uniform pe tot corpul. Cu toate acestea, se remarcă valori maxime ale presiunii în discurile intervertebrale, doar că în partea lor anterioară.

În comparație cu cercetările efectuate în „normă”, la mărirea valorii elasticității discurilor intervertebrale, corpurile vertebrelor încep să suporte o deformație considerabilă.

Conform graficului (fig. 8), în cazul poziției ortostatice a corpului un nivel maxim al presiunii poate fi atins prin majorarea modulului elasticității lor de 10 ori (42 Mpa), ceea ce este de 10 ori mai scăzută decât elasticitatea osului spongios. Majorarea continuă a modulului elasticității nu duce la majorarea tensiunii. La flexiunea anterioară se remarcă o scădere neesențială a tensiunii în discurile intrvertebrale la o valoare de 420 Mpa a modulului elasticității, dar la o majorare mai considerabilă acest modul crește.

Cercetările efectuate permit să facem concluzia că majorarea rigidității discurilor intervertebrale duce la apariția în segmentul lor posterior a unui nivel de maximă tensiune în

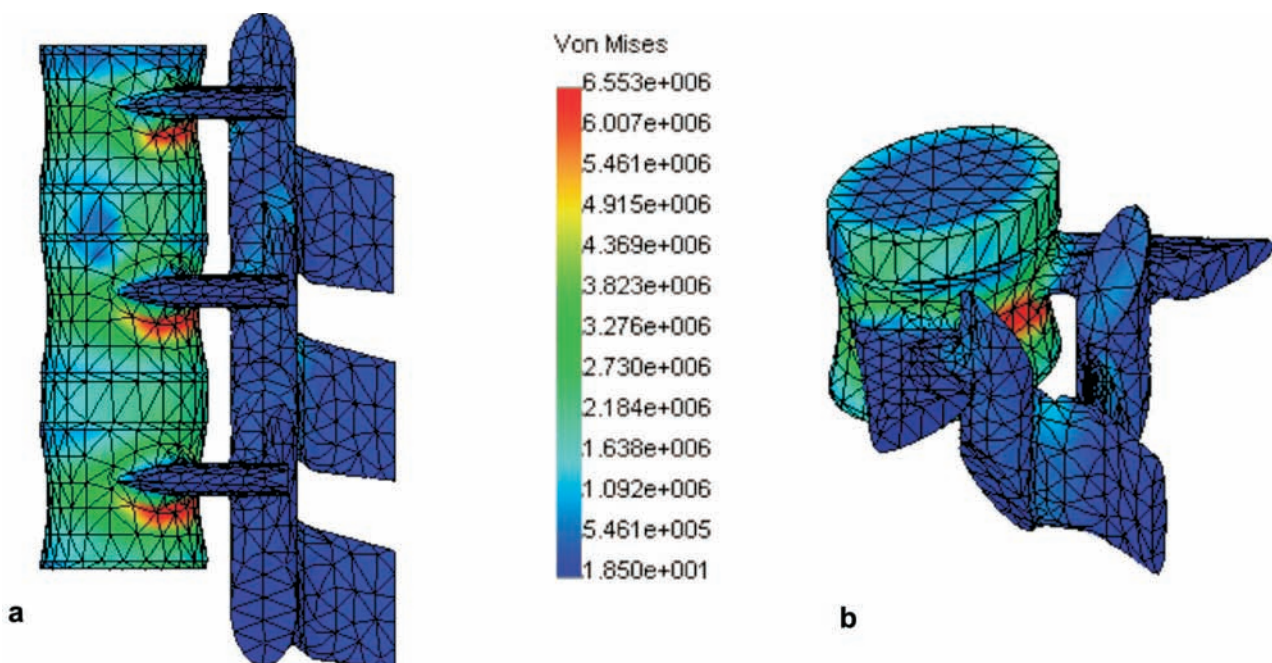


Fig. 7. Distribuția presiunii în segmentul lombar al coloanei vertebrale în cazul majorării durității discului intervertebral: a) în derivație sagittală; b) în vertebra L4 și în discul L4-L5.



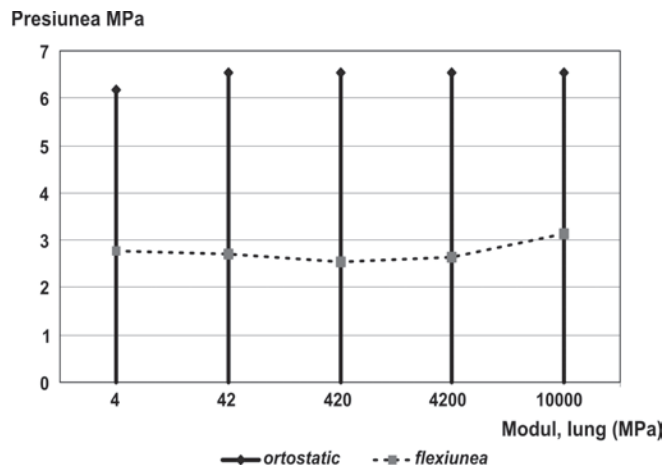


Fig. 8 Graficul dependenței tensiunii în discurile intervertebrale de valorile elasticității lor.

poziție verticală a corpului, ceea ce poate duce la o deplasare a discului în canalul medular. La înclinarea corpului se remarcă un nivel înalt de deformare a corpurilor vertebrelor, ceea ce poate fi cauza schimbării de formă a acestora.

#### Cercetarea modelului în cazul majorării rigidității cartilajului articular

Aceste cercetări au arătat că creșterea elasticității cartilajului articular în poziție verticală a corpului nu va duce la schimbări deformante considerabile. Cele mai expuse zone de tensiune sunt rădăcinile arcurilor și suprafețele articulare ale articulațiilor. Nivelul maxim de presiune este același ca și în "normă" (2 MPa). Această situație este prezentată pe fig. 9. La aplecarea posterioară a corpului rigiditatea majorată a cartilajului articular duce la majorarea absolută a presiunii în complexul de sprijin posterior al vertebrelor, ceea ce poate fi cauza deformării lor în aceste sectoare.

După cum demonstrează calculele efectuate, mărimea modulului elasticității cartilajului articular practic direct proporțional acționează asupra valorilor maxime ale tensiunii în complexul de sprijin posterior.

Cercetarea efectuată permite să facem concluzia că majorarea rigidității cartilajului articular practic nu influențează distribuția tensiunii în poziție verticală, ceea ce în flexiunea

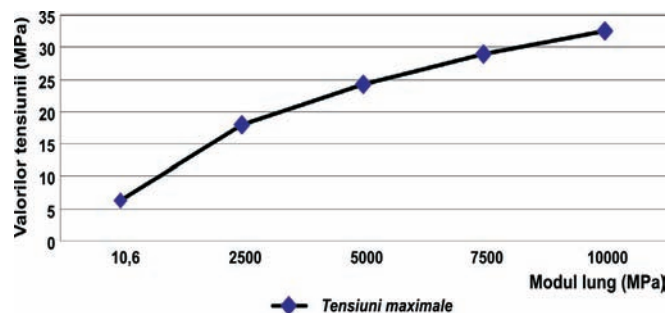


Fig. 9. Graficul dependenței valorilor tensiunii în model de modulul elasticității cartilajului articular.

anterioară a coloanei vertebrale duce la o majorare direct proporțională a presiunii în complexul de sprijin posterior al vertebrelor, care poate fi cauza deformării și distrugerii acestora.

În poziție verticală a corpului în normalitate, cea mai expusă este regiunea de contact a suprafețelor articulare și a rădăcinilor arcurilor, la flexiunea anterioară are loc o redistribuire a forțelor funcționale între vertebrele L3-L5.

Majorarea rigidității discurilor articulare duce la apariția în regiunea posterioară a lor a unor valori maxime de presiune în cazul poziției verticale a corpului, ca urmare se poate produce alunecarea discului în canalul medular. La flexiunea anterioară a corpului se remarcă un nivel ridicat al deformăției corpurilor vertebrale, ceea ce poate fi cauza schimbării formei acestora.

#### Bibliografie

1. Сак Н. Н. Анатомия поясничных межпозвоноковых дисков. Анатомо-экспериментальное исследование. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Харьков, 1992, 35 с.
2. Зенкевич О. Н. Метод конечных элементов в технике. М.: Мир, 1975, 541 с.
3. De Palma A. F. The intervertebral disc. Ph., 1970, p. 370.
4. Ionescu N. Coloana vertebrală. București, Ed. Med., 1977.

**Nicolae Șavga, dr., colaborator științific superior**  
Catedra Chirurgie Pediatrică a USMF „Nicolae Testemițanu”  
Laboratorul Infecții Chirurgicale la Copii  
Chișinău, str. Burebista, 93  
Tel.: 559653

E-mail: [niknik20086@rambler.ru](mailto:niknik20086@rambler.ru)

Recepționat 4.06.2009

## Leptospiroza – aspecte clinico-epidmiologice moderne

I. Pișlaru, A. Garnet, E. Capitonova, E. Cîrnici

Spitalul Raional Cahul

### Leptospirosis - Contemporary Clinico-Epidemiologic Characteristics

Leptospirosis has been recognized as an emerging global public health problem because of its increasing incidence in both developing and developed countries. It is a direct zoonotic disease caused by spirochetes belonging to different pathogenic species of the genus *Leptospira*. The majority of leptospiral infections are either sub clinical or result in very mild illness followed by recovery without further complications. However, a small proportion affecting multiple organ systems develop various complications. In such patients the clinical presentation depends upon the predominant organs involved, and the rate of fatality can be 40% or higher. Because of the protean manifestations of leptospirosis the illness is often misdiagnosed and under-reported. Although the basic principles of prevention such as source reduction, environmental sanitation, more hygienic work-related and personal practices etc., are same everywhere, there is no universal control method applicable to all epidemiological settings. Comprehensive understanding of the eco-epidemiological characteristics of a community that faces the problem of leptospirosis is an essential prerequisite for creating effective and acceptable control measures.

**Key words:** Leptospirosis, spirocheta, zoonosis, epidemiology.

### Лептоспироз - современный клинко-эпидемиологический взгляд

Лептоспироз является на сегодняшний день нарастающей глобальной проблемой здравоохранения из-за увеличивающейся частоты случаев заболевания как в развитых, так и в развивающихся странах. Лептоспироз представляет собой зоонозное заболевание, провоцируемое патогенными спирохетами рода *Leptospirae*. Большинство случаев инфицирования являются субклиническими или же характеризуются лёгким течением и выздоровлением без каких-либо последствий. Всё же в редких случаях наблюдается развитие тяжёлого заболевания, с поражением большого числа органов, с риском смертности, достигающей 40%. По причине неспецифической и разнообразной картины заболевание нередко ошибочно или запоздало диагностируется. Несмотря на однообразность мер предотвращения заболеваемости, направленных на уменьшение очагов, воздействие на окружающую среду, ведение работы по повышению личной гигиены и гигиены труда, до настоящего времени не разработаны универсальные методы эффективного контроля в любых эпидемиологических условиях. Глубокое понимание эко-эпидемиологических характеристик региона, столкнувшегося с проблемой лептоспироза, лежит в основе разработки специфических методов контроля.

**Ключевые слова:** Лептоспироз, спирохета, зооноз, эпидемиология.

### Introducere

Leptospiroza reprezintă o problemă globală în cadrul sănătății publice datorită incidenței în creștere atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare [1].

Leptospiroza este o boala infecțioasă, zoonoprozoză acută, caracterizată prin febră, frisoane, mialgii, afectare a capilarelor, a ficatului, a rinichilor, a sistemului nervos central, cauzată de un grup de microorganisme din genul *Leptospirae*, care include două specii – parazitare (*L. interrogans*) și saprofită (*L. biflexa*). Maladia are o distribuție globală, fiind înregistrată atât în regiunile tropicale, cât și în cele cu o climă temperată, zonă la care se referă și Republica Moldova. În țările dezvoltate incidența maladii este joasă, cazurile sporadice fiind asociate cu expunerea persoanelor la apa contaminată din lacurile publice. Pe de altă parte, incidența maladii crește semnificativ în țările în curs de dezvoltare, în special din regiunile asiatice. Anual în lume se înregistrează în jur de 10000 de cazuri severe care solicită spitalizarea [2].

Leptospiroza reprezintă o zoonoză directă, agentul patogen fiind conservat în rezervoarele naturale de animale domestice și sălbatice. Agentul patogen eliminat cu urina animalelor infectate poate supraviețui o perioadă lungă de timp, reprezentând sursa principală de infectare a omului.

Leptospiroza este una dintre cele mai răspândite boli infecțioase zoonoprozoze care se înregistrează în Repu-

blica Moldova. Printre particularitățile care determină actualitatea acestei infecții pentru țara noastră pot fi menționate manifestările clinice severe și letalitate înaltă. Schimbările social-economice din ultimul deceniu în dezvoltarea sectorului zootehnic: decentralizarea întreținerii animalelor domestice, sporirea numărului de animale în sectorul privat în condiții de reducere a unor măsuri de combatere și de profilaxie a zoonoprozozelor (studiul activității focarelor naturale și antropurgice, deratizarea etc.) au favorizat manifestarea unei tendințe de agravare a situației epidemiologice la leptospiroză [3].

### Date istorice

Cazuri de maladie asemănătoare cu leptospiroza au fost cunoscute ca afecțiuni ocupaționale ale crescătorilor de orez din China Antică [2]. În 1886, Adolf Weil a prezentat descrierea unui sindrom clinic caracterizat prin splenomegalie, icter și nefrită, fiind denumit din acest moment maladia Weil.

*Leptospira* a fost identificată ca agent patogen al maladii Weil în Japonia, unde maladia era frecventă printre mineri. În 1915, Inada și Ido au demonstrat cu succes posibilitatea transmiterii infecției, la cobai, prin introducerea sângelui de la animalele bolnave. Câțiva ani mai târziu, Stimson a reușit să depisteze organisme spirale în secțiunile histologice din rinichii pacienților, care erau considerați ca fiind decedați în

urma febrei galbene. În scurt timp după clarificarea etiopatogenezei maladiei Weil, au fost descoperite alte entități nosologice de etiologie leptospirală. Acestea includ febra Japoneză de 7 zile, febra hemoragică Andaman etc. O mare parte dintre cunoștințele de bază despre leptospire și leptospiroză au fost adunate pe parcursul primului deceniu după descoperirea leptospirelor. Pe parcursul acestei perioade de timp au fost descoperite câteva alte tipuri de leptospire. Același grup japonez care a identificat leptospirele, a prezentat caracterul zoonotic al maladiei cu șobolanii în calitate de vectori principali. Ulterior, în calitate de purtători au fost identificate și alte specii de animale domestice și sălbatice [4].

### Importanța medico-socială și epidemiologia

Actualmente leptospiroza este considerată o problemă globală a sănătății publice din cauza creșterii incidenței maladiei, în special în țările în curs de dezvoltare (WHO 2003). În zonele endemice, leptospiroza reprezintă o cauză majoră a variatelor sindroame clinice cum ar fi febra, icterul, miocardita, pneumonia atipică.

Specia-parazitară a leptospirelor în baza particularităților antigenice cuprinde mai mult de 200 de serotipuri, care sunt unite în 23 de serogrupuri.

Rolul dominant în îmbolnăvirea omului cu leptospiroză îl dețin 13 serogrupuri, care necesită a fi determinate în diagnosticul de laborator (*L. icterohaemorrhagiae*, *hebdomadis*, *grippotyphosa*, *pomona*, *tarasovi*, *bataviae*, *javanica*, *canicola*, *ballum*, *pyrogenes*, *cynopteri*, *autumnalis*, *australis*).

Aceste serogrupuri de leptospire se depistează și la efectuarea investigațiilor de laborator de către serviciul veterinar.

Leptospirele sunt microorganisme hidrofile și în mediul ambiant supraviețuiesc mai bine în solul umed și în apa caldă (25-30°C).

Perioada de supraviețuire a leptospirelor, în mare măsură, depinde de pH-ul, conținutul sărurilor minerale și de caracterul și de gradul de impurificare bacteriană a diferitelor substraturi (apă, sol, urină). Leptospirele se păstrează bine în mediile slab alcaline sau neutrale (pH 7,0-7,4), cu conținut mic de săruri și bogate în substanțe organice. Manifestă o rezistență pronunțată la temperaturi joase, păstrându-se timp îndelungat (până la un an) în gheață; în apa bazinelor deschise pot rezista 10-20 de zile, în urină se păstrează câteva săptămâni; în produse alimentare – câteva zile.

Leptospirele nu rezistă la uscăciune și la acțiunea temperaturilor înalte; la temperatura de 56-58° se distrug timp de 25-30 min, iar la fierbere – imediat. Sunt sensibile la acțiunea razelor solare și ultraviolete, la acțiunea acizilor și a bazelor în concentrații de 0,1-1%. Substanțele dezinfectante (cloramina, clorura de var, fenolul etc.) în concentrații uzuale distrug ușor leptospirele.

Cu excepția unor tulpini care sunt rezistente la penicilină, leptospirele sunt sensibile la antibiotice: penicilină, streptomycină, tetraciclină, eritromicină etc.

Procesul epizootic la zooantroponoze, inclusiv și la leptospiroze, are un rol important în menținerea agentului cauzal ca specie în natură. Teritoriile, unde a fost depistată leptospi-

roza sau *portaj*-ul de leptospire la animale, sunt considerate focare de leptospiroză. Pericolul epidemiologic al acestor teritorii pentru om depinde de activitatea focarelor.

În funcție de condiții și de speciile de animale, care sunt rezervorul infecției, focarele de leptospiroza pot fi naturale, antropurgice și mixte. Focarele naturale sunt determinate de prezenta infecției la mamiferele sălbatice (rozătoare, rumegătoare, carnivore, insectivore) și, mai ales, se atestă pe teritoriile cu relief jos și coincid cu biotipurile mlăștinoase în lunca râurilor, lacurilor. Sursa de bază a leptospirelor în focarele naturale o constituie diferite rozătoare – șoarecii de câmp, șobolanii etc.

În rezultatul studiului epizootologic și al investigațiilor de laborator, efectuate de CNSPIE în aa. 1981-1989, a fost determinată existența focarelor naturali de leptospiroză în Republica Moldova. Ca purtător principal de leptospire s-a evidențiat șoarecele de câmp (cenușiu), de la care au fost izolate tulpinile de leptospire *grippotyphosa* și *hebdomadis*.

Cota rozătoarelor infectate cu leptospire este relativ înaltă, constituind 3,9-4,4%. În populația leptospirelor izolate de la aceste animale prevalează *L. grippotyphosa* (34,2%), *L. australis* (22,8%) și *L. icterohaemorrhagiae* (18,6%).

Focarele antropurgice, spre deosebire de cele naturale, nu se înregistrează pe teritorii cu o anumită configurare geografică. Ele pot apărea pretutindeni – în localitățile rurale și urbane. Fiind teritorial foarte aproape de populația umană, focarele antropurgice au o însemnătate epidemiologică mare. Această categorie de focare se formează, de regulă, în rezultatul importului animalelor purtătoare de leptospire. În populația animalelor domestice – bovine, ovine, cabaline și, mai ales, porcine, leptospiroza se manifestă mai frecvent prin forme ușoare, fără manifestări tipice, care pot evolua în stare de *portaj* cu durata de la câteva luni până la 1-2 ani.

În Republica Moldova rezervorul principal de leptospire în focarele antropurgice sunt bovinele și porcinele, cărora le revin 85-95% din rezultatele seropozitive. În ultimii ani, însă, conform datelor serviciului veterinar, în republică nu se înregistrează obiective animaliere nefavorabile la leptospiroză. La rândul său, sistemele imperfecte de înlăturare a bălăgarului, de întreținere a încăperilor animaliere, de asigurare sanitaro-igienică a lucrătorilor acestor obiective pot favoriza impurificarea mediului ambiant și crearea premiselor de îmbolnăvire profesională în cazul importului leptospirozei. Circulația leptospirelor în focarele antropurgice este menținută și de șobolani.

Transmiterea leptospirelor de la animale la om se poate realiza prin diferite cai: contact cu animalele bolnave sau purtătoare de leptospire (la îngrijirea, sacrificarea animalelor), pe cale hidrică cu apa contaminată, cu eliminările animalelor bolnave (urină), în timpul scăldatului, al pescuitului, al folosirii apei din bazinele de suprafață; pe cale alimentară – cu produsele contaminate de rozătoarele bolnave sau cu produsele animaliere contaminate.

Receptivitatea este generală pentru populație în toate grupurile de vârstă. După suportarea bolii, se formează o imunitate specifică de serotip, care nu protejează de la îmbolnăvirea cu alte serotipuri de leptospire. Se îmbolnăvesc

preponderent locuitorii localităților rurale. Dintre contingentele cu risc profesional sporit de infectare fac parte crescătorii de animale, lucrătorii abatoarelor și ai secțiilor de abataj a combinatelor de carne, lucrătorii din sectorul agrar. Cota cazurilor de îmbolnăvire a acestor contingente din incidența prin leptospiroză alcătuiește 60-70%, iar în unii ani – și mai mult.

Morbiditatea populației prin leptospiroză legată de molipsirea în focarele naturale are caracter sezonier manifest de vară-toamnă (iulie-septembrie), pe când în focarele antropice sezonabilitatea nu se manifesta. Procesul epidemic se manifestă în temei prin cazuri sporadice de boală. Excepție fac erupțiile epidemice hidrice, care se înregistrează în timpul verii – se îmbolnăvesc, de regulă, copiii și adolescenții, care s-au scăldat în apele de suprafață, contaminate cu eliminările animalelor bolnave sau purtătoare de leptospire. Deși mai rar, însă se mai pot înregistra 2 tipuri de erupții epidemice: agricol (se îmbolnăvesc lucrătorii, care sunt antrenați la cositul fânului, lucrări de ameliorare și de irigație) și a crescătorilor de animale (se înregistrează în mediul lucrătorilor antrenați la îngrijirea animalelor bolnave, sacrificarea și prelucrarea materiei prime de la aceste animale).

A fost stabilit că anumite serogrupuri de leptospire își mențin existența parazitând în organismele anumitor specii de animale. De această particularitate biologică a populației leptospirelor trebuie de ținut cont la efectuarea anchetei epidemiologice în focare și a măsurilor anti-epidemice. Astfel, pentru serogrupul *grippotyphosa* mai frecvent rezervorul în natură este șoarecele cenușiu de câmp; pentru *icterohaemorrhagiae* – șobolanul cenușiu, câinele; pentru *pomona* – porcinele, bovinele, câinele; pentru *canicula* – câinele, bovinele, porcinele; pentru *hebdomadis* – bovinele; șoarecii; pentru *tarassovi* – porcinele, șobolanii.

Leptospiroza la oameni este cauzată mai frecvent de următoarele serogrupuri de leptospire: *pomona*, *icterohaemorrhagiae*, *grippotyphosa* (până la 80%), mai rar *tarassovi*, *hebdomadis* (până la 10%). Celelalte serogrupuri se înregistrează în cazuri unice [5].

#### Tabloul clinic și diagnosticul maladii

Pentru leptospiroză este caracteristică o gamă largă a formelor clinice. Perioada de incubație a maladii durează aproximativ 7-14 zile, cu extreme care variază între 2 și 30 de zile. Majoritatea cazurilor de infectare umană sunt urmate de seroconversia asimptomatică sau se prezintă sub formă de maladii febrilă autolimitată nespecifică. Nu se cunoaște motivul din care 5-10% din cazuri se prezintă sub formă de maladii infecțioasă acută severă care solicită spitalizare. La acești pacienți, tabloul clinic depinde de grupul de organe afectat, cu o letalitate totală de aproximativ 40%. Formele clinice includ: maladia febrilă cu icter, splenomegalie și nefrită (maladia Weil); maladia febrilă acută cu mialgii severe, maladia febrilă cu hemoragii pulmonare sub formă de hemoptizie, sindromul icteric în asociere cu hemoragiile pulmonare, sindromul icteric cu hematurie, meningita hemoragică cu hemoragiile conjunctivale sau cu maladia febrilă cu aritmii cardiace, cu sau fără hemoragii.

Maladia se caracterizează printr-un debut brusc cu febră în asociere cu cefalee severă, temperatura corpului ajunge la valori de 39-40°C. Cefaleea severă, persistentă, de obicei frontală, mai rar retroorbitală, poate fi primul simptom. Sunt caracteristice durerile la nivelul membrelor inferioare, în special la nivelul gambelor, sub formă de mialgii. Alte semne nespecifice includ prostrația, anorexia, greața și vomă, uneori în asociere cu constipația sau cu diareea. Simptomele afectării sistemului nervos includ agitația, starea confuză, delirul, halucinațiile; în cazuri rare stări psihotice.

La unii pacienți se dezvoltă gastroenterita acută cu durere abdominală, diaree și vomă. Sufuziuni conjunctivale apar precoce, sunt bilaterale, mai proeminente la nivelul pleoapelor și sunt asociate cu hemoragii subconjunctivale uni- sau bilaterale. Totuși exsudatul inflamator lipsește și nu se ajunge la conjunctivită. Pe trunchi și mai rar pe membre apar erupții maculare, maculo-papuloase, eritematoase, de tipul purperei sau urticariei. Manifestările nespecifice ale leptospirozei reprezintă cauza frecventă a erorilor de diagnostic [4].

Sindroamele clinice asociate cu morbiditate înaltă și cu rată înaltă de letalitate:

*Sindromul hepatorenal sau maladia Weil.* Într-un număr mic de cazuri se dezvoltă un sindrom icteric sever în asociere cu insuficiența renală. Icterul se instalează la debutul maladii, între ziua a doua și săptămâna a doua. Ficatul este mărit în dimensiuni și sensibil la palpare. Icterul este cauzat de necroza hepatocitelor, colestază și absorbția bilirubinei din sufuziuni hemoragice tisulare. Este foarte caracteristică creșterea marcantă a bilirubinemiei, cu o creștere neînsemnată a transaminazelor. Rareori survine decesul datorită insuficienței hepatice. Afectarea renală reprezintă cea mai severă complicație și cea mai frecventă cauză de deces.

La un număr semnificativ de pacienți se dezvoltă insuficiența renală nonoligurică, cu un prognostic mai favorabil, în comparație cu forma oligurică. Manifestările renale variază de la modificări ale sedimentului urinar (piuria, hematuria, albuminuria, cilindri granulari) până la insuficiență renală severă. Alte simptome includ: anorexia și vomă; confuzia, halucinațiile, delirul, convulsiile. Sunt frecvente complicațiile pulmonare. În cazuri rare decesul poate să survină din cauza aritmiilor, a insuficienței cardiace, a hemoragiilor bilaterale în glandele suprarenale cu insuficiență acută a acestora, a hemoragiilor masive la nivelul tractului digestiv sau al celui respirator. Pentru cazurile ușoare de maladii este caracteristică însănătoșirea începând cu săptămâna a doua, caracterizată prin restabilirea diurezei și prin scăderea treptată a valorilor plasmatiche ale produselor azotate. Concomitent, are loc diminuarea febrei și ameliorarea stării generale. Icterul dispare în ultimul rând.

*Pneumonita hemoragică (sindromul hemoragic pulmonar sever).* Această formă de maladii se caracterizează prin debut brusc al febrei în asociere cu cefaleea, mialgiile generalizate și de tusea uscată la debut, și umedă, cu componentă hemoragică, – peste 2-3 zile. Examenul clinic pune în evidență semnele de intoxicație generală cu febră în limitele 39-40°C, tahicardie, tahipnee, hipertensiune, crepitații pulmonare fine bilaterale. Hemoptizia masivă reprezintă o complicație severă

care poate să ducă la asfixie și la deces. Pentru această formă de leptospiroză este caracteristică mortalitatea de 50-70% din cazuri, cu adresare tardivă la medic. Tabloul radiologic se caracterizează prin variabilitate largă și se prezintă sub formă de opacități izolate unice, opacități multiple confluențe sau arii largi de confluere. În caz de convalescență, modificările pulmonare dispar fără sechele.

În contextul dat, merită menționat un studiu clinic care a cuprins 58 de pacienți cu diagnosticul confirmat de infecție curentă. În urma studiului dat, s-a stabilit că există 2 forme clinice separate: forma hepatorenală și forma pulmonară. Totuși într-un număr mic de cazuri are loc suprapunerea acestora. În 12% din cazuri s-a stabilit afectarea SNC (rigiditatea vertebrală și dereglările senzoriale) fără evoluție spre meningită. La 40% dintre pacienți s-a dezvoltat hipotensiunea. La 50% dintre pacienți s-a dezvoltat insuficiența hepatică sau renală și la 45% dintre aceștia – sindromul hepatorenal. La 61% dintre pacienți examenul radiologic al plămânilor a depistat opacități bilaterale extinse. S-au însănătoșit în urma aplicării antibioticoterapiei și a tratamentului convențional 44 (75,8%) de pacienți, și au decedat 14 pacienți (24,2%). Prin urmare, se poate constata că aplicarea precoce a antibioticelor în tratamentul leptospirozei duce la scăderea considerabilă a complicațiilor severe. În 28 de cazuri tabloul radiologic a fost caracteristic pentru pneumonită, toate fiind caracterizate prin hemoragii pulmonare cu 12 cazuri de deces, respectiv rata mortalității de 42,9%. Pentru comparație, în grupul de 30 de pacienți cu sindrom hepatorenal, au decedat 2 (rata de mortalitate – 6,7%). Prin urmare, rata de mortalitate este foarte joasă la pacienții cu complicații renale, hepatice sau hepatorenale, comparativ cu cei cu complicații pulmonare, iar aplicarea precoce a antibioticelor în tratamentul leptospirozei duce la scăderea considerabilă a severității complicațiilor [6].

### Diagnosticul diferențial

- Grippa, la care cefaleea are o localizare determinată (în regiunea frontală), mialgia este difuză, lipsesc hepato- și splenomegalia, icterul și semnele de afectare a rinichilor, sunt prezente simptomele catarale, sindromul hemoragic este moderat și se manifestă în forme severe ale afecțiunii; durata febrei este de 2-3 până la 5 zile. VSH, de obicei, este în normă;

- Tifosul exantematic: mialgiile sunt mai slab pronunțate, din ziua a 5-a apar erupții rozeolo-peteșiale pe piele, cu localizare predilectă pe suprafețele de flexiune ale brațelor, piept, spate. Bolnavii, de obicei, se află în stare de agitație, euforie, se constată prevalarea simptomelor encefalice față de cele meningeale. Curba termică este de tip platou;

- Febra hemoragică cu sindromul renal: sunt caracteristice lombalgii și dureri abdominale, uneori extrem de acute, semnul Pasternakki este, de regulă, pozitiv, erupțiile peteșiale se localizează mai frecvent în regiunile humerală și axilară; în sedimentul urinar, pe lângă albumină, hematii proaspete și cilindri hialinici, se identifică cilindri ceroși, celule degenerate ale epiteliului renal; lipsesc icterul și semnul meningeal, în hemogramă la debutul maladiei – leucopenie cu VSH sporită;

- Febră tifoidă și paratifoidă A și B: debutul, de regulă, este lent, curba termică atinge cifre înalte de 39-40° la a 4-5-a zi de boală. Tegumentele sunt palide, bolnavii sunt apatici, erupțiile apar la a 8-10-a zi de boală, cu caracter rozeolic, ușor reliefate, distribuite pe abdomen și pe baza toracelui, sunt congestive; afectarea rinichilor este moderată, modificările hematologice se manifestă prin leucopenie, eozinopenie, limfocitoză, VSH este în normă;

- Febra Q: căile respiratorii sunt antrenate mai frecvent în procesul patologic; meningita se înregistrează foarte rar, lezarea ficatului și a rinichilor este moderată. VSH este în normă;

- Hepatitele virale acute: pentru hepatitele virale A și D este caracteristic debutul acut cu frisoane, febră; în hepatitele virale B, C, E debutul este treptat, fără frisoane, temperatura este subfebrilă ori normală. Este caracteristică perioada preicterică, cu o durată de până la o săptămână în hepatita virală A și până la o lună – în hepatita virală B cu sindromul gripal, dispeptic și astenic; în hepatitele virale A și E și cu sindromul dispeptic, astenic și artralgie; în hepatitele virale B, C și D. În perioada icterică febra se menține numai în hepatita virală D. Simptomele de afectare a rinichilor și a meningelor nu se atestă. Activitatea ALAT și ASAT crește considerabil, se modifică reacțiile de precipitare, scade indicele protrombinei, în sânge – leucopenie, VSH este redusă;

- Meningitele seroase de altă etiologie: se va lua în considerare anamneza epidemiologică, mialgiile proprii leptospirozei, apariția sindromului meningeal nu din prima zi a bolii, ci după 4-6 zile, semnele de lezări hepatică și renală, precum și ale sindromului hemoragic [7].

Particularitățile anatomopatologice, studiate pe baza materialului tisular obținut în urma investigației decedaților în formele severe de leptospiroză, se caracterizează prin focare multiple de imbibiție hemoragică la nivelul organelor parenchimatose, cât și la nivel de seroase, mucoase, piele. Ficatul este mărit în dimensiuni cu semne de hiperemie. Examenul histopatologic relevă un edem interstițial, modificări degenerative ale hepatocitelor, dar fără citoliză, infiltrația tracturilor portale cu elemente limfohistiocitare. În cazuri extrem de severe, pe acest fundal apar focare de necroză a hepatocitelor și imbibiția hemoragică severă. Pentru afectarea rinichilor este caracteristică combinarea semnelor leziunii tubulare acute cu semnele nefritei interstițiale. Nu este clar care dintre aceste modificări apar primar și care sunt secundare. Se consideră că severitatea și natura leziunilor depind direct de durata maladiei. Semnele morfologice ale maladiei variază de la degenerare acută a epiteliului tubular până la necroză tubulară acută. În cazuri de deces tardiv, este caracteristică apariția semnelor de nefrită interstițială severă [8]. Leziunile renale reprezintă acțiunea directă patogenă a toxinelor produse de agentul patogen, cât și consecințele indirecte ale dehidratării, ale hipovolemiei, ale ischemiei caracteristice maladiei date. Pentru componentele sistemului limfatic (ganglioni limfatici, splină) sunt caracteristice modificări hiperplastice, focare de imbibiție hemoragică, focare de necroză. Pentru miocard sunt caracteristice edemul interstițial, modificări degenerative și steatoza cardiomiocitelor, infiltrat inflamator

interstițial – miocardită interstițială, cât și focare de imbițiție hemoragică. Leziunile patologice la nivelul parenchimului pulmonar sunt variabile și depind de severitatea maladiei. Sunt caracteristice focare de infiltrație inflamatorie, edem și hemoragii de severitate diferită. În sistemul nervos central se depistează edem, hiperemie, focare de degenerare, imbițiție hemoragică, iar uneori și infiltrație inflamatorie limfohistiocitară a membranelor meningiene [9].

### Diagnosticul de laborator

Diagnosticul de laborator al leptospirozei este bacteriologic, serologic, boală experimentală și se face în funcție de stadiul în care se află boala.

În prima săptămână de boală se cercetează leptospirele în sânge și în lichidul cefalorahidian. În a doua săptămână de boală se cercetează leptospirele în urină și se pun în evidență anticorpii specifici. Teste de laborator nespecifice: VSH mult crescută, sediment urinar patologic, azotemie, modificări ale lichidului cefalorahidian („disociația clinico-lichidiană”) apar în ziua a 7-8-a de boală; creșterea nivelului fibrinogenului în sânge (600-1200 mg,%) și creșterea creatinfosfokinazei pun diagnosticul de leptospiroză în meningitele cu lichid clar sau în formele atipice de boală, încă din primele zile.

### Diagnosticul bacteriologic

Microscopie directă: întrucât concentrația leptospirelor în sânge sau LCR este în general scăzută, evidențierea microorganismelor prin examen microscopic direct este dificilă, dar este ușurată prin utilizarea preparatelor de sânge tratate cu oxalat de sodiu sau cu heparină și cu centrifugare la turații scăzute, în scopul îndepărtării elementelor celulare, iar apoi la o viteză crescută a turațiilor pentru concentrarea elementelor remanente. Examinarea la microscopul cu fond întunecat este utilă doar în cazul produselor patologice cu o încărcătură microbiană crescută (sânge, lichid peritoneal, suspensii hepatice de la animalele de laborator, urină). Studiarea preparatelor native permite evidențierea morfologiei specifice și a mobilității leptospirelor. Tehnicile cu anticorpi fluorescenți permit un diagnostic mai sensibil decât microscopia cu fond întunecat.

### Izolarea

Sângele recoltat se însămânțează pe medii de cultură suplimentate cu ser de iepure, lichide (mediul *Korthof*) sau semisolide (mediul *Fletcher*), sau suplimentate cu ser bovin și de iepure (mediul bovin *albumin Tween 80*). Se recomandă recoltarea zilnică a sângelui pentru hemoculturi în prima săptămână, cu utilizarea de 1-2 picături de sânge la 5 ml de mediu. Atunci când mediile de cultură nu sunt disponibile imediat după recoltarea sângelui, poate fi însămânțat sânge recoltat pe anticoagulant sau cheaguri de sânge triturate și apoi cultivate, sau LCR recoltat în timpul fazei acute a bolii. După prima săptămână de boală hemoculturile sunt doar rareori pozitive, în aceste situații leptospirele putând fi izolate din uroculturi, sau prin inoculare la animalele de laborator. În cazuri severe de boală, leptospirele pot fi izolate și din fragmente de țesut hepatic sau renal, triturate și suspendate în

ser fiziologic în diluții de 1/10 și 1/100. Majoritatea speciilor patogene au nevoie de 6-14 zile de incubație, iar uneori chiar de 3-4 luni pentru creștere. În scopul examinării creșterii culturilor microbiene, se efectuează un preparat lamă-lamelă care se examinează la microscopul cu fond întunecat. Leptospirele sunt recunoscute după motilitatea lor caracteristică, precum și după caracterele morfologice.

### Diagnosticul serologic

Anticorpii apar în perioada de stare a bolii cu un titru maxim la 3-4 săptămâni de la debut, dar răspunsul anticorpic este foarte variabil și este redus sau întârziat la persoanele tratate precoce cu antibiotice. Anticorpii pot persista câțiva ani la titre joase. Diagnosticul serologic uzual constă în evidențierea anticorpilor prin: reacția de fixare a complementului cu antigen Patock, comun tuturor leptospirelor (titrul minim pozitiv este considerat 1/16). Serurile pozitive sunt supuse reacției de aglutinare în vederea identificării serotipului leptospirei, reacția de aglutinare pe lamă (macroscopică) utilizează un singur set de antigene, fixate cu formalină; reacția de hemaglutinare indirectă, care utilizează eritrocite de berbec sau umane de grupa O; teste ELISA care detectează anticorpii antileptospiră umani sau animali.

Inocularea la animalele de laborator (hamsteri, cobai) a produsului patologic intraperitoneal, urmată de puncții cardiace, în scopul evidențierii microscopice a germenilor sau culturi din fragmente de țesut renal, dacă animalele sunt vii în momentul sângerării. Un diagnostic univoc de laborator al infecțiilor cu leptospire poate fi stabilit doar în urma izolării microorganismelor din sânge sau LCR, sau prin demonstrarea creșterii titrului anticorpilor în două sau mai multe probe de ser.

### Tratamentul

Antibioticoterapia este efektivă între ziua a 7-a și a 10-a de la infectare și e necesar să fie aplicată imediat după stabilirea diagnosticului definitiv sau la suspecție de leptospiroză. Medicamentul de elecție este benzil penicilina în doză de 5000000 unități pe zi, timp de 5 zile. Ca alternativă, în cazul pacienților alergici la grupul penicilinelor, poate fi considerată eritromicina în doză de 250 mg de 4 ori pe zi, timp de 5 zile. De asemenea, este recomandată doxiciclina, câte 100 mg de 2 ori pe zi, timp de 10 zile. Preparatele din grupul tetraciclinelor, deși sunt eficiente, sunt contraindicate pacienților cu insuficiență renală, copiilor și femeilor gravide. În literatura de specialitate nu sunt date obiective care ar releva rolul antibioticelor în reducerea letalității în leptospiroză. Aceasta probabil se datorează limitării majorității studiilor clinice (absență a cazurilor severe, număr mic de pacienți incluși în studiu). Un studiu clinic efectuat în Brazilia, a cuprins 253 de pacienți cu infecție tardivă (mai mult de 4 zile simptomatice) și a stabilit o rată de mortalitate mai înaltă în grupul de pacienți tratați cu penicilină (12%), în comparație cu placebo (6%). Important că în grupul de pacienți tratați cu penicilină, spre deosebire de cei tratați cu placebo, s-a observat scurtarea perioadei febrile, a disfuncției renale și a perioadei de spitalizare [8]. Deși există opinia că, fiind apli-

cat precoce, tratamentul antibacterian are un efect benefic, OMS relatează că majoritatea clinicienilor vor trata pacienții fără a ține cont de perioada maladiei. Se consideră că după apariția complicațiilor severe, cum ar fi insuficiența renală acută sau sindromul hemoragic pulmonar sever, tratamentul antibacterian nu mai are un efect benefic asupra prognosticului. În aceste condiții supraviețuirea pacientului depinde de terapia de suport adecvată. În urma unui șir de studii recente comparative, s-a stabilit că ceftriaxonul, doxiciclina și cefotaximul sunt eficiente în formele acute severe de maladie. Gamma-globulina antileptospirozoică va fi indicată în formele moderate și severe câte 10 ml intramuscular în decurs de 3 zile. Aplicarea combinată a antibioticelor și a gamma-globulinei se recomandă doar în cazurile severe.

Terapia patogenetică este orientată la combaterea intoxicației și a manifestărilor hemoragice, la susținerea activității rinichilor, a ficatului, a sistemului cardiovascular. În insuficiență renală acută, ședințele de hemodializă sau de dializă peritoneală prezintă cheia succesului terapeutic.

#### Profilaxia și controlul

Profilaxia leptospirozei este efectuată, în special, prin identificarea sursei de infecție și prin întreruperea căii de transmitere [2]. În diverse împrejurări epidemiologice, diferite specii de animale pot prezenta sursa primară a infecției. Analiza factorilor de risc arată o asociere semnificativă a leptospirozei cu vectorii posibili de tipul șobolanilor și pisicilor [9]. Rozătoarele trebuie de nimicuit sistematic, prin metode mecanice, fizice și chimice. Animalele domestice bolnave sau purtătoare de leptospire trebuie depistate, fiind examinate și tratate de către veterinar. Se prevede controlul riguros al posibilităților de infectare cu leptospire a animalelor la abatoare, la combinatele de carne, precum și expertiza cărnii. Este necesară protecția surselor acvatice (izvoare, fântâni, râuri, lacuri etc.), de infectare cu lichidele de scurgere de la

grajduri, unde se află animalele. Nu se admite scăldatul sau utilizarea în uz casnic a apei din iazurile, unde se adapă și se scaldă vitele. Deoarece leptospirele pot pătrunde în organismul uman prin mucoasele și prin pielea lezată, se recomandă ca persoanele care muncesc în localitățile mlăștinoase, să fie asigurate cu încălțăminte, mănuși de cauciuc și cu apă potabilă calitativă. De asemenea, în haine de protecție trebuie să fie îmbrăcate persoanele care prelucrează carnea la abatoare și la combinatele de carne și cele care prelucrează peștele congelat. Nu trebuie de ignorat, că *leptospiroza poate fi mult mai ușor prevenită decât tratată.*

#### Bibliografie

1. Meites E., Jay M. T., Deresinski S., Shieh Wun-Ju., Zaki S. R., Tompkins L. et al. Reemerging Leptospirosis. California, Emerg. Infect. Dis., 2004; 10: 406-412.
2. Faine S. Leptospira and leptospirosis. 1994 London: CRC Press.
3. Мусабаева И. К. Руководство по зоонозным и паразитарным заболеваниям. М.: Медицина, 1987.
4. Vijayachari P., Sugunan A. P., Shriram A. N. Leptospirosis: an emerging global public health problem. J. Biosci., 2008; 33: 557-569.
5. Соринсон С. Н. Неотложные состояния у инфекционных больных. М.: Медицина, 1990.
6. Singh S. S., Vijayachari P., Sinha A., Sugunan A. P., Rashid M. A. et al. Clinico-epidemiological study of hospitalized cases severe leptospirosis. Indian J. Med. Res., 1999; 109: 94-99.
7. Arean V. M. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis. Amer. J. Path., 1962; 40:393-40423.
8. Watt G., Padre L. P., Tuazon M. L. Placebo controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet, 1988; 1 (8583): 433-5.
9. Bovet P., Yersin C., Merien F., Davis C. E., Perolat P. Factors associated with clinical leptospirosis: a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean); Int. J. Epidemiol., 1999; 28: 583-590.

**Iurie Pîslaru, morfopatolog**  
*Șef secție Morfopatologie, Spitalul Raional Cahul*  
 Cahul, str. Ștefan cel Mare, 23  
 Tel.: 029934958, 079254981

**Recepționat 27.03.2009**



## Lexicon de controverse în limbajul medical

E. Mincu

Catedra Limba Română și Terminologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”  
(continuare, început vezi *Curierul medical*, nr. 2, pag. 63-64)

### A lexicon of Medical Language

This lexicon contains the explication of some special errors (expression, spelling, punctuation) often found in medical terminology. The purpose of the article is to promote the correct use of medical language.

**Key words:** medical language, controversial moments.

### Лексика в среде медицинских работников

Лексика содержит некоторые специфические ошибки (выражения, правописание, пунктуация), часто встречающиеся в медицинской среде. Статья способствует правильному применению медицинских терминов.

**Ключевые слова:** медицинская лексика, противоречивые моменты.

Utilizarea corectă a prepozițiilor în limbajul medical este un moment care se cere de discutat în detaliu.

1. **de, din, dintre** – sunt trei prepoziții care solicită o utilizare adecvată în limbajul medical.

Prepoziția **de** are o situație obligatorie mediană între numeralul mai mare de 19 și substantiv (20 + **de** + substantiv).

Greșit: *Studiul a inclus 63 pacienți.*

Corect: *Studiul a inclus 63 de pacienți.* Notă: În tabelele care relevă anumite date, uneori se permite excluderea prepoziției **de**.

Simbolul % solicită prepozițiile **din, dintre**.

a) % + **din** + substantiv inanimat:

Greșit: *În 30% de (dintre) cazuri s-a înregistrat cefaleea.*

Corect: *În 30% din cazuri s-a înregistrat cefaleea.*

b) % + **dintre** + substantiv animat:

Greșit: *10% din pacienți au acuzat vertij.*

Corect: *10% dintre pacienți au acuzat vertij.*

**Notă:** Prepoziția **dintre** este recomandată și în structurile de tipul: una **dintre** (și nu **din**) problemele fundamentale este...; unul **dintre** (și nu **din**) factorii *trigger* este...; o mare parte **dintre** (și nu **din**) pacienți etc.

2. În textele care vizează medicina frecvent se remarcă folosirea neadecvată a prepoziției **pentru**. Dicționarul indică următoarele:

- **pentru: 1.** (arată scopul) de. (*Plantă ~ sămânță.*) **2.** (arată scopul) ca, de, drept, spre. (~ *încercare; ~ exemplu.*) **3.** (arată scopul) contra, împotriva. (*Medicament ~ hepatită.*)
- 4.** (final) spre, (înv.) către. (*O spun ~ binele tău.*)

Greșit: *Copiii cu risc pentru dezvoltarea acestei stări sunt prematurii nou-născuți, cu o greutate mică.*

Corect: *Copiii cu risc de dezvoltare a acestei stări sunt prematurii nou-născuți, cu o greutate mică. / Copiii cu risc în dezvoltarea acestei stări sunt prematurii nou-născuți, cu o greutate mică.*

Greșit: *S-au elaborate teste pentru dezvoltarea psihointelectuală.*

Corect: *S-au elaborate teste de evaluare a gradului de dezvoltare psihointelectuală.*

Greșit: *Sunt înregistrate manifestări nespecifice care întârzie începutul tratamentului, cu un risc înalt pentru complicații.*

Corect: *Sunt înregistrate manifestări nespecifice care întârzie începutul tratamentului, cu un risc înalt în dezvoltarea de complicații.*

Greșit: *Manifestările sunt caracteristice pentru zonele endemice.*

Corect: *Manifestările sunt caracteristice zonelor endemice.*

3. **de** versus **cu**. Pacient **cu**.../ Bolnav **de**...:

Greșit: *Criteriile de spitalizare vizează toți pacienții de limfomul Hodgkin.*

Corect: *Criteriile de spitalizare vizează toți pacienții cu limfomul Hodgkin.*

Greșit: *În diagnosticarea limfodenopatiilor care se dezvoltă la bolnavii cu leucemie decisive sunt rezultatele examinării...*

Corect: *În diagnosticarea limfodenopatiilor care se dezvoltă la bolnavii de leucemie decisive sunt rezultatele examinării...*

4. Erori în utilizarea altor tipuri de prepoziții – **la / în**:

Greșit: *Vara insulina trebuie ținută la frigider.*

Corect: *Vara insulina trebuie ținută în frigider.*

În enunțul respectiv se recomandă utilizarea prepoziției **în**, care indică situarea în interiorul unui obiect și nu **la**, care indică, de regulă, direcția.

5. a) Omiterea incorectă a prepoziției și utilizarea neadecvată a genitivului.

Greșit: *Principiile și mijloacele de tratament sunt identice cu cele ale hipotiroidiei adultului.*



Corect: *Principiile și mijloacele de tratament sunt identice cu cele administrate în hipotiroidia la adult.*

Greșit: *Sunt afectați, de regulă, nou-născuții și copiii primelor ani de viață.*

Corect: *Sunt afectați, de regulă, nou-născuții și copiii din primii ani de viață.*

Explicația este de rutină: genitivul indică posesia; hipotiroidia nu aparține adultului și nici copiii nu aparțin primelor ani de viață.

b) Omiterea incorectă a dativului.

Greșit: *Dextranele cu masa moleculară mică sunt contraindicate la pacienții cu  $FG \leq 60$  ml/ min.*

Corect: *Dextranele cu masa moleculară mică sunt contraindicate pacienților cu  $FG \leq 60$  ml/ min.*

Notă: Verbele de tipul *a recomanda*, *a fi contraindicat*, *a dedica* etc. cer utilizarea cazului dativ (cui?): **a recomanda** (cui?) **pacientului**; **a dedica** (cui?) **persoanei dragi**; **a fi contraindicat** (cui?) **copiilor** etc.

6) Alte situații controversate de utilizare a prepozițiilor.

a) Verbele **a influența**, **a indica** nu presupun utilizarea prepoziției. Totuși utilizarea eronată a prepozițiilor (**la**, **asupra**) este destul de frecventă în unele texte de terminologie.

Greșit: *A fost demonstrată legătura polimorfismului G 972 al genei IRS-1 cu sensibilitatea redusă la insulină..., ceea ce indică la interacțiune între* variantele polimorfe ale genei..

Prima greșeală în text este utilizarea neadecvată a prepoziției **la**; a doua greșeală este una de vocabular: cuvântul interacțiune deja indică o acțiune reciprocă (dintre obiecte sau fenomene); influență mutuală și prepoziția **între** în enunțul respective este inutilă.

Corect: *A fost demonstrată legătura polimorfismului G 972 al genei IRS-1 cu sensibilitatea redusă la insulină..., ceea ce indică interacțiune* variantelor polimorfe ale genei..

Greșit: *Alimentația nerațională, tabagismul, sedentarismul influențează malefic asupra sănătății omului.*

Corect: *Alimentația nerațională, tabagismul, sedentarismul influențează malefic sănătatea omului.*

Dar este necesar de reșinut că substantivul **influență** solicită utilizarea prepoziției **asupra**.

Corect: *Alimentația nerațională, tabagismul, sedentarismul au o influență malefică asupra sănătății omului.*

b) Prepoziția **în** versus **în cadrul**... Clișeu lingvistic **în cadrul** (unde substantivul **cadru** are sensul figurat de „limite ale unei probleme, ale unui subiect, ale unei acțiuni etc.”) este o formulare întrebuițată abuziv în locul prepoziției **în**.

Nerecomandabil: *Investigațiile medicale se fac în cadrul policlinicii de sector.*

Recomandabil: *Investigațiile medicale se fac în policlinica de sector.*

Nerecomandabil: *În cadrul ședinței Consiliului Facultății s-au propus următoarele amendamente...*

Recomandabil: *În ședința Consiliului Facultății s-au propus următoarele amendamente...*

c) Prepoziția **pe** versus **asupra**.

Greșit: *N-au insistat suficient pe aspectele nevralgice.*

Corect: *N-au insistat suficient asupra aspectelor nevralgice.*

d) Prepoziția **între** versus **dintre**.

Greșit: *Nu s-a atestat o diferență veridică semnificativă între indicii înregistrați în cele două grupuri de pacienți.*

Corect: *Nu s-a atestat o diferență veridică semnificativă dintre indicii înregistrați în cele două grupuri de pacienți.*

e) Prepoziția **de la** versus **din**.

Greșit: *Nou-născuții de la mame cu hepatită virală, forma acută, sunt sub urmărire medicală.*

Corect: *Nou-născuții din mame cu hepatită virală, forma acută, sunt sub supraveghere.*

f) Prepoziția **la** versus **sub**.

Greși: *Numărul total de pacienți cu hepatită autoimună, care se află la supravegherea medicului de familie...*

Corect: *Numărul total de pacienți cu hepatită autoimună, care se află sub supravegherea medicului de familie..*

g) Utilizarea inutilă a prepoziției **de** între două verbe:

Greșit: *Hemoleucograma permite de a evalua caracterul tuberculozei.*

Corect: *Hemoleucograma permite a evalua caracterul tuberculozei.*

Greșit: *Examenul biochimic al sângelui permite de a monitoriza funcția ficatului.*

Corect: *Examenul biochimic al sângelui permite a monitoriza funcția ficatului.*

(va continua)

#### Bibliografie

- Rădulescu, I. Să vorbim și să scriem corect. Erori frecvente în limbajul cotidian. – București, Ed. Niculescu, 2007.
- Marcu, F. Marele Dicționar de Neologisme. – București: Editura Saeculum, 2000. – 960 p.

**Eugenia Mincu, dr.**, conferențiar universitar  
Șef catedră Limba Română și Terminologie Medicală  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, MD-2004, str. Ștefan cel Mare, 194  
Tel.: 205204

Recepționat 20.06.2009

## Dislipidemiile: ghid de practică medicală

Tipografia Centrală. Chișinău, 2004, 104 p.

Autor: **Victor Botnaru**, dr. h., profesor  
Șef catedră Medicină Internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

Această lucrare soluționează o problemă importantă, – aceea de a acoperi vidul existent în literatura de specialitate vizavi de dislipidemiile și rolul lor în patologia umană.

Importanța problemei menționate este relevată de datele recent publicate într-un studiu complex, efectuat în 52 de țări de pe glob, și care indică nouă factori de risc implicați cel mai frecvent în infarctul miocardic, iar un raport anormal între lipoproteinele cu masă moleculară înaltă (HDL) și, respectiv, cu masă moleculară joasă (LDL) și fumatul este un factor responsabil de două treimi din riscul total (BMJ 2004:320:527).

Multitudinea și complexitatea informației privind patologia tulburărilor metabolismului lipidic a sporit considerabil în ultimul timp, ceea ce cere o imensă muncă de selecție și de efectuare a unei analize, sinteze corecte, profesioniste. Prezenta lucrare este prețioasă prin aceea că reflectă punctul de vedere, concepția clinicianului profesionist în problema vizată, reieșind din propria-i experiență bogată în acest domeniu și din solida-i pregătire științifică.

Lucrarea include 4 capitole. Capitolul I *Generalități. Lipidele sangvine* – sunt expuse într-un mod accesibil datele generale despre structura principalelor clase de lipide și de lipoproteine (LP), caracteristica componentelor proteice ale LP-apoproteinelor și a funcțiilor pe care acestea le îndeplinesc, enzimele implicate în metabolismul lipidic, liganzii și receptorii pentru LP plasmatic. Acest capitol permite clinicianului, adeseori departe de problemele biochimiei clinice și practicile de laborator, să se inițieze versus viziunile moderne de tratare a problemei menționate, terminologia de bază folosită, necesară pentru o mai bună înțelegere și asimilare a materialului expus în capitolele următoare.

Capitolul II *Metabolismul lipoproteinelor*. Aici, într-o manieră laconică sunt descrise principalele sisteme de transport al lipidelor plasmatic și căile de metabolizare a LP. Sunt descriși detaliat factorii de risc lipidici și nonlipidici în cardiopatia ischemică și sunt aduse dovezi științific argumentate despre aterogenitatea unor clase și a unor subclase de LP. Se oferă date despre rolul disfuncțiilor endotelului vascular, al macrofagelor și al receptorilor „scavenger” în apariția leziunilor aterosclerotice, sunt descrise tipurile leziunilor aterosclerotice, mecanismele patobiologice implicate în apariția sindroamelor coronariene acute, fapt deosebit de important pentru clinicianul profesionist.

În capitolul III *Clasificarea și diagnosticul dislipidemiilor* sunt expuse informațiile privind clasificarea hiperlipoproteinelor (HiperLP), particularitățile clasificării Fredicson, bazate pe mobilitatea electroforetică și pe creșterea preponderentă a concentrației plasmatică a uneia sau a două clase de LP. Autorul, pe bună dreptate, consideră această clasificare costisitoare și laborioasă, iar una dintre cele mai accesibile și mai utile pentru practica clinică este clasificarea dislipidemiilor în funcție de nivelul colesterolului total ( $C_{total}$ ) și al trigliceridelor (TG) sangvine. Sunt caracterizate HiperLP primare și sunt descrise particularitățile clinice și paraclinice de laborator ale acestora, precum și dislipidemiile rar atestate, cauzate de factori genetici și care nu se includ în nicio clasificare. În continuare sunt enumerate consecutiv HiperLP secundare frecvent întâlnite, mecanismele lor de dezvoltare.

Progresul ocrotirii sănătății, ca sistem de realizare a succeselor în medicină și, prin urmare, a rentabilității investițiilor în

această sferă a cunoștințelor, este condiționat de posibilitățile diagnosticului precoce, preclinic al maladiilor. Sub acest aspect, cea mai importantă parte a informației diagnostice privind starea mediului intern al organismului aparține investigațiilor de laborator. Această problemă este reflectată în rubrica *Diagnosticul HiperLP*. Printre diversele probleme abordate de autor în această rubrică, de o mare valoare și de un real folos sunt datele privind importanța diagnostică a cercetării profilului lipidic, a indicilor lipidogramei –  $C_{total}$ , TG, HDL-C, LDL-C. Sunt aduse unitățile de măsură SI (mol/l) și coeficienții de transformare a unităților învechite care nu se mai folosesc în laboratoarele de diagnostic clinic ale IMSP din Republica Moldova de mai mult timp (din 1975), dar în literatura de specialitate exprimarea lipidogramei în unități învechite continuă să persiste.

Și, în final, ultimul capitol al lucrării este consacrat medicației dislipidemiilor, strategiilor terapeutice moderne aplicate; sunt descrise preparatele hipolipemice folosite, mecanismele lor de acțiune, indicațiile și contraindicațiile, efectele adverse posibile, se subliniază erorile cele mai des înregistrate în aplicarea tratamentului medicamentos. Important este faptul că autorul, la finele lucrării, oferă exemple de abordare practică a problemei dislipidemiilor, în acest aspect prezentând cu multă precizie detaliat mai multe cazuri clinice, ceea ce oferă acestui ghid o valoare și o aplicabilitate practică mai mare și care va contribui, evident, la fundamentarea cunoștințelor celor ce vor folosi acest ghid.

De menționat faptul, că cartea este scrisă de pe pozițiile medicinei prin dovezi, ceea ce o face deosebit de utilă pentru medicii practicieni. Această lucrare poate deveni o carte de căpătâi nu numai pentru clinicieni, cardiologi, interniști, dar și pentru medicii de laborator, a căror competență este decisivă în stabilirea diagnosticului și în alegerea tratamentului adecvat.

Recent a apărut termenul *compactizarea cunoștințelor*, ceea ce înseamnă concizia expunerii principiilor științifice ale disciplinelor medicale, în special ale biochimiei clinice care, în ultimul timp, a devenit o sferă de cunoștințe multidisciplinare, baza testării ipotezelor și a progresului medicinei. În acest aspect, autorul a reușit să evite detalizarea excesivă a materialului factologic, dar și să se îndepărteze de la descrierea multitudinii de detalii privind metabolismul lipidic și procesele legate de acesta.

Consider că în această lucrare a fost găsită soluția optimă privind expunerea unui material destul de complicat, foarte important din punct de vedere teoretic și practic. De aceea putem recomanda medicilor clinicieni, studenților și rezidenților în medicină, specialiștilor în medicina de laborator, cercetătorilor științifici, interesați de stadiul actual al cunoștințelor referitoare la rolul dislipidemiilor în patologia cardiovasculară, să se adreseze la această lucrare pentru lărgirea orizontului profesional, spre a fi cât mai utili nobilului scop căruia i s-au dedicat.

### Bibliografie

1. Caroline White. Study indicates nine risk factors explain most heart attacks. BMJ, 2004: 329: 527.

**Valentin Gudumac**, dr. h., profesor  
Catedra Diagnostic și Laborator clinic  
USMF „Nicolae Testemițanu”

## RECENZIE

### Mic dicționar de elemente terminologice. Ghid terminologic

Centrul Editorial-Poligrafic "Medicina". Chișinău, 2009, 104 p.

Autoare: **Eugenia Mincu**, dr., conferențiar universitar, șef catedră Limba Română și Terminologie Medicală

**Larisa Lupu**, dr., profesor universitar, șef catedră Limbi Moderne

USMF „Nicolae Testemițanu”

Prezenta lucrare a suscitât interesul nostru, al medicilor, deoarece pune în discuție probleme legate de terminologia medicală, pe larg utilizând exemple din practica medicală: cum se constituie termenii, care sunt criteriile de creare și de acceptare, de funcționalitate a lor, cum se constituie terminologia unui domeniu (aici a medicinei)? Autoarele fac o retrospectivă a etapelor de stabilire a terminologiei medicale științifice (de la scrierea textelor medicale, în limbile latină și greacă, până la standardizările realizate: *Basieiensia Nomina Anatomica* (1885), *Jenainsia Nomina Anatomica* (1935), *Parisiensia Nomina Anatomica* (1965), demonstrând că limba latină (investigată în lucrare prin afixoide) are rădăcini adânci în terminologia medicală, astfel încât prezența ei se consideră a fi un material obișnuit de comunicare.

Prezentul studiu este format din două componente: **Ghidul terminologic** care oferă o inițiere în procesul de formare a terminologiei; și **Micul dicționar de elemente terminologice** care presupune registrul de elemente terminologice de origine greco-latină, disponibil în terminologiei, inclusiv în terminologia medicală.

Aici s-a adus un exemplu pe care-l considerăm clasic, deoarece atenționează asupra unor probleme existente în terminologia medicală (prezența calcului, arhaizării, eponimiei etc., care face dificil procesul de însușire a terminologiei medicale) și anume modul în care terapeutul Lang. G. (1875-1948) introduce termenul *miocardiodistrofie*, denumind „dereglări patologice de ordin chimic ale structurii miocardului în condiții de tulburări ale procesului de alimentație”, prin asocierea neomorfemelor de origine greacă: *myos* „mușchi” + *kardia* „inimă” + *dys* „disfuncție” + *trophe* „alimentație”, care sunt numite în lingvistică afixoide. Termenul format în baza elementelor savante este concis, ușor de memorat, poate fi descifrat (în baza inventarului afixoidal medical), este concret, transparent, exact.

Impresionează diversitatea aspectelor de cercetare a inventarului afixoidal care implică mai multe discipline: lingvistică, terminologie, sociolingvistică, semasiologie etc. În lucrare s-a făcut o reevaluare a registrului afixoidal actual din punct de vedere al originii afixoidelor, al criteriului pozițional de clasificare a afixoidelor, al limbii din care este împrumutat etc. (1986 de afixoide, 1401 – afixoide-invariante, 585 – afixoide-variante).

S-au realizat cercetări, în special în terminologia medicală, dat fiind faptul că dnele profesază la USMF „Nicolae Testemițanu”; dna Larisa Lupu, dr., profesor universitar, șef catedră Limbi Moderne și dna Eugenia Mincu, dr., conferențiar universitar, șef catedră Limba Română și Terminologie Medicală, iar cursurile ținute la aceste catedre pentru medicii implică studierea, însușirea terminologiei medicale. Lucrarea este valoroasă pentru studenți, deoarece are o motivare fundamentală: afixoidele, elementele de origine greco-latine, formează nucleul terminologiei medicale, cunoașterea cărora este indispensabilă în procesul formării lor ca specialiști, căci *Invia est in medicina sine lingua Latina*.

Prin inventarierea afixoidelor existente în limba română, lucrarea este o inițiere destinată medicinistilor, un ghid în înțelegerea termenilor medicali, formați recent și neatestați în dicționare, și facilitează decodificarea termenilor medicali recent constituiți și utilizați în limbajul medical; iar explicarea etimologiei termenilor medicali este un stimul de explorare continuă a terminologiei medicale – toate acestea facilitează cultivarea dexterităților esențiale în formarea veritabililor specialiști la USMF „Nicolae Testemițanu” și accentuează actualitatea și valoarea instructiv-cognitivă a prezentei lucrări.

Autoarele explică un șir de termeni medicali (arătând originea, evoluția semantică în timp a termenului, diverse istorioare care au stat la baza formării termenilor și care au conservat veritabilul adevăr al medicinei: *diabetes*, *arteria carotis*, *sirenomielia*, *omphalocelus*, *pneumon* etc.

În concluzie menționăm, că prezentul studiu oferă repere în probleme de constituire a termenilor medicali și este o completare a cunoștințelor medicale specializate. Parafrazând o primă normă din *Jurământul lui Hippokrate*, afirmăm că autoarele au animat popularizarea terminologiei medicale „după puterile și după judecata sa”.

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

Șef catedră Anatomie Topografică și Chirurgie Operatorie  
USMF „Nicolae Testemițanu”

## Vasile Melnic ar fi împlinit 75 de ani

“De studiile și lucrările profesorului universitar Vasile Melnic se folosesc nu numai studenții, ci și toți acei care vor să înțeleagă unitatea lingvistică și culturală a românilor de pretutindeni.”

(Anatol CIOBANU,  
membru corespondent al Academiei de Științe,  
profesor universitar, USM)

Se spune că înțelepciunea poartă pleată albă, culoare în care se contopesc celelalte culori: verdele - filosofia unei vieți; roșu - sufletul unui destin; albastru - rațiunea, dar și inspirația spiritului de creație; galbenul - cumpătul meditativ; violetul - profunzimea contemplării și de înțelegere a sensului existențial. Însăși această perindare de culori ale curcubeului a format personalitatea profesorului Vasile Melnic, personalitate frumoasă ca și anotimpul în care s-a născut.

“Fiecare om e o întrebare pusă din nou spiritului Universului.” – un mare adevăr remarcat de Eminescu. Și tot aici sunt oportune afirmațiile regretatului poet Grigore Vieru: „Din ciornă pe curat ne rescrie moartea. Un nume curat – iată care este țărâna cea mai ușoară pe pieptul celui coborât în pământ”.

Vasile Melnic, profesor universitar, savant, autor al mai multor lucrări științifice meritorii, intervenții publicistice în presă, la radio și la televiziune, talentat pedagog, a știut cum să-și asigure acest nume curat și acest trist jubileu devine o tandră comemorare.

De unde vine Vasile Melnic, doctor în filologie, profesor universitar? Vasile Melnic s-a născut la 15 septembrie 1934. Fecior de țaran de prin părțile Sorociei, s-a alimentat din seva pământului, savurând rodnicia, înțelepciunea, cumsecădenia, cumințenia, sufletismul, demnitatea și întreaga filosofie a acestui neam. A absolvit școala de 7 ani în satul natal, Bolbocii-Vechi, cea medie – la Nădușita, raionul Drochia. Urmează apoi niște cursuri la Institutul învățătoresc din Bălți, iar în 1952 se înscrie la Universitatea de Stat din Moldova. După absolvirea universității, în 1957, activează la Filiala Moldovenească a Academiei de Științe a Uniunii Sovietice, la Institutul de Istorie, Limbă și Literatură, sectorul Lexicografie și Lexicologie, apoi în sectorul Dialectologie. Rezultatul trudei de mulți ani a acestui colectiv, în care activează profesorul Vasile Melnic, a fost publicarea monumentalei lucrări *Atlasul Lingvistic Moldovenească*, apreciată de numeroși specialiști de peste hotare.

Profesor universitar contribuie la cele două volume de *Texte dialectale* (1969 și 1971) care sunt o confirmare a unității limbii române. Prefațată de academicianul Nicolae Corlăteanu, în 1977 apare monografia *Elemente de morfologie dialectală*, în care sunt prezentate în ansamblu particularitățile morfologice ale numelui și ale verbului din graiurile moldovenești, în corelație cu variantele respective din limba literară. Este coautor al *Materialului dialectal* (cuvinte, sensuri, forme) în 5 volume (1976).



Din dragostea nemărginită pentru slova scrisă, pentru contribuția scriitorilor clasici și contemporani la dezvoltarea limbii române, Vasile Melnic alcătuiește (în colaborare) volumul *Comoara* (2 ediții, 1985, 1989) – o antologie de texte și de comentarii adresate tuturor iubitorilor de slovă scriitoricească română (Nicolae Corlăteanu).

Din 1986 este șeful catedrei Limba Latină și Terminologie Medicală, Universitatea de stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Moldova. De aici și preocupările profesorului universitar Vasile Melnic – formarea terminologiei medicale, a celei histologice în special, neuitând nici de cantoterapia lui Nicolae Sulac (N. Corlăteanu): *Cu privire la terminologia medicală în limba română* – 1995; *Terminologia histologică în limba latină*; *Terminologia clinică în limba latină* – 2003 etc. Latina – limbă a științei și civilizației mondiale este laitmotivul lucrării *Aspecte umanistice ale limbii latine* – 2000.

În 2003 este coordonatorul manualului *Limba Română. Profil medical (cu suport gramatical și de cultivare a limbii române)*. Autori: E. Mincu, A. Chiriac, elaborat pentru facilitarea studierii limbii române și terminologiei medicale de către medicii de la USMF “Nicolae Testemițanu”.

*Mândria și speranța noastră* (1999) este o carte a vieții în care contemplezi profunzimea Personalității romane și române a domnului Vasile Melnic, Om îndrăgostit de Țară, de Neam, de Limbă, de Cultură, de Omenie: “Eu niciodată, nici chiar în cele mai complicate împrejurări ale vieții nu m-am vândut pe cei 30 de arginți.” – spusele sunt o mărturie a verticalității conștiinței naționale, o confesiune a profesorului Vasile Melnic într-un interviu oferit “Glasului Națiunii” (septembrie, 1994).

*Feci, quod potui, faciunt meliora potentes!* (Am făcut ce am putut, cine poate – să facă mai bine!). Ceea ce a putut să facă Vasile Melnic este să se dăruiască oamenilor, așa cum ploaia se dăruiește rodului, iar rodul se dăruiește vieții.

Înțelepciune umană este o bogăție dată de unul Dumnezeu. Profesorul Vasile Melnic a fost un om bogat. Dumnezeu să-l odihnească!

**Larisa Lupu, dr., profesor universitar**  
Șef catedră Limbi Moderne  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Eugenia Mincu, dr., conferențiar universitar**  
Șef catedră Limba Română și Terminologie Medicală  
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. Foia 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.

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

**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.

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

**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.

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