

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

- Vladimir Hotineanu** Ministru al Sănătății
Dr. h., profesor
- Ion Ababii** Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. h., profesor, academician, AȘM
- Gheorghe Ghidirim** Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova
Dr. h., profesor, academician, AȘM
- Anatol Calistru** Secretar responsabil, dr., conferențiar

Editorial Council

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

Editorial Staff

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



Revista Curierul medical

Este o revistă științifico-practică acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare (certificat de înregistrare de Stat nr. 1020394 din 12.03.1993), destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, asociat al revistei devine Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii la monografiile, manuale, compendii.

Журнал Медицинский курьер

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

The Journal Medical Courier

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration N 1020394 from 12.03.1993), practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae 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



ISSN 1875-0666

Continuation of the Journal
Ocotirea Sanatatii (ISSN 0130-1535)

CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ • CONTENTS

MATERIALELE CONFERINȚEI NAȚIONALE ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ ÎN DOMENIUL OTORINOLARINGOLOGIEI PEDIATRICE

| | |
|---|----|
| I. Ababii..... | 3 |
| Mesaj de salut | |
| Programul de activitate al conferinței..... | 3 |
| I. Ababii, S. Diacova, A. Chiaburu, S. Parii, D. Chirtoca | 5 |
| Surditate mixtă la copiii cu otită medie exsudativă Mixed Hearing Loss in Children with Otitis Media with Effusion | |
| M. Maniuc, D. Chirtoca, P. Ababii, V. Gavriluța..... | 7 |
| Rolul rinometriei acustice în evaluarea postoperatorie a copiilor cu rinosinuzite recidivante și cronice Acoustic Rhinometry to Evaluate Endoscopic Sinus Surgery Results in Children | |
| M. Maniuc, L. Șaptefrați, P. Ababii, D. Chirtoca | 11 |
| Rinosinuzitele recidivante și cronice la copii: aspecte imunohistochimice Recurrent and Chronic Rhinosinusitis: Immunohistochemical Aspects | |
| L. Danilov, I. Ababii, M. Maniuc, V. Nacu, V. Gavriluța, V. Țurcan | 15 |
| Tratamentul etiopatogenetic al amigdalitei cronice la copii Etiopathogenic Treatment of Chronic Tonsillitis in Children | |
| S. Șciuca, M. Maniuc, A. Cotoman, O. Turcu | 18 |
| Funcția respiratorie la copiii cu fibroză chistică, asociată cu astmul bronșic și cu afecțiuni otorinolaringologice Respiratory Function in Children with Cystic Fibrosis Associated with Bronchial Asthma and Otorhinolaryngological Diseases | |
| S. Șciuca, L. Neamțu | 21 |
| Evaluarea factorilor atopici la copiii cu wheezing recurent în infecția micoplasmică Evaluation of Atopic Factors in Mycoplasma Infection in Children with Recurrent Wheezing | |
| S. Diacova | 24 |
| Particularitățile patogenetice în otitele medii la copii în primii 3 ani de viață Some Pathogenic Features of the Otitis Media in Infants of the First 3 Years of Life | |
| S. Diacova | 26 |
| Evoluția otitei medii exsudative în funcție de tratament Evolution of Otitis Media with Effusion in Function of Treatment | |
| A. Chiaburu, D. Chirtoca, S. Diacova, S. Parii, V. Căpățici..... | 29 |
| Surditatea la copii Hearing Loss in Children | |
| V. Gavriluța, L. Danilov, D. Chirtoca, V. Manic, C. Cujba, V. Kalinovschi | 31 |
| Factorii de risc în maxiloetmoidita recidivantă la copiii de vârstă precoce Risk Factors of Recurrent Inflammation of Maxillary and Ethmoid Sinuses in Early Childhood | |
| S. Vetrician, A. Antohi, A. Bajureanu, E. Cernolev, B. Chirtoca, C. Andreev | 33 |
| Aspectele clinice, morfopatologice și microbiologice ale „maladiei urechii operate” Clinical, Morphopathological and Microbiological Aspects of “Operated Ear Disease” | |
| R. Selevestru | 36 |
| Fenotipul astmului bronșic la copii de vârstă școlară The Phenotype of Bronchial Asthma in Schoolchildren | |

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

| | |
|---|----|
| A. Iacobescu, L. Unița, I. Pușcaș, S. Magheru, G. Mutiu..... | 40 |
| The Effect of Hypotensive Drugs on Carbonic Anhydrase I Activity. <i>In vitro</i> Studies Efectul hipotensivelor asupra activității anhidrazei carbonice I. Studii <i>in vitro</i> | |
| Chikh Ahmad Mahmoud | 43 |
| Клинико-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких Clinico-Functional Changes in the Cardio-Vascular System in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease | |
| C. Croitoru | 47 |
| Caracteristici comparative ale frecvenței tremorului fiziologic la elevii ce utilizează computerul Comparative Characteristics of Physiological Tremor Modifications in Pupils who Use the Computer | |
| Л. А. Гаврилюк, А. И. Вартичан, Н. Е. Ботнарюк, Л. Т. Лысый, Н. М. Годорожа | 49 |
| Состояние ферментной системы глутатионредуктаза – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа в крови больных с опухолями молочной железы State of the Enzymic System Glutathione Reductase – Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in the Patients' Blood with Mammary Tumors | |
| L. David | 52 |
| Eficiența heptralului în tratamentul steatohepatitei nonalcoolice Efficacy of Heptral in the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis | |
| A. Vișnevschi | 57 |
| Difetur-ul atenuează leziunile hepatice induse de șocul hemoragic Difetur Attenuates Liver Injury Induced by Hemorrhagic Shock | |
| A. И. Вартичан | 60 |
| Содержание кальция, хлорид-ионов и тиоцианата в сыворотке крови и слюне больных с опухолями молочной железы Calcium, Chloride-Ions and Thiocyanate Concentrations in the Blood Serum and Saliva in Breast Cancer Patients | |
| L. Cazacu, A. Bour, G. Lisnic, N. Bour | 62 |
| Metoda sclerozării endoscopice paravazale a varicelor esofagiene cu Aethoxysklerol Esophagian Varices in Paravasal Endoscopic Sclerosation with Aethoxysklerol | |
| T. Dumitraș, S. Matcovschi, V. Vataman, G. Dumitraș | 66 |
| Pneumoniile comunitare cu evoluție nefavorabilă: aspecte clinico-morfologice Community-Acquired Pneumonia with Fatal Outcome: Clinical and Morphological Aspects | |
| A. Ботезату, А. Коцюруба, Е. Маракуца | 71 |
| Хирургическое лечение бедренных грыж Surgical Treatment of Femoral Hernias | |

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

| | |
|---|----|
| A. V. Цигикало | 75 |
| Ранние стадии развития внепеченочных желчных протоков Early Stages of the Development of the Extrahepatic Bile Ducts | |
| D. Uncuța | 77 |
| Vigilența stomatologului în raport cu manifestările orale ale infecției HIV Stomatologist's Vigilance and HIV Infection with Oral Manifestations | |
| GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ • GUIDE FOR AUTHORS..... | 80 |

Conferința Națională științifico-practică în domeniul Otorinolarinologiei Pediatriche

Mesaj de salut

Afecțiunile nasului, gâtului și ale urechii prezintă, la ora actuală, una dintre cele mai răspândite patologii ale copilului, cu implicații clinice și sociale importante. În această ordine de idei conferința dată, care se desfășoară sub genericul "Actualități și perspective în otorinolarinologia pediatrică", vine să pună în discuție diverse subiecte de diagnostic și terapeutică ale maladiilor nominalizate.

Programul conferinței cuprinde probleme actuale privitor la strategia contemporană de diagnostic și principiile moderne de tratament.

În ultimele decenii se dezvoltă vertiginos o nouă ramură a chirurgiei endonazale - chirurgia funcțională endoscopică a sinusurilor paranazale. Acest gen de chirurgie provine din confluența chirurgiei endonazale și a endoscopiei nazale și sinuzale, și este fundamentat pe descoperirea noilor mecanisme patogenice ale sinuzitelor paranazale. Materiale cu referință la această importantă temă se încadrează larg în agenda de lucru a conferinței.

Un rol aparte în problema complexă și deocamdată elucidată incomplet, a afecțiunilor otorinolarinologice revine patologiei inelului limfatic faringian. Fiind organul primordial al intersecției căilor aeriene și digestive, faringele răspunde prin reacție inflamatorie acută și cronică la diverse agresiuni provenite din mediul ambiant. Această direcție nu este trecută cu vederea de către organizatorii conferinței.

Atenției participanților se impune prezentarea unei serii de lucrări consacrate patologiei auriculare a copilului, fie prin studiile de anvergură din domeniul afecțiunilor recidivante ale urechii medii, fie pe marginea chirurgiei otomicroscopice. Suplinită fiind această temă de lucrări destinate unei extrem de importante ramuri ale otorinolarinologiei - audiologiei, programul de lucru se completează cu importante studii privind diverse aspecte ale patologiei auditive.

Un plus de valoare capătă această întrunire științifică prin includerea în programul conferinței a investigațiilor științifice efectuate în clinica de pneumologie pediatrică, patologia bronho-pulmonară prezentând un interes aparte pentru medicii otorinolarinologi.

Eventuale discuții, axate pe cele mai actuale probleme ale otorinolarinologiei pediatriche, cu certitudine vor deschide noi perspective, vor servi un imbold pentru declanșarea noilor studii științifice, vor contribui la sporirea competenței profesionale și la ameliorarea calității serviciilor medicale prestate în sfera respectivă.

Dorim tuturor participanților la lucrările Conferinței succese în realizarea programului de activitate.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Președinte al Asociației Republicane științifico-practice
a medicilor otorinolarinologi din Republica Moldova

Programul de activitate al conferinței Actualități și perspective în otorinolarinologia pediatrică

Vineri, 30 octombrie 2009

Sala de Conferințe a USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165

09.00-09.30 Inaugurarea conferinței

Mesaj de salut

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

09.30-11.15 Ședința I

Moderatori: **Ion Ababii**, dr. h., profesor, academician

Mihail Maniuc, dr. h., profesor

Alexandru Sandul, dr. h., profesor

09.30-11.15 Ședința I

1. M. Maniuc, P. Ababii, N. Sclifos, V. Parfeni, L. Pojoga, S. Merioara. Aspecte contemporane de diagnostic și tratament ale sinuzitelor recidivante și cronice la copii.
2. P. Ababii, M. Maniuc, L. Șaptefrați. Rinosinuzitele recidivante și cronice la copii: aspecte imunohistochimice.
3. D. Chirtoca, M. Maniuc, P. Ababii, V. Gavriluța. Rolul rinomanometriei acustice în evaluarea postoperatorie a copiilor cu rinosinuzite recidivante și cronice.
4. V. Gavriluța, L. Danilov, D. Chirtoca, V. Manic, C. Cujba, V. Kalinovschi. Factorii de risc în maxiloetmoidita recidivantă la copiii de vârstă precoce.
5. Presentare companie farmaceutică.

11.15-11.30 Pauză

11.30-13.00 Ședința a II-a

Moderatori: **Vladimir Popa**, dr. h., profesor
Anghelina Chiaburu, doctor în medicină
Svetlana Diacova, doctor în medicină, conferențiar
Sergiu Vetrician, doctor în medicină, conferențiar

1. A. Chiaburu. Surditatea la copii.
2. S. Diacova. Particularitățile patogenice ale otitelor medii la copiii primilor 3 ani de viață.
3. L. Andrieș. Clasificarea deficienței imune și principiile tratamentului imunomodulator la copiii cu afecțiuni ale organelor ORL.
4. S. Vetrician, A. Antohi, A. Bajureanu, E. Cernolev, B. Chirtoca, C. Andreev. Aspectele clinice, morfopatologice și microbiologice ale „maladiei urechii operate”.
5. Presentare companie farmaceutică.

13.00-14.00 Masa de prânz

14.00-15.30 Ședința a III-a

Moderatori: **Vasile Cabac**, doctor în medicină, conferențiar
Lucian Danilov, doctor în medicină, conferențiar
Svetlana Șciuca, dr. h., profesor

1. L. Danilov, I. Ababii, M. Maniuc. Amigdalita cronică la copii.
2. N. Mătrăgună, S. Cojocari, O. Repin, L. Bichir. Infecția cronică a sistemului limfatic faringian și endocardita infecțioasă.
3. S. Șciuca. Rinita alergică și astmul bronșic.
4. R. Selevestru. Fenotipul astmului bronșic la copii de vârstă preșcolară.
5. O. Turca, S. Șciuca, M. Maniuc, A. Cotonu. Fibroza chistică asociată cu astm bronșic și afecțiuni ORL.
6. Presentare companie farmaceutică.

15.30 Închiderea Conferinței

Sponsorii principali

1. GlaxoSmithKline
2. Bosnalijek

Surditate mixtă la copiii cu otită medie exsudativă

I. Ababii, S. Diacova, A. Chiaburu, S. Parii, D. Chirtoca

Catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Mixed Hearing Loss in Children with Otitis Media and Effusion

Mixed hearing loss developed in 5% of the cases in a study of 36 children who suffered from otitis media with effusion. The work up included detailed anamnesis, otoscopy, pneumatic otoscopy, otomicroscopy, tympanometry, registration of the acoustic reflex, conventional audiometry and surgical findings. The effectiveness of treatment depends on the duration of the disease and the patient's medical and personal background.

Key words: otitis media with effusion, sensorineural hearing loss, mixed hearing loss.

Смешанная тугоухость у детей с экссудативными отитами

Представлены результаты обследования 36 детей с экссудативными отитами, у которых при аудиологическом обследовании была обнаружена смешанная форма тугоухости. Исследование включает детальный анамнез, отоскопию, пневмоотоскопию, тимпанометрию, определение акустического рефлекса, тональную и поведенческую аудиометрию, функциональные результаты в динамике. Смешанная форма тугоухости была обнаружена у 5% детей с экссудативными отитами, находящихся под наблюдением авторов. Результаты лечения зависят от длительности заболевания и наличия сопутствующей патологии у пациента.

Ключевые слова: экссудативный отит, сенсороневральная тугоухость, смешанная тугоухость.

Actualitatea problemei

Problema surdității la copil rămâne până în prezent una din cele mai actuale în aspect medico-social. Auzul la copilul de vârstă precoce are o mare importanță pentru dezvoltarea psiho-emoțională a acestuia. Chiar și hipoacuzia ușoară poate influența negativ asupra formării vorbirii și a intelectului copilului. Cauza cea mai frecventă a hipoacuziei la copiii sub 3 ani este otita medie exsudativă (OME) [1, 2, 3].

OME constituie una din cele mai răspândite afecțiuni ale copilăriei, care duce la scăderea stabilă a auzului, la apariția otitelor medii cronice supurate, la formarea colesteatomului și a complicațiilor intracraniene. Majoritatea copiilor (până la 90%) suferă de otită medie acută (OMA) o dată în viață, 74% dintre copii - de 3 și mai multe ori. Datorită particularităților anatomofiziologice ale organelor ORL și ale întregului organism al copilului (fond alergic, scăderea imunității ș.a.), ca rezultat al otitelor medii acute se poate dezvolta o hipoacuzie progresivă, care spre timp devine stabilă și ireversibilă [4, 5].

În toate cazurile surditatea la pacienți cu otită medie exsudativă are un caracter de transmisie, rar se adaugă componenta sensoroneurală [6].

Scopul lucrării este analiza cazurilor de surditate mixtă la copiii cu otită medie exsudativă care au fost sub supravegherea noastră.

Material și metode

Dintre 780 copii cu OME, care s-au aflat sub supravegherea noastră, la 36 de pacienți (5%) s-a depistat surditate de tip mixt. Procesul a fost bilateral în 28 cazuri. Deci la 64 de urechi a fost diagnosticată OME cu surditate de tip mixt.

Predominau copiii de vârstă precoce (sub 3 ani) – 18 copii, copii de vârstă preșcolară (4-6 ani) – 11, 7 pacienți - între 7 și 14 ani. Majoritatea copiilor -21 (58%) au fost băieți.

Pacienții au fost examinați corespunzător «Schemei examinării otologice a copilului», elaborate de noi, care a inclus datele anamnezei, otoscopiei optice, otoscopiei pneumatice, otomicroscopiei, timpanometriei și ale înregistrării reflexului stapedian, audiometriei, rezultatele investigațiilor intraoperatorii, rezultatele funcționale după tratamentul conservator și după tratamentul chirurgical.

Examenul audiologic. Pentru evaluarea stării urechii medii s-a folosit impendansmetrul «Siemens SD30» cu tonul de frecvență fixă 220 Hz. Timpanograma, forma grafică a modificării complianței în dependență de variația aerului în CAE, se înregistra în mod automat și apărea pe ecran. Pentru examinarea curbelor a fost folosită clasificarea propusă de J. Jerger (1970). După înregistrarea timpanogramei a fost efectuată înregistrarea reflexului mușchiului stapedian. Pentru declanșarea reflexului stapedian s-a folosit stimularea cu sunet cu frecvențe de 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz și 4000 Hz, intensitatea stimulului sonor fiind cuprinsă între 50-100 dB SPL.

Pragurile de auz au fost determinate pe conductibilitatea aeriană și conductibilitatea osoasă separat la fiecare ureche. Investigația a avut loc în camera izolată insonor cu zgomotul de fond nu mai mare de 30 dB. Pentru investigație a fost utilizat audiometrul „Siemens SD50”. Au fost înregistrate reacții auditive (verbale sau reflectorii) ca răspuns la stimul sonor de 250 - 8000 Hz cu diapazonul intensității de la 10 dB până la pragul auditiv.

Rezultate și discuții

Anamneza. În majoritatea cazurilor (25 copii) OME a fost diagnosticată în timpul examenului profilactic la copiii cu dereglări de vorbire și schimbări în statutul neurologic. Acuze caracteristice (scăderea auzului, înfundarea urechii, senzație de lichid în ureche) au prezentat numai 17 pacienți, toți au fost în vârstă mai mare de 5 ani. În 19 cazuri plângerile caracteristice pentru OME din partea părinților cu copiii mici lipseau. La toți pacienții

au fost notate diferite schimbări în sfera psihoneurologică (iritabilitate, comportament inadecvat etc.).

Durata bolii a fost posibilă de precizat la 19 pacienți. Deci în 8 cazuri schimbările auzului s-au dezvoltat relativ treptat, în decurs de până la 3 luni, 3 copii dintre ei s-au adresat la noi în timp de o lună, după ce părinții au observat hipoacuzie; în 11 cazuri pacienții au fost luați la evidență mai târziu (de la 4 luni până la 2 ani după instalarea hipoacuziei). În 17 cazuri, din cauza vârstei mici a copilului, părinții nu și-au dat seamă că dezvoltarea copilului suferă din cauza scăderii de auz.

Conform anamnezei, 8 copii examinați au suportat adenotomie și amigdalectomie, 16 - au suferit de otite acute, inclusiv în jumătate din cazuri s-au înregistrat otite repetate, 7 copii au fost tratați de otită medie acută recidivantă.

Examenul ORL. Patologia nazofaringelui a fost depistată la majoritatea dintre pacienți. La 26 copii a fost stabilită hipertrofia vegetațiilor adenoide de gradele II - III, iar la jumătate din aceștia au fost prezente semnele de inflamație cronică. La 13 copii s-a diagnosticat hipertrofia amigdalelor palatine și amigdalită cronică. La 16 copii, concomitent, s-a determinat afectarea sinusurilor paranazale.

Otoscopia optică, pneumatică, otomicroscopia. Prin otoscopie optică au fost urmărite schimbările otoscopice generale. Otoscopia pneumatică la copiii mici cu comportament inadecvat nu a fost posibilă: modificările presiunii aeriene în conductul auditiv extern pe parcursul examinării uneori au provocat neliniștea copilului și scăderea vizualizării membranei timpanice. Schimbările otoscopice caracteristice au fost evidențiate preponderent în timpul otomicroscopiei.

În toate cazurile au fost prezente semnele otoscopice caracteristice OME: modificările transparenței - în 73% din cazuri, retractiona membranei timpanice - în 63%, dilatarea vaselor sangvine ale membranei timpanice - în 96%, nivel de lichid sau așa-numite bule "aer - lichid" - în 15,9%, micșorarea sau lipsa mobilității membranei timpanice - în 100% din cazuri.

Examenul auditiv. Timpanograma tip B a fost înregistrată în 86% din cazuri, în alte 14% - tip C cu indici scăzuți ale complianței.

Audiometria tonală la copiii de 3 ani și mai mari și reflectorie (comportamentală), la copiii mai mici, a demonstrat scăderea auzului până la 50 dB la frecvențele 500 - 2000 Hz și până la 65-70 dB la frecvențele 4000 - 8000 Hz. Forma curbei audiometrice a confirmat prezența componentei sensoroneurale.

La copii sub 3 ani schimbările funcționale ale urechii au fost simetrice în 78% din cazuri. Cu vârsta frecvența simetriei scade până la 27% - la copiii de 10 - 14 ani.

Diagnosticul. La toți pacienții a fost stabilit diagnosticul de otită medie exsudativă. Proces bilateral, relativ simetric, s-a depistat în 27 din cazuri. Forma cronică a OME a fost constatată la 26 de copii.

Tratamentul. La majoritatea pacienților (34 copii) a fost efectuat un complex contemporan de măsuri terapeutice și chirurgicale performante. Tratamentul conservator a inclus: antibiotice, corticosteroizi, antihistaminice și proceduri

locale pentru recuperarea funcției trompei auditive (terapie inhalatoare cu aerosoli cu antibiotice, corticosteroizi, vasoconstrictoare etc).

Tratamentul chirurgical - timpanostomia, s-a realizat conform metodei elaborate de noi, sub controlul microscopic, cu anestezie generală. Metoda propusă constă în aspirația minuțioasă a exsudatului, după ce se instilează soluții de antibiotice și steroizi, se fixează tuba timpanostomică, care rămâne în cavitatea timpanică 6 - 14 luni.

Părinții ai 2 copii, după precizarea diagnosticului din diferite motive, au refuzat tratamentul propus.

Rezultatele tratamentului. Otoscopia optică și examinarea auzului au fost efectuate în dinamică la intervale de o săptămână, o lună, 3 luni, 6 luni, 1 an, 2 ani și 3 ani după tratament. La toți copiii cu membrana timpanică intactă examinarea a inclus impedansmetria.

Examenul funcțional pe parcursul tratamentului și după finisarea lui, a constatat însănătoșirea urechii medii în toate cazurile, îmbunătățirea auzului datorită dispariției componentei de transmisie. Componenta sensoroneurală s-a păstrat la 26 copii. Analizând anamneza acestor copii, menționăm că la ei, concomitent, s-a diagnosticat patologia sistemului nervos central de etiologie diferită (traumatisme, intoxicații, infecții etc.). Nu se exclude că surditatea sensoroneurală s-a dezvoltat la ei până la otită, pe fundalul patologiei perinatale a sistemului nervos central. Otita medie, posibil, a evidențiat, a agravat surditatea, adăugând componenta transmisivă, fapt ce a determinat adresarea pacienților la otorinolaringolog și audiolog. Deci surditatea sensoroneurală la acești copii nu a fost determinată de patologia urechii medii, de aceea și tratamentul otitei medii a constat îndreptat numai în înlăturarea componentei de transmisie și nu a influențat la componenta sensoroneurală. Nu se exclude și adresarea tardivă la otorinolaringolog ca o cauză a cronicizării componentei sensoroneurale al surdității la acești pacienți. Copiii cu surditate sensoroneurală pronunțată au fost supuși protezării auditive după ce au urmat tratamentul pentru OME.

La 13 dintre copii a fost confirmată însănătoșirea completă cu normalizarea auzului. Analiza acestor cazuri a arătat că vârsta copiilor a fost mai mare de 5 ani, toți au făcut otită medie pentru prima sau a doua oară. Copiii și părinții lor au notat momentul începutului hipoacuziei, s-au adresat la noi pe parcursul maximum a 4 luni după instalarea hipoacuziei. Numai un copil s-a adresat peste 2 ani după instalarea hipoacuziei, dar scăderea de auz în acest caz a avut un caracter undulat. În general, componenta sensoroneurală la acești bolnavi a fost relativ nepronunțată. Ei au urmat tratament complex deplin.

La 2 copii, care nu au urmat tratamentul respectiv, investigațiile funcționale în dinamică au fost posibile numai peste 2 - 5 ani după diagnosticarea patologiei. La ambii s-a constatat progresarea patologiei urechii medii - la unul din ei s-au înregistrat poșete de retractie (otită medie adezivă), la al doilea copil otita medie a devenit cronică purulentă. Scăderea de auz a rămas în ambele cazuri de tip mixt.

Concluzie

Investigațiile noastre confirmă dificultatea stabilirii diagnosticului de otită medie cronică exsudativă la copiii de vârstă preșcolară. Scăderea auzului la debutul afecțiunii are un caracter nepronunțat și instabil și se agravează treptat cu menținerea procesului patologic în urechea medie.

Cercetările noastre confirmă opinia lui Bluestone C.D. și coaut. (2007), că exsudatul din urechea medie influențează negativ funcția urechii interne. Posibil că toxinele din exsudat, prin ferestrele ovală și rotundă, pătrund în labirint, irită structurile senzitive ale labirintului cu apariția componentei sensoroneurale. Cu timpul acest efect negativ se acumulează, schimbările în urechea internă devin stabile și ireversibile.

Bibliografie

1. Rosenfeld R. Comprehensive management of otitis media with effusion. The Otolaryngologic Clinics of North America, 1994; 27; 3: 443-456.
2. Peterson M., Paparella M. Otitis media with effusion and early sequelae: flexible approach. The Otolaryngologic Clinics of North America, 1999; 32; 3: 391-400.

3. Ababii I., Diacova S., Chiaburu A. Otitele medii la copii. Buletin de Perinatologie, Chișinău, 2005; 4: 8-10.
4. Ababii I., Diacova S., Chiaburu A.. Otitele medii exsudative și recidivante la copii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2005, Nr. 2.
5. Абабий И., Дьякова С., Кябуру А., Парий С. Слух при хроническом экссудативном среднем отите. Международный симпозиум «Современные проблемы физиологии и патологии слуха», Сборник тезисов. Москва, 2004, с. 57.
6. Bluestone C. D., Klein J. O. (Eds), Decker B. C., Hamilton. Otitis Media in Infants and Children, 4th ed, Ontario 2007.

Svetlana Diacova, dr., conferențiar

Catedra Otorinolaringologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinica ORL pediatrică

Chișinău, str. Alexandri, 2

Tel.: 725200

E-mail: svetdiac@yahoo.com

Recepționat 28.09.2009

Rolul rinometriei acustice în evaluarea postoperatorie a copiilor cu rinosinuzite recidivante și cronice

M. Maniuc, D. Chirtoca, P. Ababii, V. Gavriliuța

Catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Acoustic Rhinometry to Evaluate Endoscopic Sinus Surgery Results in Children

Acoustic rhinometry can be used effectively to evaluate the results of endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. In this study, acoustic rhinometry was used in the preoperative and postoperative evaluation of 205 children undergoing surgery for chronic sinusitis. As shown by acoustic rhinometry, the change in the mean minimal cross-sectional area of the nasal cavity was positive. The change in the dimensions of the nasal cavity paralleled the improvement in clinical symptoms. Acoustic rhinometry can be used to assess the efficacy of treatment in cases of chronic sinusitis, especially following endoscopic sinus surgery.

Key words: chronic sinusitis in children, acoustic rhinometry.

Акустическая ринометрия в послеоперационном обследовании детей с хроническими риносинуситами

Использовалась акустическая ринометрия в послеоперационном обследовании детей с хроническими риносинуситами. Было обследовано 205 детей, 135 мальчиков и 70 девочек, которым была произведена функциональная эндоскопическая хирургия в модификации авторов. В послеоперационном периоде было зарегистрировано улучшение всех параметров акустической ринометрии, начиная с 7 дня после операции. Акустическая ринометрия может быть с успехом использована у детей для послеоперационного мониторинга.

Ключевые слова: хронический синусит у детей, акустическая ринометрия.

Introducere

Patologia inflamatoare a sinusurilor paranazale, prin incidența înaltă în structura nosologică a morbidității infantile, complicațiile severe și repercusiunile nefaste asupra organismului copilului, constituie o problemă de perpetuă actualitate în otorinolaringologia contemporană. Cu toate că importanța problemei rinosinuzale este evidentă, multe aspecte ale ei până în prezent nu sunt elucidate. Așadar, nu

este suficient relevantă estimarea permeabilității foselor nazale, arhitectonicii suprafeței interne a acestora și a filierii respiratorii ca atare. În același timp, este foarte important, pentru obiectivizarea rezultatelor tratamentului chirurgical și pentru monitorizarea perioadei postoperatorii, de a cunoaște caracteristicile menționate.

Rinometria acustică a fost aplicată cu succes de mai mulți autori pentru studierea geometriei și a permeabilității

nazale în perioadele pre- și postoperatorie, la pacienții cu patologie chirurgicală rinologică [1, 4, 5, 6]. În același timp, în practica pediatrică metoda dată a fost utilizată mult mai rar [3, 8].

Revista literaturii existente conține date controversate referitor la importanța rinometriei acustice în diagnosticul obstrucției nazale. Se cunosc studii, în care se afirmă că rinometria acustică nu poate fi aplicată în evaluarea și în monitorizarea pacienților rinologici. În schimb, în alte lucrări rolul examinărilor prin metoda rinometrică în patologia nasului și a sinusurilor paranazale este apreciat foarte înalt [2, 7]. Majoritatea lucrărilor de acest gen sunt consacrate septoplastiei sau chirurgiei cornetelor nazale. Acestea denotă faptul, că datele rinometrice corelează cu rezultatele rinoscopiei, rinomanometriei și/sau ale tomodesitometriei.

Având în vedere cele expuse, ne-am propus să efectuăm un studiu consacrat aplicării rinometriei acustice la copiii cu rinosinuzite paranazale recidivante și cronice, supuși tratamentului chirurgical endoscopic, în aspectul obiectivizării și al evaluării rezultatelor tratamentului chirurgical endoscopic.

Material și metode

Cercetările au fost efectuate pe baza SCRC „Em. Coțaga”. În studiu au fost incluși 205 copii, cu rinosinuzite cronice și recidivante, supuși chirurgiei funcționale endoscopice, prin tehnica miniinvazivă în modificare proprie. Vârsta copiilor – de la 2 până la 15 ani, 135 de băieți și 70 de fete.

Ideea metodei noastre de tratament este axată pe păstrarea porțiunii laterale a apofizei uncinatate. Practic, aceasta se realizează prin efectuarea inciziei nu înaintea apofizei uncinatate, ca în tehnica Messerklinger, și nu inferior, ca în tehnica miniinvazivă tipică, dar la graniță dintre jumătatea laterală și

cea medială a uncinatului. Incizia se aplică în sens vertical și permite a păstra porțiunea laterală a apofizei uncinatate.

Examinarea clinico-instrumentală a pacienților s-a efectuat în baza unei fișe de examinare, elaborată la începutul studiului, care a inclus: datele anamnezei, ale investigațiilor clinice generale și otorinolaringologice, sumarul sângelui și al urinei, radiografia sinusurilor paranazale, endoscopia nazală, sinusoscopia, tomografia computerizată, examenul bacteriologic, termometria mucoasei nazale.

Am studiat permeabilitatea nazală prin rinometrie acustică, cu rinometrul acustic RHIN2000. Monitoringul postoperatoriu al permeabilității nazale s-a efectuat la a 7-a zi după intervenția chirurgicală, la 1 lună, 6 luni, 18 luni și la 36 de luni postoperatoriu.

Echipamentul constă din: generatorul de impulsuri acustice, cu frecvența de la 150 până la 10000 Hz; tubul acustic cu diametrul de 15 mm și cu lungimea de 580 mm; adaptorul-piesă de conexiune între tubul acustic și narină, microfonul și computerul (fig. 1).

Acțiunea aparatului este bazată pe următorul principiu: unda pulsatilă, produsă de generator, este transmisă în fosele nazale prin tubul acustic și prin adaptor, începând cu zonele inferioare ale vestibulului nazal, propagându-se ulterior de-a lungul marginii inferioare a cornetului nazal mijlociu spre nazofaringe. Semnalul sonor emis este reflectat de pereții foselor nazale și se captează de un microfon, cu o sensibilitate înaltă, instalat în interiorul tubului. Apoi acest semnal este direcționat în computer, unde este procesat, datele fiind afișate pe monitor în formă de curbă, ce reflectă raporturile suprafață/distanță. Dinamica impedenței acustice este determinată de modificările secțiunii transversale a foselor nazale. Rezultatele obținute se referă la volumul și la aria secțiunii transversale minime. Experimentul poate fi repetat cu calcularea coeficientului de varietate. Se recomandă ca acest coeficient să nu depășească 1,15%.

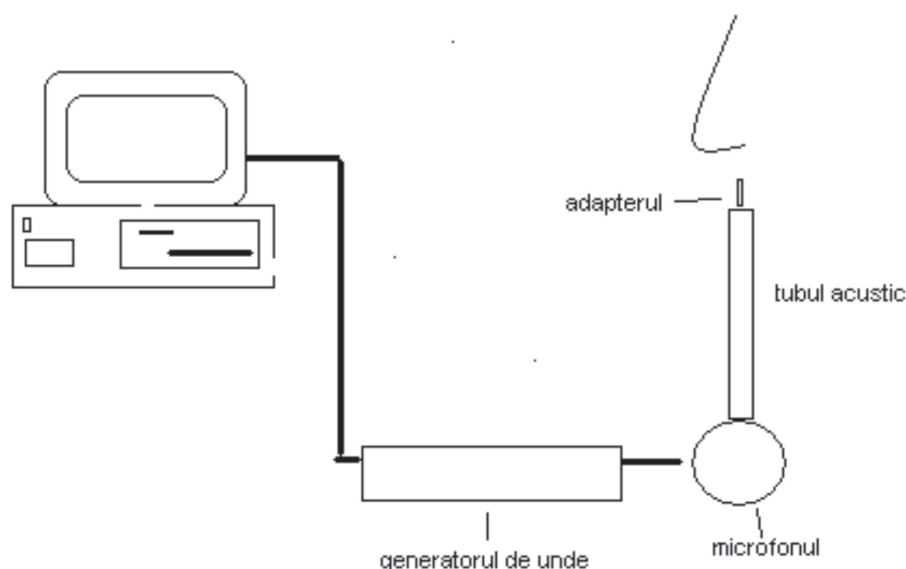


Fig. 1. Schema aparatului de rinometrie acustică.

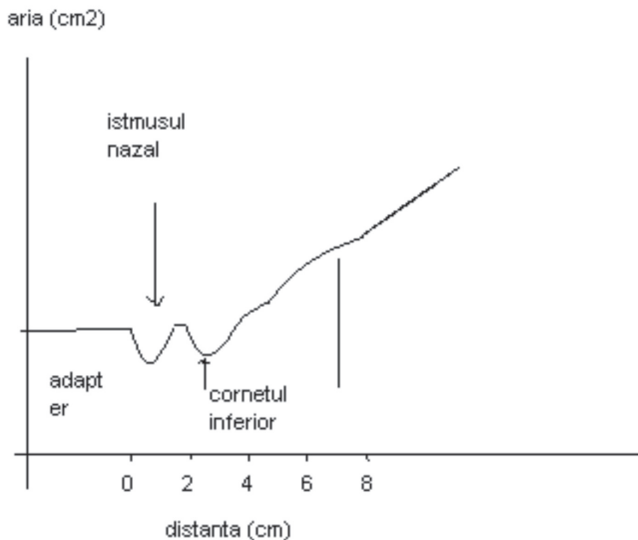


Fig. 2. Graficul suprafață/distanță, obținut prin rinometrie acustică.

Curba în întregime conține informația despre geometria cavității nazale (fig. 2). Permeabilitatea nazală se modifică mai mult datorită părților anterioare a nasului, cele posterioare influențează mai puțin. În regiunea anterioară a nasului se descriu 2 AST minime-curbura-I (aria istmusului) și curbura-C (partea anterioară a cornetului nazal inferior). De asemenea, se calculează volumul între distanța 0-5 cm. Suprafețele între 5 și 10 cm conțin informație despre sinusurile paranazale și, în special, despre ostiile lor. Dimensiunile mici ale sinusurilor paranazale la copii reduc artefactele din cauza pierderii sunetului în sinusuri.

În același timp, în aspectul determinării normativelor examenului rinometric ale nasului, au fost investigați 60 de copii (35 de băieți și 25 de fete), fără patologia nasului și a sinusurilor paranazale. Acești copii au fost selectați din numărul de pacienți spitalizați în clinică cu alte forme de patologie.

Rezultate

Analizând rezultatele examinărilor efectuate, putem remarca că pacienții incluși în studiu au avut o gamă variată de afecțiuni rinosinuzale. În tabelul 1 sunt prezentate datele ce denotă repartitia pacienților în funcție de entitatea nosologică.

Tabelul 1

Repartitia pacienților în funcție de forma nosologică

| Entitatea relevată | Numărul de pacienți (abs.) | Numărul de pacienți (%) |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Sinuzită recidivantă | 55 | 26,8 |
| Sinuzită cronică supurată | 112 | 54,6 |
| Sinuzită polipoasă | 21 | 10,2 |
| Polip antrocoanal | 12 | 5,9 |
| Chist al sinusului maxilar | 5 | 2,5 |
| În total | 205 | 100 |

Majoritatea au constituit-o bolnavii cu sinuzite recidivante și cronice supurate; respectiv, 55 (26,8%) și 112 (54,6%) cazuri. La 21 de pacienți (10,2%) am stabilit sinuzita polipoasă, la 12 (5,9%) bolnavi am diagnosticat polipul antrocoanal și la 5 (2,5%) pacienți a fost identificat chistul sinusului maxilar.

Am investigat permeabilitatea nazală prin rinometrie acustică la pacienții din lotul de studiu, față de copiii din lotul martor la prima vizită. Din rezultatele obținute se poate conchide că la bolnavii din lotul de referință s-au determinat valori ce anunță o stare de modificare substanțială a geometriei endonazale, tradusă prin diminuarea volumului foselor nazale și prin reducerea ariei transversale minime. Edemul pituitare, modificările hiperplastice ale ei, hipertofia cornetelor nazale, polipii nazali constituie substratul anatomic al perturbărilor rinometrice menționate. Prin urmare, datele rinometriei acustice, la pacienții cu afecțiuni inflamatorii ale sinusurilor paranazale, se declară ca expresie obiectivă a proceselor patologice din cadrul foselor nazale.

Prin efectele tratamentului chirurgical aplicat, indicii rinometrici în lotul de cercetare au avut o evoluție, în general, pozitivă (fig. 3 și 4).

Prima investigație rinometrică se efectua la a 7-a zi după operație, la finele perioadei postoperatorii precoce. Rinometria acustică se executa după înlăturarea de cruste, sânge închegat, resturi de unguent, granulații sau sinechii. Al 2-lea examen rinometric se realiza către sfârșitul perioadei postoperatorii tardive – la 1 lună, când se prefigurau bine cavitățile postoperatorii. Următoarea investigație am efectuat-o la 6 luni după operație.

În tabelul 2 sunt prezentate datele privitor la rezultatele examenului permeabilității nazale prin metoda rinometrică. După cum relevă datele prezentate în tabel, la a 7-a zi după operație, la pacienții din lotul de studiu s-a constatat o elevare

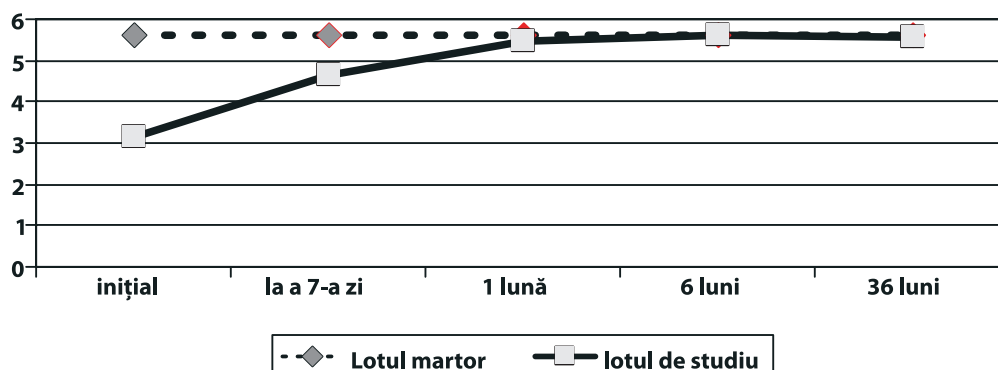


Fig. 3. Dinamica rinometriei acustice (volumul cavității nazale).

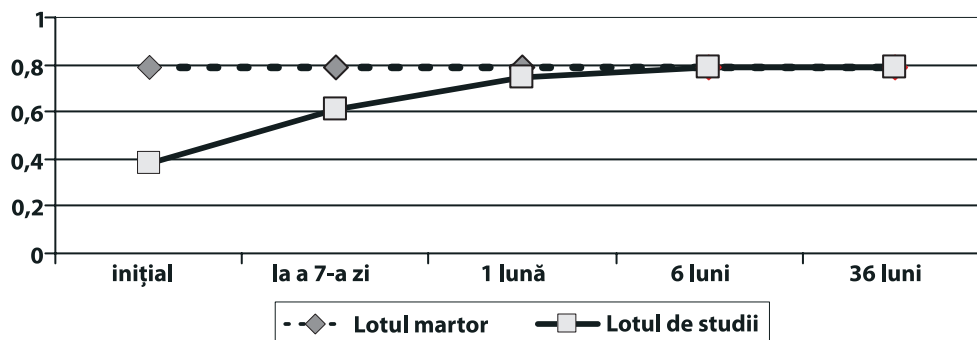


Fig. 4. Dinamica rinometriei acustice (ariile secțiunii)

statistic semnificativă a valorilor rinometrice în perioada imediat postoperatorie, atât a volumului foselor nazale, cât și a ariei secțiunii transversale minime ($p < 0,001$). Peste o lună după intervenția chirurgicală, la pacienții din lotul de studiu indicii investigaționali s-au apropiat prin valoarea lor de rezultatele atestate în lotul martor. Rezultatele rinometriei acustice, peste 36 de luni după intervenția chirurgicală, denotă creșterea continuă a rezultatelor în lotul de copii cu rinosinuzite recidivante și cronice.

Tabelul 2

Rezultatele rinometriei acustice

| Parametrul | Lotul martor | Lotul de studiu | | | | | |
|----------------------------|--------------|-----------------|----------|--------|--------|---------|---------|
| | | Inițial | a 7-a zi | 1 lună | 6 luni | 12 luni | 36 luni |
| AST (cm ²) | 0,79 | 0,385 | 0,607 | 0,745 | 0,785 | 0,788 | 0,781 |
| Volumul (cm ³) | 5,6 | 4,65 | 5,48 | 5,62 | 5,58 | 5,62 | 5,6 |

Notă: AST – aria secțiunii transversale.

Analiza acestor rezultate face trimitere la mecanismele fiziologice și fiziopatologice, care au loc la nivelul complexului ostiomeatal. Literatura de specialitate consultată arată că apofiza unciformă este „ușa de intrare” în sinusul maxilar și ocupă, prin locația și prin poziționarea sa, anterior și ușor răsucită medial față de orificiul natural al sinusului maxilar, un loc central în funcționarea acestei cavități paranasale. În inspirație, aerul din sinusul maxilar se îndreaptă în fosele nazale și, ulterior, în căile respiratorii inferioare, cavitatea sinusului golindu-se. În debutul expirației, ultima porțiune a coloanei de aer inspirat, bogată în oxigen, purificată și încălzită, lovindu-se de suprafața posterioară a apofizei unciforme pătrunde în cavitatea sinusului, realizând ventilația și aerisirea lui. Aceste procese fundamentale au stat la baza elaborării de către noi a unei metode originale de operație miniinvazivă asupra infundibulului, care prevede conservarea parțială a apofizei unciforme ca structură anatomică, ceea ce permite a respecta și rolul funcțional al acestei formațiuni în procesele de aerisire și de ventilare a sinusurilor paranasale. Analiza rezultatelor obținute arată că operațiile întreprinse au avut un efect benefic în aspectul recuperării parametrilor de spațiu ai foselor nazale.

Concluzii

1. Rinometria acustică oferă noi perspective și posibilități în investigarea căilor nazale și a schimbărilor lor patologice. Natura miniinvazivă, simplitatea și rapiditatea metodei au o valoare deosebită în aplicarea acestei metode la copii.

2. Rinometria acustică poate fi aplicată cu succes în studierea geometriei și a permeabilității nazale în perioadele pre- și postoperatorie, la pacienții cu patologie chirurgicală rinologică.

Bibliografie

1. Chiu A. G., Kennedy D. W. Surgical management of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: a review of the evidence. *Curr. Allergy. Asthma. Rep.*, 2004 Nov; 4(6): 486-9.
2. Corey J. P. Acoustic rhinometry: should we be using it? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2006 Feb; 14(1): 29-34.
3. Haavisto L. E., Sipilä JI. Acoustic rhinometry in children: some practical aspects and influence of age and body surface area on results. *Am. J. Rhinol.*, 2008 Jul-Aug; 22(4): 416-9.
4. Hormozi A. K., Toosi A. B. Rhinometry: an important clinical index for evaluation of the nose before and after rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg.*, 2008 Mar; 32(2): 286-93.
5. Kappe T., Papp J., Rozsasi A., Leiacker R., Rettinger G., Keck T. Nasal conditioning after endonasal surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am. J. Rhinol.*, 2008 Jan-Feb; 22(1): 89-94.
6. Skouras A., Noutsios G., Chouridis P., Argyriou N., Kontzoglou G. Acoustic rhinometry to evaluate plastic surgery results of the nasal septum.: *B-ENT.* 2009; 5(1): 19-23.
7. Straszek S. P., Moeller A., Hall G. L., Zhang G., Stick S. M., Franklin P. J. Reference values for acoustic rhinometry in children from 4 to 13 years old. *Am. J. Rhinol.*, 2008 May-Jun; 22(3): 285-91.
8. Straszek S. P., Schlünssen V., Sigsgaard T., Pedersen O. F. Reference values for acoustic rhinometry in decongested school children and adults: the most sensitive measurement for change in nasal patency. *Rhinology.* 2007 Mar; 45(1): 36-9.
9. Qian W., Chen W., Chen J. M., Haight J. Acoustic rhinometry in preschool children. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2007 Jul; 137(1): 39-42.

Diana Chirtoca, doctor în medicină, secundar clinic
Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coșaga”
Clinica ORL Pediatrică
Chișinău, str. V. Alecsandri, 2
Tel.: 729854
E-mail: diana_romanciuc@yahoo.com

Recepționat 11.09.2009

Rinosinuzitele recidivante și cronice la copii: aspecte imunohistochemice

M. Maniuc¹, L. Șaptefrați², P. Ababii¹, D. Chirtoca¹

¹Catedra Otorinolarinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recurrent and Chronic Rhinosinusitis: Immunohistochemical Aspects

The main goal of this study was the detection of T-lymphocytes (CD3+total) and their subtypes (CD4+; CD8+) in patients with chronic and recurrent sinusitis treated by functional endoscopic surgery and supervised treatment of the physiopathological inflammatory processes in chronic sinusitis. Immunohistochemical examinations were performed endoscopically on a group of 10 children with chronic and recurrent sinusitis. All of the children treated surgically showed the presence of T-lymphocytes and their subtypes.

Key words: chronic and recurrent rhinosinusitis, immunohistochemistry, lymphocytes T.

Рецидивирующие и хронические риносинуситы у детей: иммуногистохимические аспекты

Данное исследование имело целью выявить лимфоциты T(CD3+ total) и их субгруппы (CD4+; CD8+) у детей с рецидивирующими и хроническими синуситами, у которых были произведены хирургические эндоскопические операции. Иммуногистохимическое исследование было произведено у 10 детей с выявлением разных типов лимфоцитов T.

Ключевые слова: рецидивирующие и хронические риносинуситы, иммуногистохимия, лимфоциты T.

Introducere

Sinuzitele paranasale recidivante și cronice la copii reprezintă entități patologice destul de frecvente în practica cotidiană. Afecțiunile inflamatorii ale sinusurilor paranasale, în general, și în particular rinosinuzita recidivantă și cronică la copii desemnează un capitol dificil și la vârsta copilăriei se atestă cu o frecvență de la 18-30% până la 38-42% [1, 5, 6].

Histopatologia a ridicat și continuă să ridice numeroase probleme în practica medicală. Având în vedere numărul mare de rezultate discutabile sau neconcordanțe cu datele clinice și cu evoluția afecțiunii la bolnavi, metodele diagnosticului microscopic s-au modernizat de-a lungul timpului. Astfel, au fost parcurse mai multe etape: morfologică, histogenetică, histochemică și, în perioada actuală – imunohistochemică.

De la stabilirea principiilor generale și standardizarea metodelor până la aplicarea în practică a imunohistochemiei au trecut peste 25 de ani. Doar după 1990 imunohistochemia a fost aplicată pe scară largă în diagnosticare [2, 3]. Spre deosebire de metodele morfologice și histochemice, cele specifice imunohistochemiei impun prelucrarea primară standardizată, selecția adecvată a cazurilor și a metodelor de lucru și, nu în ultimul rând, interpretarea bazată pe datele cert demonstrate în literatură [4, 5, 6].

Secțiunile colorate imunohistochemic nu oferă diagnosticul printr-o reacție de culoare. În prezent sunt bine caracterizați numeroși antigeni celulari și anticorpi specifici.

Imunohistochemia reprezintă o metodă de diagnosticare ce combină tehnicile histologice cu cele imunologice și biochimice, cu scopul de a identifica componente tisulare specifice printr-o reacție de tip antigen-anticorp, vizualizată cu o substanță revelatoare. Metodă adaptată identificării antigenilor în celule și în țesuturi, bazată pe interacțiunea

dintre antigen și anticorp. Exploatează legarea anticorpului de antigenul specific, vizualizat prin reacția de culoare la nivelul microscopiei optice. Imunohistochemia permite evaluarea distribuției și a localizării unor epitopi într-o celulă sau țesut [6, 7, 8].

Este cunoscut rolul primordial al factorului infecțios în etiologia procesului inflamator din sinusurile paranasale, dar menționăm că importanța factorului alergic în evoluția clinică a acestei maladii la copii, la moment, este subestimată. Orice proces patologic care implică ostiumul sau epiteliul anizomorf ciliat, poate conduce la o patologie a sinusului. Edemul mucoasei provoacă obstrucția ostiumului și a complexului ostiomeatal, inhibând drenarea sinusurilor, ceea ce generează tulburări de ventilare ale lor. Spațiul închis hipoventilat conduce la disfuncția ciliară, transsudarea lichidului în spațiul intracelular și, ca urmare, la îngroșarea și la edemațierea mucoasei sinusului. În aceste condiții, apare o inflamație cronică, care dereglează procesele de collagenogeneză și de collagenoliză, având drept consecință sporirea grosimii stratului situat sub membrana bazală. Rolul acestor remodelări tisulare, la pacienții cu sinuzite paranasale și cronice, rămâne deocamdată incert [3, 5, 8, 9]. Astfel, scopul studiului prezent constă în explorarea naturii acestor modificări, cu analiza datelor cantitative și calitative obținute.

Scopul cercetării determinarea stării mucoasei pituitare în regiunea complexului ostiomeatal la pacienții din loturile de studiu prin investigație imunohistochemică.

Material și metode

Materialul a fost preluat de la pacienții de la Spitalului Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga”, pe parcursul anilor 2005-2008. În lotul de studiu au fost incluși 10 pacienți (6 băieți și 4 fete), cu sinuzite paranasale cronice, supuși

tratamentului chirurgical endoscopic. Lotul de control a fost format din 5 pacienți (2 băieți, 3 fete), fără patologia inflamatorie rinosinuzală recidivantă sau cronică, dar cu diagnosticul de deviație septală, supuși intervenției chirurgicale de septoplastie. Vârsta pacienților din ambele loturi a fost cuprinsă între 13 și 17 ani. La pacienții din lotul de studiu mucoasa a fost preluată din regiunea procesului uncinat și de pe bula etmoidală. La pacienții lotului de control biopsiile au fost preluate din regiunea cornetului inferior cu consimțământul rudelor apropiate ale pacienților.

Prelucrarea țesuturilor studiate

Țesuturile prelevate au fost fixate în soluție de formalină neutră tamponată 10% timp de 24 de ore, ulterior dehidratate și incluzionate în parafină. După aceea au fost efectuate secțiuni în serie de grosimea 5 mcm. Au fost utilizate două colorații histologice ale secțiunilor: colorarea panoptică cu hematoxilina și cu eozină și colorarea cu albastru de toluidină, pentru evidențierea mastocitelor.

Tehnica imunohistochimică

Examenul imunohistochimic a fost efectuat utilizând tehnica LSAB (LSAB2 și LSAB+, Dako). Blocarea peroxidazei endogene a fost efectuată cu soluție de apă oxigenată de 3%. A fost utilizată următoarea garnitură de anticorpi monoclonali: anti-CD3 (F7.2.38, N-RTU, Dako), anti-CD4 (1F6, Vector Laboratories), anti-CD8 (C8/144B, Dako), anti-CD19 (LE-CD19, Dako), anti-plasmocite (VS38c, Dako) și anti-CD68 (KP1, Dako), pentru detectarea respectiv a limfocitelor T, a limfocitelor T-helperi, a limfocitelor T-supresori, a limfocitelor B, a plasmocitelor și a macrofagelor. Pentru evidențierea imunohistochimică a fiecărui antigen au fost respectate protocoalele lor de lucru. Controlul negativ al secțiunilor a fost inclus în fiecare investigație imunohistochimică.

Evaluarea cantitativă

Secțiunile colorate cu albastru de toluidină au fost utilizate pentru stabilirea numărului de mastocite în lamina proprie a mucoasei. Numărarea a fost efectuată cu ajutorul ocularului microscopic, care conținea o rețea din 10×10 pătrate. Latura reticulului la amplificarea $\times 400$ era 0,2 mm, astfel suprafața lui totală era 0,04 mm ($0,2 \times 0,2$ mm). Calcularea a mastocitelor pe 25 de astfel de rețele a alcătuit numărul lor pe suprafața de 1 mm² a laminei proprii ($0,04$ mm² \times 25 = 1 mm²). În aceeași manieră a fost calculat numărul de limfocite T, T-helperi, T-supresori, limfocite B, plasmocite și macrofage.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost precedată de calculul mediei aritmetice (M) și a erorii medii aritmetice (m). Compararea variabilelor în diferite grupuri independente s-a efectuat prin intermediul criteriului t-Student.

Rezultatele examenului imunohistochimic

La fiecare pacient, de regulă, au fost depistate modificări patologice similare, caracteristice procesului inflamator cronic. Epiteliul fragmentelor studiate era de tip anizomorf

prismatic ciliat, identic cu epiteliul căilor respiratorii (fig. 1). În majoritatea secțiunilor, epiteliul era intact în pofida reacției inflamatorii, uneori destul de pronunțată, din lamina proprie a mucoasei. Remarcăm depunerile de colagen sub membrana bazală a epiteliului care, în majoritatea cazurilor, atingeau grosimi considerabile (fig. 2). Rareori a fost observată participarea epiteliului în procesul inflamator, manifestată prin detașarea lui de la membrana bazală. Infiltrarea epiteliului cu celule inflamatorii a fost observată rar. Lamina proprie a mucoasei era edematoasă, cu focare de infiltrație limfomononucleară (fig. 3). Vasele sangvine ale microcirculației frecvent erau congestionate, uneori au fost depistate hemoragii prin diapedeză, vasculită, mai rar tromboză vasculară (fig. 4). Integritatea glandelor submucoase era păstrată, rareori erau dilatate cistic, cu mase amorfe de mucus și cu epiteliu descuamat în lumen și inflamație cronică periglandulară. Ductele excretorii glandulare nu prezentau dilatări.

Mastocitele erau situate atât în lamina proprie a mucoasei, cât și în submucoasă în teritoriul interglandular (fig. 5). Remarcăm că mastocitele submucoasei erau mai degranulate decât cele din lamina propria (fig. 5, 6). În apropierea focarelor de infiltrație limfohistiocitară, cât și în interiorul lor, au fost observate puține mastocite, de obicei, degranulate. Numărul de mastocite era mult mai mare la pacienții cu sinuzite cronice ($32,1 \pm 7,0$), în comparație cu pacienții din lotul de control ($9,4 \pm 1,7$) (tab. 2). În două cazuri, la pacienții cu sinuzite cronice, acest număr atinge valori foarte înalte.

Investigația imunohistochimică a elucidat variații considerabile în distribuția și în numărul celulelor imunocompetente. Astfel, limfocitele T erau situate cu precădere în ariile superficiale ale laminei proprii (fig. 7). Numărul de limfocite T la pacienții cu sinuzite cronice era semnificativ mai mare ($93,6 \pm 5,0$), în comparație cu pacienții din lotul de control ($21,4 \pm 4,2$) (tab. 1). Remarcăm că această creștere se datorează, mai ales, sporirii numărului de T-helperi (limfocite T CD4 pozitive) care, la pacienții cu sinuzite cronice, alcătuia $60,4 \pm 5,4$, comparativ cu pacienții din lotul de control – $9,8 \pm 2,5$ (tab. 1). În contrariu, numărul de limfocite T-supresori (limfocite T CD8 pozitive), la pacienții cu sinuzite cronice, s-a majorat moderat ($12,1 \pm 2,0$), comparativ cu pacienții din lotul de control ($3,8 \pm 1,2$) (tab. 1). Aceste date atestă faptul că raportul limfocitelor T-helperi/T-supresori, la pacienții cu sinuzite cronice, este semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control. Limfocitele B (CD19 pozitive) erau localizate, în special, în straturile profunde ale laminei proprii a mucoasei, la limita cu submucoasa, în jurul vaselor microcirculației (fig. 8). Numărul lor era semnificativ mai mare la pacienții cu sinuzite cronice ($60,9 \pm 4,1$), decât la acei din lotul de control ($20,8 \pm 3,6$). Plasmocitele aveau o distribuție mai mult superficială (fig. 9) (tab. 1). Numărul lor la pacienții cu sinuzite cronice alcătuia $44,1 \pm 3,1$, comparativ cu pacienții din lotul de control, unde numărul era $3,6 \pm 0,5$. Remarcăm o creștere esențială a numărului de macrofage în lamina proprie a mucoasei la pacienții cu sinuzite cronice ($124,1 \pm 12,6$) comparativ cu pacienții lotului de control ($17,4 \pm 3,8$) (tab. 2). La pacienții cu sinuzite cronice frecvent

Tabelul 1

Numărul limfocitelor T CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ și plasmocitelor pe 1 mm², lamina propria a mucoasei

| Entitate relevantă | Limfocite T CD3+ | Limfocite T CD4+ | Limfocite T CD8+ | Limfocite B CD19+ | Plasmocite |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------|
| Pacienți cu sinuzite cronice (n = 9) | 93,6±5,0 | 60,4±5,4 | 12,1±2,0 | 60,9±4,1 | 44,1±3,1 |
| Lotul de control (n = 5) | 21,4±4,2 | 9,8±2,5 | 3,8±1,2 | 20,8±3,6 | 3,6±0,5 |
| Criteriul Student | 28,72 | 24,10 | 9,84 | 18,97 | 38,47 |
| P | P<0,001 | P<0,001 | P<0,001 | P<0,001 | P<0,001 |

Tabelul 2

Numărul mastocitelor și macrofagelor pe 1 mm², lamina propria a mucoasei

| Entitate relevantă | Mastocite | Macrofage CD68+ |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|
| Pacienți cu sinuzite cronice (n = 10) | 93,6±5,0 | 60,4±5,4 |
| Lotul de control (n = 5) | 21,4±4,2 | 9,8±2,5 |
| Criteriul Student | 9,24 | 23,72 |
| P | P<0,001 | P<0,001 |

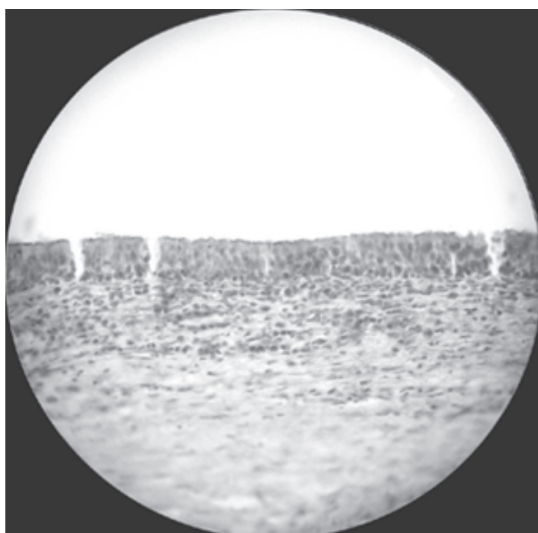


Fig. 1. Aspectul general al mucoasei la pacienții cu sinuzite cronice (hematoxilină și eozină, × 400).

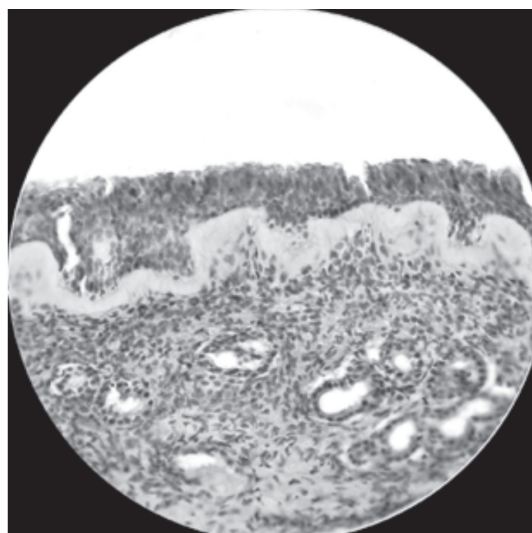


Fig. 2. Depuneri de colagen sub membrana bazală a epitelului la pacienții cu sinuzite cronice (HE, x 400).

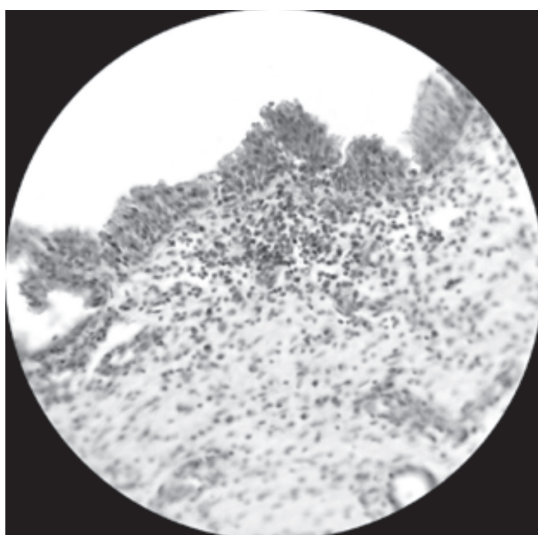


Fig. 3. Infiltrație limfohistiocitară în lamina propria a mucoasei la pacienții cu sinuzite cronice (HE, × 400).

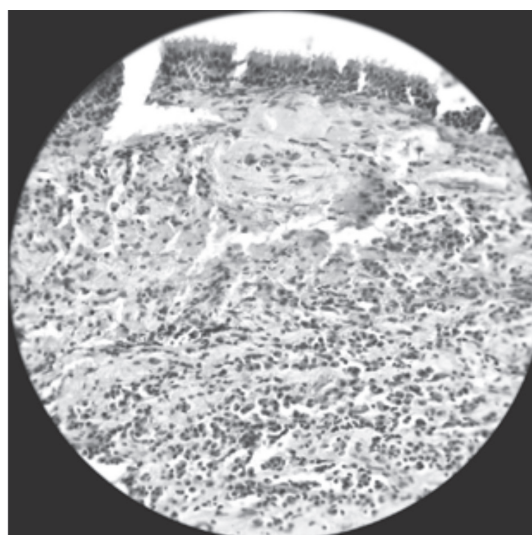


Fig. 4. Hemoragii și tromboză vasculară în lamina propria a mucoasei la pacienții cu sinuzite cronice (HE, x 400).

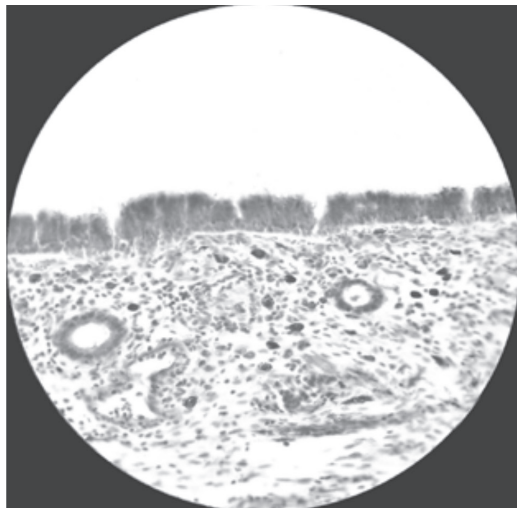


Fig. 5. Mastocite cu grad moderat de degranulare în corion și în submucoasă la pacienții cu sinuzite cronice (albastru de toluidină, × 400).

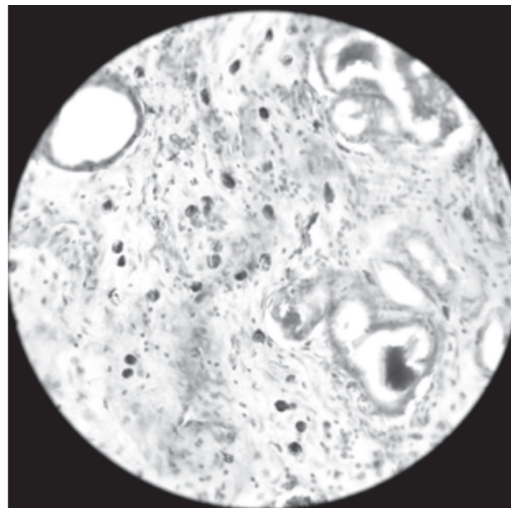


Fig. 6. Mastocite cu grad mediu de degranulare în submucoasa pacienților cu sinuzite cronice (albastru de toluidină, × 400).

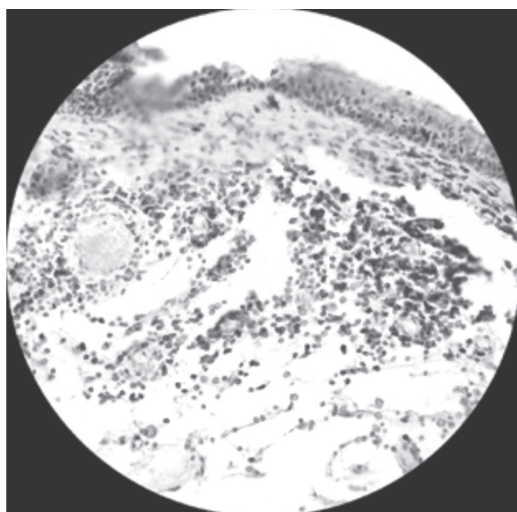


Fig. 7. Limfocite T CD3 pozitive în ariile superficiale ale lamina propria la pacienții cu sinuzite cronice (AniCD4+, × 400).

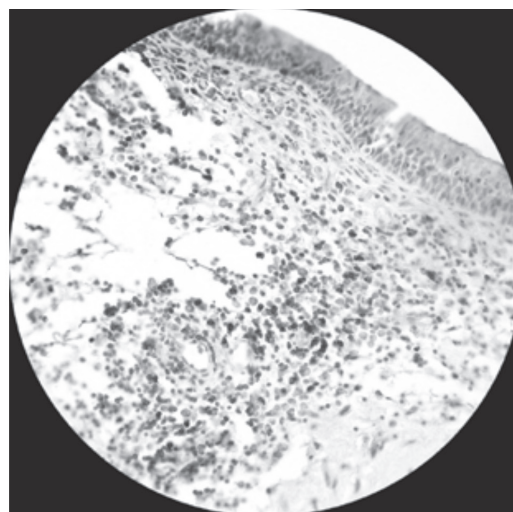


Fig. 8. Limfocite T CD19 pozitive în ariile profunde ale lamina propria la pacienții cu sinuzite cronice (AniCD19+, × 400).

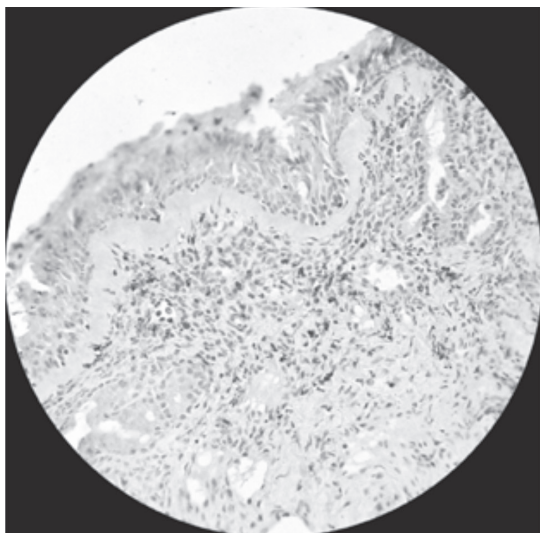


Fig. 9. Plasmocite în ariile superficiale ale corionului la pacienții cu sinuzite cronice (Aniplasmocite, × 400).

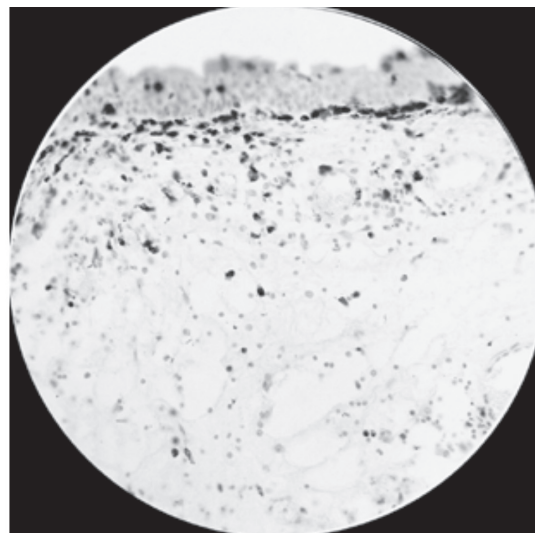


Fig. 10. Amplasarea macrofagelor sub depunerile de collagen ale membranei bazale, după tipul „epitelioid”. Infiltrarea epiteliului cu macrofage la pacienții cu sinuzite cronice (AniCD19+, × 400).

a fost observată amplasarea macrofagelor sub depunerile de colagen ale membranei bazale după tipul „epitelioid” (fig. 10), adică în rânduri care mimează celulele epitelului. Un număr mare de macrofage infiltrau epitelul anizomorf ciliat la acești pacienți (fig. 10).

Concluzie

Studiul imunohistochimic atestă modificări patologice, caracteristice procesului inflamator cronic ce se manifestă prin variații considerabile în distribuția și în numărul celulelor imunocompetente. Limfocitele T au o importanță deosebită în fiziopatologia sinuzitelor recidivante și cronice, precum, în particular, limfocitele T CD4+ participă activ în procesele de inițiere și în reglarea procesului de inflamație.

Bibliografie

1. Bhattacharyya N., Kun Hee Lee. Chronic Recurrent Rhinosinusitis: Disease Severity and Clinical Characterization. *Laryngoscope*, 2005; 115: 306-310.
2. Kim Tae., Sang Lee., Heung Lee. D2- 40 Immunohistochemical Assessment of Lymphangiogenesis in Normal and Edematous Sinus Mucosa and Nasal Polyp. *Laryngoscope*, 2007, March; 117: 442-446.

3. Meltzer E., Hamilos D., Hadley J., Lanza D. Supplement to the journal of Allergy and Clinical Immunology, December 2004; 114(6): 156- 212.
4. Myller J., Torkkeli T., Heikkinen J. Effect of endoscopic sinus surgery on antral mucociliary clearance. *Rhinology*, December 2006; 44: 193-196.
5. Sarafoleanu C. *Rinologia*. Editura Medicală, București, 2003, 592 p.
6. Smart A., Slavin Raymond G. Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2005; 25: 67-82.
7. Sobol S., Manoukian J. Inflammation and Remodeling of the Sinus Mucosa in Children and Adults With Chronic Sinusitis. *Laryngoscope*, March 2003; 113: 410-414.
8. Zacharisen M., Casper R. Pediatric Sinusitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2005; 25: 313-332.
9. Berger G., Hammel I., Berger R. Histopathology of the Inferior Turbinate With Compensatory Hypertrophy in Patients With Deviated Nasal Septum. *Laryngoscope*, December 2000; 110: 2100-2105.

Polina Ababii, dr., asistent universitar

Catedra Otorinolarinologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. V. Alecsandri, 2

Tel.: 728107

E-mail: p_ababii@yahoo.com

Recepționat 11.09.2009

Tratamentul etiopatogenetic al amigdalitei cronice la copii

L. Danilov, I. Ababii, M. Maniuc, V. Nacu, V. Gavriluță, V. Țurcan

¹Catedra Otorinolarinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga”

Etiopathogenic Treatment of Chronic Tonsillitis in Children

The palatine tonsils are situated at the entrance of the respiratory and alimentary tracts and represent the first site of contact with a variety of microorganism and other antigenic substances present in food and inhaled air. The purpose of this article is to present the immune physiology of the tonsils and their role as active immune organs of the entire upper aero digestive tract and the importance of conservative treatment of chronic tonsillitis. In the Pediatric Otorhinolaryngological Clinic we treated 280 children with chronic tonsillitis from 1995 to 2009. In 86% of the cases we obtained positive results after selection of methods of treatment.

Key words: palatine tonsils, chronic tonsillitis, conservative treatment.

Этиопатогенетическое лечение хронического тонзиллита у детей

Согласно современным представлениям, небные миндалины относятся к периферическим органам иммунной системы и с первых дней жизни ребенка принимают активное участие в формировании реакций клеточного и гуморального иммунитета. Это обуславливает их функцию как органа, который первый в системе иммунитета подвергается непосредственному воздействию экзогенных факторов, определенным образом реагирует на них, подготавливая организм к наиболее оптимальным вариантам иммунного ответа. В оториноларингологическом отделении ДРКБ “Ем. Коцага” в течение 1995 -2009 гг. было проведено комплексное лечение и взято под наблюдение 280 детей с хроническим компенсированным тонзиллитом. Положительные результаты были получены в 86% случаев, что позволило сохранить целостность лимфоидной ткани лимфоидного кольца.

Ключевые слова: небные миндалины, хронический тонзиллит, иммунитет.

Introducere

Inflamația cronică a amigdalelor palatine constituie una dintre cele mai frecvente patologii în domeniul otorinolarinologiei. Anual sunt elaborate noi metode de tratament cu diferite preparate medicamentoase. Cu toate acestea, afectarea

amigdalelor este în continuare o maladie de mare incidență atât la copii, cât și la maturi (15-50% din populație) [1].

Problematika tonsilitei cronice a depășit limitele științei otorinolarinologice, această patologie fiind tot mai des în centrul atenției reprezentanților medicinei teoretice și clinice,

de diferite specialități, ca pediatria, reumatologia, nefrologia, imunologia, alergologia etc. Procesele inflamatorii prezente în țesutul limfatic tonsilar favorizează dezvoltarea complicațiilor sistemice în organism și înrăutățesc patogenia lor [2].

Situate la intersecția căilor aerodigestive, tonsilele palatine acționează ca un organ limfoid dinamic mai mult decât ca unul static și se supune sistemului integral de reglare unitară imunoneuroendocrină. Ele percep și transmit informația despre componența antigenă a mediului ambiant și formează ulterior în componența sa un pul de celule înzestrate cu memorie imunologică, care adaptează macroorganismul la o variantă optimă a răspunsului imun. Acesta este un mecanism perfect și important al funcției umane – funcția de apărare, care-i asigură integritatea structurală și funcțională individuală și-l protejează de agresiunea antigenilor străini [3].

În epoca contemporană, posibilitățile de agresiune polietiologică la nivelul mucoasei respiratorii sunt în continuă creștere și amplificare, având în vedere modificarea florei microbiene și nesensibilitatea ei la acțiunea antibacteriană. Tonsilele palatine sunt obligate să facă eforturi deosebite de adaptare și de apărare [4].

Referindu-ne la problema etiopatogeniei tonsilitei cronice, ne întrebăm: în ce măsură dereglările imunologice locale corelează cu procesele imune sistemice și care sunt fenomenele ce stau la baza reacției imunității în zona dezvoltării unui proces inflamator izolat? Studiarea acestei probleme este importantă cel puțin din două puncte de vedere: pe de o parte, ea va completa viziunea patogeniei tonsilitei cronice, iar pe de altă parte, ar da impuls nou tratamentului patogenetic, servind, totodată, drept bază la formarea unui prognostic just [5].

Părerea unor cercetători, că procesele patologice în organele limfoide secundare au o importanță minoră, în comparație cu cele ce ating direct imunitatea sistemică, necesită o expunere mai detaliată. Ele pot fi, într-adevăr, minore la copiii cu tonsilite cronice compensate, iar extirparea lor rămâne nedorită, deoarece la acești copii s-au păstrat rezervele funcționale imune și în acest caz se indică tratamentul conservator; pe de altă parte, extirparea amigdalelor palatine este posibilă sau chiar necesară la cei cu amigdalită cronică decompensată, cu posibilități de reacție imună locală, de fapt, epuizate.

După cum vedem, nu e vorba de o importanță minoră sau majoră a amigdalelor palatine, ci de posibilitățile rezistenței locale și de pierderea acestei funcții.

Reieșind din cele expuse, la etapa actuală mediciei demonstrează o prudență explicabilă vizavi de efectuarea tonsilectomiei, mai ales la copii, când funcția lor fiziologică este maximă. Utilizarea noilor metode de apreciere a reacțiilor imunitare locale și sistemice și a corelațiilor acestor procese cu evoluția clinică a maladiei ne va permite pe viitor să elucidăm mai detaliat unele aspecte de etiopatogenie a tonsilitei cronice și să perfecționăm noile metode de tratament conservator complex, pentru stimularea proceselor de asanare și de vindecare a focarelor de inflamație locală. Ca urmare, s-ar vedea în mod cert o diferență dintre rezultatul căpătat, de obicei, și cel posibil în urma stimulării imunității locale sau generale

care, posibil, va asigura o evoluție mai rapidă sau completă a proceselor reparatorii. Stimularea proceselor antiinflamatoare și reparative în tonsilita cronică este posibilă, dar necesită cercetări de standardizare a preparatelor imunostimulatoare, precum și stabilirea mecanismelor ce stau la baza fenomenelor celulare în această stimulare.

Elaborarea criteriilor prognostice ale evoluției proceselor inflamatoare în tonsilita cronică la copii și argumentarea tacticii de terapie conservatoare complexă pentru păstrarea amigdalelor palatine, ca organ important în imunitatea locală și în cea sistemică, este o direcție prioritară în domeniul otorinolaringologiei pediatrice.

Scopul cercetării

Argumentarea tacticii de terapie complexă conservatoare a tonsilitei cronice compensate la copii cu scop de păstrare a amigdalelor palatine ca organ limfoepitelial important în imunitatea sistemică și în cea locală.

Material și metode

Tratamentul conservator se aplică copiilor care suferă de amigdalită cronică compensată sau pacienților cu amigdalită cronică decompensată care refuză să fie operați sau acuzați alte afecțiuni care determină contraindicație pentru amigdalectomie. În ultimii 15 ani în secția Otorinolaringologică a SCR de copii „Em. Coțaga” au fost tratați și luați la evidență 280 de copii cu această patologie. Tratamentul conservator începe cu înlăturarea focarului de infecție din lacunele amigdalene, convingându-ne că lipsește alt focar de infecție din vecinătate. Această procedură se face cu ajutorul unei seringi cu ac special sau prin intermediul instalației de vacuum-terapie, care constă din mâner, două tuburi incluse unul în altul. Unul se unește la o sursă de vacuum, prin altul se aplică, sub presiune, soluții antiseptice de tratament. În funcție de forma și de mărimea amigdalei palatine, la capătul tuburilor se înșurubează capetele ovale, confecționate din ftoroplast de diferite dimensiuni, care se aplică direct pe amigdală. În așa mod se aspiră masele cazeoase din lacune; cele din urmă se spală concomitent cu soluții antiseptice ca furacilina, eucaliptul, propolisul etc. După părerea noastră, ultima metodă are unele avantaje. În primul rând, durează doar 10-15 secunde la fiecare amigdală, fapt important la copii care deseori sunt agitați. În al doilea rând, nu se traumatizează mucoasa criptelor, ea se spală bine. În urma acestor proceduri se crește circulația sangvină și cea limfatică în amigdale, fapt ce contribuie la accelerarea circulației celulelor imunocompetente din amigdale în sânge, și invers. După lavajul criptelor, suprafața amigdalelor se prelucrează cu soluție de lugol, iodinol etc; de asemenea, se aplică aerosolul *tantum* – verde, inhalptul, galgarismele cu soluție *Nucină*.

Pe lângă asanarea amigdalelor, copiilor li se administrează desensibilizante, complex de vitamine, se exclud produsele alimentare care pot declanșa reacții alergice. Fizioprocedurile se aplică numai după asanarea focarului de infecție în amigdale. Durata tratamentului în medie este de 8-10 zile.

Ameliorarea clinică a stării de sănătate a copiilor se manifestă prin dispariția s-au prin micșorarea numărului de angine, dispariția subfebrilității, dispăre mirosul din cavitatea

bucală, crește pofta de mâncare. La examinare se evidențiază diminuarea sau dispariția semnelor de inflamație cronică a amigdalelor palatine.

Având în vedere schimbările imunologice ce apar în organism în caz de inflamație cronică a amigdalelor palatine, după externare, se prescriu preparate imunostimulatoare, ca ribomunil, IRS-19, imudon, care stimulează mecanismele de apărare, specifice și nespecifice, ale sistemului imun al aparatului respirator.

O atenție deosebită, în ultimul deceniu, se acordă creării de noi biomateriale pentru medicina reparatorie. În acest scop sunt utilizate culturi celulare pentru optimizarea și activizarea proceselor de regenerare suprimate. Organismul posedă capacități de autoreparare și, în acest sens, un rol important este atribuit celulelor stem capabile, în caz de necesitate, să stea la baza restabilirii și a activizării proceselor imune locale și a diminuării proceselor inflamatorii [6].

Având în vedere cele expuse, în clinica pediatrică otorinolaringologică s-a implementat o nouă metodă de imunostimulare locală în amigdalita cronică. Aceasta se efectuează prin infiltrarea a 1,5 ml de autolimfocite activate în spațiul periamigdalian. Fiind introduse în spațiul periamigdalian, autolimfocitele activate produc citokine antiinflamatoare. Având receptorii pregătiți pentru o acțiune mai viguroasă, limfocitele activate stimulează și activează limfocitele intacte în regiunea injectată. Fiind activate, aceste celule intacte, de asemenea, încep a produce citokine antiinflamatoare *in vivo*. Ca rezultat, procesul inflamator diminuează, revin în normă procesele metabolice, se reglează imunitatea locală, care apoi corelează fiziologic cu imunitatea generală [7]. În urma acestor proceduri nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații.

Concluzii

Experiența acumulată arată că tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii este eficient în majoritatea cazurilor. Rezultate pozitive în dinamică

au fost obținute în 86% din cazuri. Doar în caz de ineficacitate a tratamentului conservator al amigdalitei cronice compensate (repetarea anginelor și prezența semnelor caracteristice ale inflamației cronice a amigdalelor palatine), se recomandă amigdalectomia. Aceasta permite reducerea numărului intervențiilor chirurgicale și păstrarea integrității inelului limfatic faringian foarte necesar la copii.

Stimularea imunității locale și a celei generale asigură o evoluție mai rapidă și completă a proceselor reparatorii; ea necesită pe viitor cercetări de standardizare a preparatelor imunostimulatoare, precum și stabilirea mecanismelor ce stau la baza fenomenelor celulare stimulative.

Bibliografie

1. Popa VI., Ababii D., Gafenco I., Tonsilita: Trecutul, prezentul și viitorul ei. Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2007.
2. Быкова В. П. Морфофункциональная организация небных миндалин как лимфоэпителиального органа, Вестн. оторинол., 1998, №. 1, с. 41- 45.
3. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everzthing the ENT surgeon needs to know. British Association for Paediatric Otorhinolaryngology, 2003.
4. Bară C. Imunologie fundamentală. Biologia răspunsului imun. București, 1996.
5. Ababii I., Șroit I., Gladun E., Ghidirim Gh. Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator. Chișinău, 2004, p. 99 -100.
6. Nacu V., Danilov L., Tagadiuc O., Nacu L., Fulga V. Unele aspecte de activizare a procesului de regenerare prin culturi celulare. Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”, V.1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Ed. VI, Chișinău, Medicina, 2005, p. 112-118
7. Danilov L., Ababii I., Maniuc M., Camiș E., Cabac V. Brevet de invenție: nr. 4905, „Metodă de tratament al amigdalitei cronice la copii”.

Lucian Danilov, dr., conferențiar

Catedra Otorinolaringologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. V. Alecsandri, 2

Tel.: 731963

E-mail: luciano@mail.md

Recepționat 11.09.2009

Funcția respiratorie la copiii cu fibroză chistică, asociată cu astmul bronșic și cu afecțiuni otorinolaringologice

S. Șciuca, M. Maniuc, A. Cotoman, O. Turcu

Catedra Pediatrie, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, USMF „Nicolae Testemițanu”

Respiratory Function in Children with Cystic Fibrosis Associated with Bronchial Asthma and Otorhinolaryngological Diseases

This study included 26 children 6-18 years old. The study group consisted of 13 children with associated cystic fibrosis (CF), bronchial asthma and otorhinolaryngological (ORL) diseases. The control group included 13 children with CF without signs of asthma and ORL diseases. The results of the study showed the increased frequency of atopic family history, antecedents of personal allergy (atopic dermatitis, allergic rhinitis), and ORL pathology in children from the study group. The spirographic values were significantly lower ($p > 0,001$) in CF associated with bronchial asthma (FVC $54,38 \pm 4,2\%$, FEV₁ $54,92 \pm 5,45\%$, FEF₂₅₋₇₅ $60,84 \pm 9,57\%$) than in that of the children from the control group (FVC $67,89 \pm 2,4\%$, FEV₁ $72,84 \pm 2,8\%$, FEF₂₅₋₇₅ $115 \pm 5,43\%$).

Key words: bronchial asthma, cystic fibrosis, ORL pathology.

Респираторная функция у детей с муковисцидозом, с сопутствующей бронхиальной астмой и оториноларингической патологией

В настоящую работу были включены 26 детей в возрасте 6-18 лет. Основную группу составили 13 детей с муковисцидозом, с сопутствующей бронхиальной астмой и ЛОР патологией, а контрольную группу – 13 детей с муковисцидозом без признаков бронхиальной астмы и ЛОР патологии. Полученные данные доказали наличие семейной предрасположенности к аллергическим заболеваниям, наличие аллергической и ЛОР патологии в анамнезе, которые преобладали в основной группе. Спирометрическое исследование выявило более выраженную ($p > 0,001$) дисфункцию проходимости бронхов у детей с муковисцидозом и бронхиальной астмой (ЖЕЛ $54,38 \pm 4,2\%$, ОФВ₁ $54,92 \pm 5,45\%$, СОС₂₅₋₇₅ $60,84 \pm 9,57\%$) в сравнении с детьми контрольной группы (ЖЕЛ $67,89 \pm 2,4\%$, ОФВ₁ $72,84 \pm 2,8\%$, СОС₂₅₋₇₅ $115 \pm 5,43\%$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, муковисцидоз, ЛОР патология.

Actualitatea

Afecțiunile alergice constituie o problemă majoră a sănătății publice care, conform prognosticului OMS, vor domina în morbiditatea secolului XXI. Imaturitatea reacțiilor imunologice ale copilului, sensibilitatea excesivă la influențele alergizante exogene, prezența unor factori de risc, cu potențial alergizant în anturajul copilului, și imperfecțiunea funcțională a mecanismelor de adaptare a organismului în creștere sunt acele condiții ce facilitează producerea frecventă la copil a fenomenelor imunopatologice cu diverse prezentări clinice.

Manifestările alergice nu sunt identice pentru toate cazurile clinice: fiecare organism are unele particularități, care îl fac să reacționeze atât la boală, cât și la programul terapeutic, într-un mod strict individualizat. Aceste aspecte individuale se suplimentează și prin faptul că, la copil, există și particularități care-l deosebesc de adult, iar acestea se modifică odată cu înaintarea în vârstă. Pe de altă parte, la același bolnav alergic simptomele pot varia de la o vârstă la alta, de la un episod de boală la altul. Simptomele clinice ale alergiei vor exprima mai întâi de toate leziunile primare în locul de acțiune a alergenuiului cu celulele sensibilizate. În majoritatea cazurilor aceste schimbări au loc în tractul gastrointestinal, dar se afectează și tegumentele, sistemele respirator, nefroureinar, cardiac.

Factorii externi responsabili de sensibilizarea căilor respiratorii, provoacă debutul maladiei și în continuare mențin și agravează astmul pediatric. A fost demonstrată sensibilizarea la acarienii din praful de casă în 65-90% din cazuri de

îmbolnăviri la copiii cu astm bronșic. Animalele domestice constituie un factor important de producere a alergiilor, antigenele cărora persistă în salivă, blană, epiteliu descuamat. Antigenul din blana de pisică, datorită dimensiunilor mici, ușor se transmite cu aerul, pătrunzând în căile respiratorii și favorizează rapid exacerbarea astmului bronșic [2, 7, 9].

Relația „astm bronșic – alergii alimentare” în alergologia pediatrică are o semnificație clinică importantă prin: frecvența înaltă, expresiile morbide severe, implicările terapeutice specifice, programele de profilaxie și de recuperare adaptate incriminării alimentare alergice. Alergia alimentară în astm, de regulă, are caracter polivalent, iar numărul de alergene cu determinism etiologic, se diversifică și crește cu vârsta copilului. O treime dintre copiii cu astm prezintă și manifestări cutanate alergice la alergenele alimentare, situație care impune o abordare diagnostică și terapeutică specifică, complexă.

Astmul bronșic la copii este o entitate nosologică cu caracter cronic, provocată de inflamația bronșică, determinată de mecanismele imunopatologice, locul determinant revenindu-i reacțiilor reaginice imediate [4, 5]. Rolul patofiziologic al fenomenului atopic în astmul bronșic la copii este demonstrat prin „marșul atopic”, care pune în evidență evoluția naturală a simptomelor alergice la copii în timp, cu progresia simptomelor clinice de la alergii alimentare, dermatită atopică până la rinită alergică și astmul bronșic [3, 6]. Cronologia acestor interdependențe, evaluate în studii îndelugate (pe parcursul a 8 ani), au demonstrat că aproximativ 1/2 dintre pacienții cu dermatită atopică severă vor dezvolta astm, în timp ce 2/3

dintre aceștia vor dezvolta rinită alergică. Factorii de risc în dezvoltarea astmului bronșic este rinita alergică, care în 32-64% din cazuri precedă apariția astmului și se înregistrează la 80-90% dintre copiii cu astm bronșic. Acestei probleme actuale îi este consacrată *Inițiativa Rinita Alergică și Impactul său asupra Astmului* (ARIA), în colaborare cu OMS [1].

Studiile antecedentelor familiale confirmă riscul apariției astmului bronșic în 60% din cazuri la copiii cu un părinte, care manifestă maladii alergice. Dacă ambii părinți prezintă alergii, riscul dezvoltării astmului crește până la 80% din cazuri, comparativ cu copiii, ai căror părinți sunt sănătoși, probabilitatea dezvoltării maladiei este până la 19% din cazuri [4, 8].

Rolul de trigger în declanșarea astmului bronșic îi aparține infecțiilor virale (*pertussis*, VRS), bacteriene (*Mycoplasma*).

Odată cu îmbunătățirea condițiilor de trai, are loc micșorarea cazurilor de infecții respiratorii virale și bacteriene în vârsta copilăriei, fapt care condiționează micșorarea funcției limfocitelor T-helper, tip 2, și reduce dezvoltarea ulterioară a alergiei [13].

Comorbiditatea astmului, la copiii cu infecții respiratorii, cu infecții otorinolaringologice, este tratată diferit în literatura de specialitate, de la negarea rolului patogen al infecției în astmul pediatric până la recunoașterea ei cu rol de factor trigger în declanșarea acceselor astmatice la copii [15]. Conform studiilor, 80% dintre copiii cu patologie alergică (dermatită, astm bronșic) asociază sindromul dereglărilor de protecție antiinfecțioasă, conform căror patologia ORL se înregistrează în 38% din cazuri, infecțiile bacteriene – în 43,6-50% din cazuri. Dintre flora patogenă mai des depistată sunt: cocii gram-pozitivi (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*), bacilii gram negativi (*Haemophilus influenzae*) și flora atipică (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Iar în infecția bacteriană la copiii cu astm este necesară terapia antibacteriană în scopul eradicării agentului bacterian [14]. Efectuarea terapiei antibacteriene neadecvate cu cronicizarea procesului infecțios, favorizează evoluția astmului bronșic la copii. Actualmente este elaborată direcția implementării tacticii antimicrobiene diferențiale și a profilaxiei astmului pediatric comorbid cu infecțiile bacteriene [16].

FC este o maladie ereditară monogenică autosomal-recesivă, cu evoluție cronică progresivă, determinată de producerea unor secreții anormale, vâscoase de glandele cu secreție exogenă și caracterizată prin manifestări sino-pulmonare cronice, diaree cronică, sindrom de maldigestie, malabsorbție și de malnutriție. Deseori căile respiratorii superioare și inferioare în FC sunt colonizate cronic de microorganisme patogene chiar din etapele precoce ale maladiei. În infecția pulmonară cronică din FC mai frecvent sunt implicați astfel de germeni ca *Ps. aeruginosae*, *S. aureus* și *H. influenzae*, cu un impact negativ în evoluția bolii.

Afectarea funcției pulmonare în FC, asociată cu astm bronșic, poate fi obiectivată prin înregistrarea și prin aprecierea indicilor spirometrici în diferite grade de severitate. Măsurarea funcției respiratorii prin spirometrie aduce o

contribuție informațională directă la stabilirea gradului de obstrucție, a variabilității și a reversibilității obstrucției bronșice, dar și pentru evaluarea gradului de tulburări restrictive [9, 10].

Scopul studiului

Evaluarea funcției respiratorii la copiii cu FC, asociată cu astm bronșic și cu afecțiuni otorinolaringologice.

Material și metode

În studiu au fost incluși 26 de copii (vârsta 6-18 ani), cu diagnosticul de FC, asociată cu afecțiuni otorinolaringologice. Diagnosticul de FC a fost stabilit în baza semnelor clinice caracteristice, a datelor anamnestice și a examenului paraclinic (testul sudorii pozitiv, identificarea mutațiilor genei FC). Copiii examinați au fost divizați în 2 grupuri: grupul I a inclus pacienți cu FC, asociată cu astmul de diferit grad de severitate, iar grupul II – copii cu FC, fără astm bronșic. Lotul martor a inclus 13 copii cu FC, fără simptome de astm și maladii ORL.

Diagnosticul de astm a fost confirmat conform criteriilor GINA și explorărilor paraclinice suplimentare.

Evaluarea funcției respiratorii a fost efectuată cu spirometrul *AUTOSPIRO MINATO*, (Japonia) în secția de diagnostic funcțional a ICȘDOSMșiC, fiind determinați următorii parametri: FVC – capacitatea vitală pulmonară forțată; FEV₁ – volumul expulzat în prima secundă a expirației forțate reprezintă expirarea rapidă a aproximativ 4/5 din capacitatea vitală (VC); indicele Tiffeneau – FEV₁/VCx100% (valoarea normală pentru copii > 90%); FEF₂₅₋₇₅ – debitul mediu expirator maxim; PEF – debitul expirator maxim de vârf; MEF₇₅,^{50,25} – debitul expirator maxim instantaneu respectiv la 75%, 50%, 25% din capacitatea vitală, sunt indici mult mai sensibil decât FEV₁/VC în diagnosticul sindromului obstructiv discret distal. Investigațiile au fost efectuate dimineața preponderent, anterior de inițierea tratamentului specific cu bronhodilatatoare.

Rezultate și discuții

Evaluarea antecedentelor familiale a pus în evidență, la copiii din lotul de studiu, prezența diferitelor manifestări de origine atopică; ca astmul bronșic (AB) – 23,2%; rinită alergică (RA) – 30,7%, și antecedente atopice cutanate (AA) – dermatită atopică, eczemă, urticarie – în 46,1% din cazuri (fig. 1).

Asocierea FC cu astm persistent moderat a fost identificată în 61,6% din cazuri, iar cu astm persistent sever – la 38,4% dintre copiii examinați.

În grupul copiilor cu FC, neasociată cu astmul, antecedentele alergice familiale se constatau mult mai rar. Astfel, astmul la părinții copiilor cu FC s-a relatat de 1,8 ori mai rar decât la copiii cu FC, asociată cu astm bronșic. Rinita cu caracter alergic era prezentă la ¼ dintre părinții din lotul de control. Antecedente atopice la rudele de gradul I erau frecvente în ambele grupuri, cu o ușoară predominare în lotul de studiu (fig. 1).

Patologia ORL era confirmată mai frecvent la copiii cu FC, asociată cu astm bronșic. Rinita alergică a fost stabilită la 2

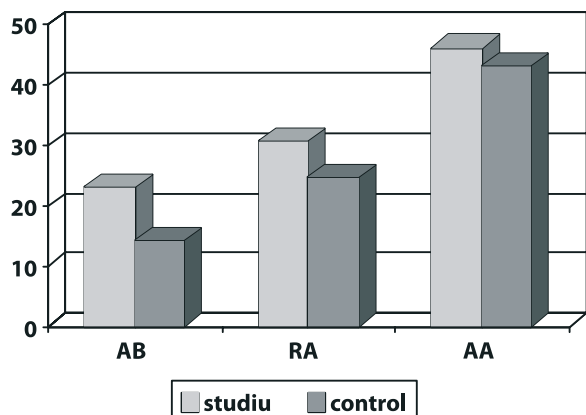


Fig. 1. Antecedente familiale la copiii cu FC, asociată cu astmul.

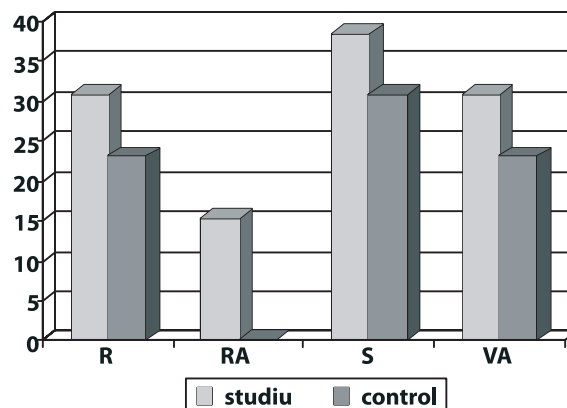


Fig. 2. Patologia ORL la copiii cu FC, asociată cu astmul.

copii (15,38%); vegetațiile adenoide (VA) – la 4 copii (30,76%); otitele medii (OM) – 2 copii (15,38%); sinuzitele (S) – 5 copii (38,46 %). Rinita cu caracter alergic a fost diagnosticată doar la copiii cu astm bronșic, fiind absentă în cazul copiilor cu FC (fig. 2). Asocierea diferitelor entități ORL (sinuzite + vegetații adenoide, sinuzite + rinite) a fost relevată numai la copiii cu fibroză chistică și cu astm – S+VA (23,07% din cazuri), S+R (15,38%).

Indicii spirometrici, la copiii cu FC prin comorbiditate cu astm, au relevat dereglări restrictive semnificative ($p < 0,001$), care se caracterizau prin reducerea FEV_1 la $54,92 \pm 5,45\%$ și FVC – la $54,38 \pm 4,2\%$ din valoarea prezisă, comparativ cu acești indicatori din grupul de control (FEV_1 $72,84 \pm 2,8\%$, FVC $67,89 \pm 2,4\%$). Această reducere marcantă ($p < 0,001$) a FEV_1 și a FVC, la copiii din lotul de studiu, poate fi argumentată prin bronhospasmul, care constituie esența patogenică a astmului, și este absent la copiii cu FC (tabelul 1). Indicele FEF_{25-75} – unul dintre parametrii sensibili pentru aprecierea dereglărilor de permeabilitate la nivelul bronhiilor de calibru mic, a fost semnificativ scăzut ($60,84 \pm 9,57\%$, $p > 0,001$) în grupul copiilor cu FC, asociată cu astmul, iar în lotul martor valoarea FEF_{25-75} a fost redusă mai puțin – $72,84 \pm 2,8\%$. Tulburările obstructive severe prin indicele PEF s-au constatat în ambele loturi cu expresie semnificativă în cazurile de FC, asociată cu astmul, unde este prezent un element patogenetic suplimentar – bronhospasmul.

Tabelul 1

Caracteristica indicilor spirometrici la copiii cu FC, asociată cu astmul bronșic

| Parametri spirometrici, % | FC + AB (n = 13 copii) | FC fără AB (n = 13 copii) |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| FVC | $54,38 \pm 4,2$ | $67,89 \pm 2,4^*$ |
| FEV1 | $54,92 \pm 5,45$ | $72,84 \pm 2,8^*$ |
| FVC/FEV1 | $83,38 \pm 5,49$ | $94,2 \pm 5,07^*$ |
| FEF25-75 | $60,84 \pm 9,57$ | $83,17 \pm 5,07^*$ |
| PEF | $52,30 \pm 5,57$ | $60,9 \pm 3,28^*$ |
| MEF75 | $50,76 \pm 6,44$ | $74,6 \pm 4,09^*$ |
| MEF50 | $51,23 \pm 7,95$ | $80,7 \pm 4,98^*$ |
| MEF25 | $61,92 \pm 9,85$ | $102,37 \pm 7,95^*$ |

* $p > 0,001$.

Permeabilitatea arborelui bronșic, la copiii din lotul de studiu, a fost dereglată la nivelul bronhiilor de diferit calibru, fapt confirmat prin evaluarea parametrilor spirometrici MEF_{75} – $50,76 \pm 6,44\%$, MEF_{50} – $51,23 \pm 7,95\%$, MEF_{25} – $61,92 \pm 9,85\%$ și asigurat de caracteristicile patofiziologice ale astmului bronșic, care suplimentează modificările patologice bronhopulmonare din FC. În lipsa astmului bronșic FC evoluează cu tulburări de conductibilitate a bronhiilor mai puțin exprimate (MEF_{50} – $80,7 \pm 4,94\%$, MEF_{25} – $102,37 \pm 7,95\%$), deoarece în geneza dereglărilor funcției respiratorii în această patologie nu este implicat bronhospasmul reversibil. Doar bronhiile de calibru mare (MEF_{75} – $74,6 \pm 4,09\%$) prezintă reduceri patologice ale funcției respiratorii. Sindromul obstructiv în FC este cauzat de acumularea sputei, de edemul căilor respiratorii, de inflamația peretelui bronșic și de producerea intensivă a secretului vâcos. Leziunea cea mai importantă a căilor respiratorii este rezultatul infiltrației provocate de agenții bacterieni agresivi, implicați nemijlocit în cronicizarea procesului inflamator bronhopulmonar. Prezența sindromului obstructiv argumentează necesitatea unei strategii terapeutice suplimentare, cu ameliorarea permeabilității bronșice și cu evacuarea efectivă a secrețiilor, element indispensabil în managementul pacientului cu FC.

Concluzie

FC asociată cu astmul bronșic este marcată de antecedente alergologice familiale și de prezența frecventă a rinitelor, în special, alergice, a sinuzitelor și a vegetațiilor adenoide, influențează nefast funcția respiratorie în căile aeriene superioare, dar și evoluția complexului maladiv. Cercetările spirometrice la copiii cu FC, asociată cu astmul, se caracterizează prin predominarea tulburărilor obstructive și restrictive, cauzate de schimbările ireversibile în sistemul respirator, care determină particularitățile clinice ale bolii și caracteristicile evolutive ale procesului pulmonar patologic.

Bibliografie

1. Bosquet J. et al. Allergy rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Pocket Guide, WHO, 2001, 23 p. European Allergy White Paper. Brussels, 1998, 117 p.
2. Botnaru V. Bolile aparatului respirator. Chișinău, 2001, p. 73-81.
3. Gern J. L., Lemanske R. F. Infectious triggers of pediatric asthma. Pediatr. Clin. North Am., 2003; 50(3): 555-75.

4. Martin L. D., Rochelle L. G., Fisher B. M. Airway epithelium as an effector of inflammation: molecular regulation of secondary mediators. *Eur. Respir. J.*, 1997, vol. 10, p. 2139-2146.
5. Mihălțan F., Ulmeanu R., Stoicescu I. Astmul. Ce este și cum îl tratăm. București, 1998, p. 20-29.
6. Spergel I. M. Atopic Dermatitis and the atopic march, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 112(6): 117-27.
7. Șciuca S. Bronhopatii recurente și cronice la copii. Chișinău, 2002, p. 104-106
8. Балаболкин И. И. Атопия и аллергические заболевания у детей, *Педиатрия*, 2003, №. 6, с. 92-102
9. Геппе Н. А. Аллергические болезни у детей. Москва, 2005, 78 с.
10. Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы Атмосфера, Москва, 2006, 104 с.
11. Драник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. М. Медицинское информационное агенство, 2003, 604 с.
12. Зайцева О. В. Антигистаминные препараты в практике педиатра. Москва, 2006, 45 с.
13. Национальная програма Бронхиальная астма у детей. «Стратегия лечения и профилактика». Москва, 2006, 100 с.
14. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. и др. Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М., 2008, 124 с.
- недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2002, т. 1, №. 5, с. 74-78.
16. Кухтинова Н. В., Кондюрина Е. Г. Роль атопии и инфекции в клинике бронхиальной астмы у детей. *Росс. вест. перинат. и педиатрии*, 2008, 1, 49 с.
17. Мизерницкий Ю. Л. Пульмонология детского возраста. Проблемы и решения. Москва, 2005, 225 с.
18. Огородова А. И., Петровский Ф. И., Прохорова Т. Г. Контроль над бронхиальной астмой, можем ли мы достичь большего. *Atmosphere*, Москва, 2004, 3(14): с. 26-29

Svetlana Șciuca, dr. h., profesor
 Șef catedră Pediatrie, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Burebista, 93
 Tel.: 552391
 E-mail: ssciuca@rambler.ru
Recepționat 11.09.2009

Evaluarea factorilor atopici la copiii cu wheezing recurent în infecția micoplasmică

S. Șciuca, L. Neamțu

Catedra Pediatrie, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, USMF „Nicolae Testemițanu”

Evaluation of Atopic Factors in *Mycoplasma* Infection in Children with Recurrent Wheezing

The authors examined the influence of the *Mycoplasma* infection on the manifestation of an atopic phenotype in a study of 54 children aged 5 months to 7 years of age diagnosed bronchial asthma and obstructive bronchitis. In the infected group the level of the serum immunoglobulin E (175.8 ± 70.4 UI/ml) and the circulating immune complexes (74.8 ± 7.5 UDO) exceeded the levels of IgE (94.9 ± 53.7 UI/ml) and CIC (32.6 ± 8.1 UDO) in a control group of children without the *Mycoplasma* infection.

Key words: *Mycoplasma* infection, bronchoobstructive syndrome, immunological changes.

Атопический фенотип и микоплазменная инфекция у детей

В работу было включено 54 ребёнка, в возрасте 5 месяцев – 7 лет, с диагнозом бронхиальная астма и обструктивный бронхит, для изучения влияния микоплазменной инфекции на проявление атопического фенотипа. В группе детей с микоплазменной инфекцией уровень сывороточного иммуноглобулина E ($175,8 \pm 70,4$ UI/ml) и циркулирующих иммунных комплексов ($74,8 \pm 7,5$ UDO) превышал уровень IgE ($94,9 \pm 53,7$ UI/ml) и ЦИК ($32,6 \pm 8,1$ UDO) по сравнению с группой детей без микоплазменной инфекции.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, бронхообструктивный синдром, иммунологические изменения.

Actualitatea

Astmul bronșic deține un rol important în patologia pediatrică. Conform datelor din literatură, actualmente se înregistrează creșterea cazurilor de debut al astmului bronșic la copiii de vârstă precoce. În 25% din cazuri diagnosticul de astm bronșic se stabilește pe parcursul primului an de apariție a simptomelor respiratorii, cu manifestări bronhoobstructive, wheezing cu caracter repetitiv [2]. Până la confirmarea diagnosticului de astm bronșic, copiii sunt evaluați cu bronșită

obstructivă recurentă, deseori sunt incluși în grupul de supraveghere medicală „copil frecvent bolnav”, fără a studia mecanismele etiopatogenice și fără a aplica un tratament adecvat. În conformitate cu protocoalele și cu ghidurile internaționale, 3 episoade de bronșită acută obstructivă pe parcursul unui an argumentează stabilirea diagnosticului de astm bronșic la copil [1, 2].

Diagnosticul tardiv și inițierea întârziată a tratamentului astmului bronșic favorizează o evoluție mai severă a maladiei

și reducerea calității vieții copilului. Un rol important în etiopatogenia, realizarea semnelor și în prognosticul astmului bronșic și al bronșitei obstructive îi revine infecției cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydophila pneumoniae* [4]. Procesul infecțios poate fi triggerul bronhospasmului, iar microorganismele *M. pneumoniae*, *M. hominis* – alergenele cauzal-determinante, care pot favoriza instalarea și persistența reactivității bronșice. Gradul de afectare a sistemului bronhopulmonar, în infecția cu agenții patogeni atipici (*Mycoplasma*, *Chlamydophila pneumoniae*), variază considerabil de la 6,2 până la 50%. Unele studii științifice din literatura de specialitate indică că în 32-68% din cazuri factorul etiologic în declanșarea acceselor de astm este *Mycoplasma*, iar în 28-85% din cazuri *Mycoplasma* poate fi agentul etiologic în bronșită obstructivă recidivantă [4, 5].

Infecția cu *Mycoplasma* influențează răspunsul imun al organismului prin disfuncții imune și prin activarea policlonală a limfocitelor, generează procese inflamatorii cronice, astfel contribuind la infectare secundară cu alți germeni și, pe de altă parte, crește hiperreactivitatea bronșică, cu dezvoltarea bronhospasmului. Dereglările imune celulare la nivelul focarelor de infectare cu *Mycoplasma pneumoniae*, leziunile histologice perivasculare și peribronhiale în focarele de infiltrație permit a clasifica aceste modificări ca reacții de hipersensibilitate de tip întârziat. Limfocitele T, limfocitele B, subpopulația CD4⁺ și celulele plasmatice infiltrază pulmonii, apoi au loc amplificarea răspunsul imun, proliferarea și sinteza imunoglobulinelor, cu eliberarea citokinelor proinflamatoare. Infecția micoplasmică se realizează prin inhibiția marcantă a sistemului imun T celular și, mai puțin, a proceselor de fagocitoză. Se modifică și imunitatea umorală prin creșterea numărului de limfocite B, a concentrației serice de IgM și de CIC. Conform datelor literaturii, 30% din cazuri de maladii atopice evoluează cu concentrații normale ale IgE serice, cu mecanisme nonatopice. Se presupune că hiperreactivitatea bronșică poate fi cauzată de inflamația de tip celular, cu eliberarea citokinelor locale fără mecanisme imunologice IgE dependente [3, 4].

Scopul. Aprecierea nivelului seric al IgE și a complexelor imunocirculante în infecția micoplasmică la copiii cu astm bronșic și cu wheezing recurent.

Material și metode

În studiu au fost incluși 54 de copii, în vârstă de 5 luni–7 ani cu astm bronșic, bronșita acută obstructivă. Diagnosticul de astm a fost stabilit în conformitate cu manifestările clinice, antecedente alergologice și cu explorărilor spirometrice adaptate conform criteriilor GINA. Bronșita obstructivă este diagnosticată prin prezența episoadelor de wheezing, declanșate de factorii infecțioși, mai rar noninfecțioși, la copiii mici și de vârstă preșcolară.

Lotul martor, l-au constituit 14 copii cu infecția micoplasmică negativ, diagnosticați cu astm bronșic (3 copii) și cu bronșită obstructivă (11 copii), având caracteristici clinice asemănătoare cu copiii din lotul de studiu.

Toți copiii au fost examinați la infecția micoplasmică prin metoda imunoenzimatică – determinarea anticorpilor

specifici *M. hominis* și *M. pneumoniae* (*Humana*, Germania). Pentru identificarea fenotipului atopic și răspunsului celular imun, au fost realizate investigații imunologice cu determinarea IgE totale prin metoda imunoenzimatică (ИФА–БЕСТ, Rusia), nivelul CIC a fost apreciat prin metoda turbodimetrică.

Rezultate

Infecția micoplasmică a fost confirmată prin cercetări clinico-serologice în 40 de cazuri, dintre care 10 copii cu diagnosticul de astm bronșic (1 copil – cu astm bronșic persistent ușor; 8 copii – cu astm bronșic persistent moderat; 1 copil – cu astm bronșic persistent sever). În 30 de cazuri de infecție micoplasmică respiratorie a fost diagnosticată bronșita acută obstructivă, cu episoade recurente de wheezing în antecedentele anamnestice și cu semne obiective de sindrom bronhoobstructiv.

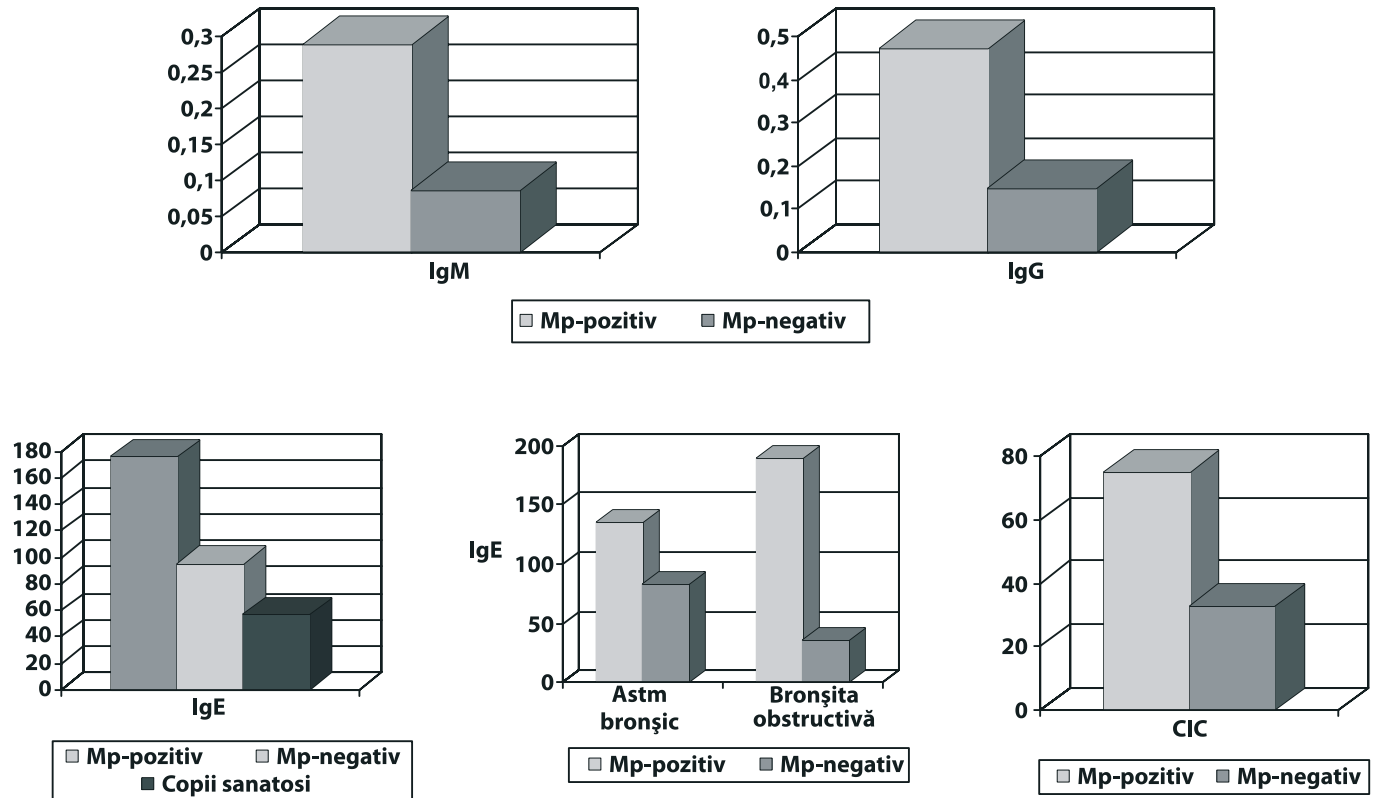
Examenul serologic, cu studierea anticorpilor specifici la infecția *M. pneumoniae*, a confirmat rezultate pozitive în 47,5% din cazuri: 4 copii cu astm bronșic și 15 copii cu bronșită obstructivă. Nivelul seric al IgM specifice la *M. pneumoniae* a constituit $0,29 \pm 0,02$ (cut 0,25), iar concentrația serică de anticorpi IgG antimicoplasmici a atins titrul de $0,47 \pm 0,02$ (cut 0,32) – valori diagnostice pentru confirmarea acestei etiologii. Infecția cu *M. hominis* în titrul diagnostic a fost stabilită în 10 cazuri (IgG $1,03 \pm 0,25$; cut $0,3 \pm 0,01$), dintre care 50% copii erau confirmați cu astm bronșic de diferite grade de severitate și 50% – cu bronșita acută obstructivă. La 27,5% dintre copiii din lotul de studiu a fost diagnosticată coinfectia *M. pneumoniae* ($0,43 \pm 0,03$; cut 0,3) + *M. hominis* ($0,66 \pm 0,1$, cut 0,28), dintre care majoritatea (10 copii) erau cu bronșita acută obstructivă și 1 copil – cu astm bronșic (fig. 1).

Lotul martor, cu rezultate serologice negative la infecția micoplasmică (IgM $0,085 \pm 0,01$, cut 0,25; IgG $0,15 \pm 0,02$, cut 0,29) a inclus 3 copii cu astm bronșic persistent moderat și 11 copii – cu bronșită obstructivă.

Cercetarea mecanismelor imunopatologice, la copiii cu infecția micoplasmică a relevat un nivel seric al IgE de 3 ori mai mare ($175,8 \pm 70,4$ UI/ml), comparativ cu valorile IgE la copiii sănătoși ($56,8 \pm 4,83$ UI/ml) evaluați în cadrul studiului. La copiii din grupul *Mycoplasma*-pozitiv s-a constatat o stare de hiperimunoglobulinemie E de 1,8 ori mai mare decât la copiii din lotul martor ($94,9 \pm 53,7$ UI/ml) (fig. 2).

Fenomenul atopic la copii cu astm bronșic și infecția micoplasmică se manifestă prin hiperimunoglobulinemie E serică de 1,6 ori mai mare ($134,92 \pm 45,3$ UI/ml), comparativ cu valorile IgE serice în grupul martor ($83,4 \pm 71,2$ UI/ml). Concentrațiile serice ale IgE, la copiii cu bronșita acută obstructivă și cu infecție micoplasmică, au fost egale cu $189,4 \pm 92,9$ UI/ml – valori de 5,3 ori mai mari decât nivelul IgE, la copiii cu bronșită obstructivă, fără implicarea infecției micoplasmice ($35,8 \pm 27,5$ UI/ml) (fig. 2).

În patologia bronhoobstructivă de etiologie micoplasmică, nivelul CIC a constituit $74,8 \pm 7,5$ UDO și a fost veridic majorat ($p < 0,05$) de 2,3 ori, comparativ cu copiii fără infecție micoplasmică ($32,6 \pm 8,1$ UDO).



Discuții

Infecția micoplasmică produce hipersensibilizare de tip întârziat, dar și implicarea mecanismelor imunopatologice reagenice cu creșterea nivelului IgE, rezultatul particularităților antigenice ale *Mycoplasma pneumoniae* și ale *Mycoplasma hominis* – activarea policlonală a limfocitelor, cu inducerea reacțiilor imunopatologice (autoimune, alergice, imunocomplexe) [2, 3]. Creșterea nivelului IgE total în ser face deosebit astmul bronșic de etiologie micoplasmică de astmul bronșic de altă etiologie infecțioasă care, de obicei, evaluează cu valori în limita normei ale indicelui IgE [2, 4].

Rezultatele obținute în studiu nostru corespund rezultatelor savanților din SUA, Japonia, care relatează majorarea IgE și a CIC la copiii cu implicarea în procesul patologic bronhoobstructiv a infecției micoplasmice [6, 7].

Ponderea înaltă a infecției micoplasmice în patologia bronhoobstructivă pediatrică argumentează necesitatea studierii rolului etiologic al acestui germen patogen pentru elaborarea metodelor eficiente de tratament etiotrop.

Concluzie

Un rol important în etiologia exacerbărilor de astm și a episoadelor de bronșită obstructivă îi revine infecției *Mycoplasma pneumoniae*, confirmată prin titrul diagnostic al imunoglobulinelor specifice de tip IgG și IgM. Wheezing-ul recurent și astmul bronșic, la copiii cu infecție micoplasmică, evoluează cu valori considerabil majorate ale IgE serice și ale CIC, comparativ cu patologia bronhoobstructivă de altă etiologie.

Bibliografie

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Документы и материалы GINA. 2007, М., 68 с.
2. Зайцева С. В., Зайцева О. В. Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии. Лечащий врач, 2001, № 8, с. 20-26.
3. Мусалимова Г. Г., Саперова В. Н., Карзакова Л. М. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клиничко-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия ронколейкином), Методические рекомендации. Чебоксары, 2003, 52 с.
4. Овсянников Д. Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей. Первый Конгресс педиатров-инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Материалы. М., 2002, с. 141-142.
5. Савенкова М. С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2005, т. 7, № 1, с. 5-15.
6. Ghid actualizat pentru managementul astmului. Ghid practic/Societatea Română de Alergologie și Imunologie Clinică. București, 2008, 86 p.
7. Mai M., Youssef Nagwe A., Kantousk Samar E. Maamoon Chlamydia and Mycoplasma pneumoniae infection in children with bronchial asthma. Research Journal of Medicine and Medical Sciences, 2008, vol. 2, N. 3, p. 164-172.
8. Monica Fonseca-Aten., Ana M., Rios Asuncion Mejias., Susana Chavez-Bueno., Kathy Katz., Ana M. et al. Mycoplasma pneumoniae induces host-dependent pulmonary inflammation and airway obstruction in mice. Am. J. Respir. Cell., Molecular biology, 2005, vol. 32, N. 3, p. 201-210.

Svetlana Șciuca, dr. h., profesor
 Șef catedră Pediatrie, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Burebista, 93
 Tel.: 552391
 E-mail: ssciuca@rambler.ru

Recepționat 11.09.2009

Particularitățile patogenetice în otitele medii la copii în primii 3 ani de viață

S. Diacova

Catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Some Pathogenic Features of the Otitis Media in Infants of the First 3 Years of Life

The article reports clinical manifestations and the results of noninvasive and surgical examinations in infants suffering from otitis media in their first 3 years of life. Otitis media has silent course in the majority of cases. Diagnosis is based on anamnesis, pneumatic otoscopy and impedance audiometry. The analysis of the electroacoustic compliance is the most effective method in the diagnosis of otitis media. Impedance audiometry in conjunction with analysis of electroacoustic compliance reveals some pathogenic features of the disease.

Key words: otitis media in infants, impedance audiometry.

Особенности патогенеза среднего отита у детей первых трех лет жизни

Представлены результаты сравнительного анализа клинических проявлений, неинвазивных исследований и хирургических находок у детей первых трех лет жизни, страдающих средним отитом. Средний отит характеризуется латентным течением в большинстве случаев. Анализ электроакустического сопротивления является наиболее чувствительным в диагностике среднего отита у детей раннего возраста. Импедансометрия в динамике, включая анализ электроакустического сопротивления, раскрывают сущность патогенетических особенностей среднего отита у детей первых трех лет жизни.

Ключевые слова: средний отит у детей первых трех лет жизни, импедансометрия.

Introducere

Otita medie (OM) constituie una dintre cele mai răspândite afecțiuni din copilărie, cu excepția infecției virale a căilor respiratorii. Majoritatea copiilor (până la 90%) suferă de otită medie acută (OMA) cel puțin o dată în viață, 74% copii – de 3 și mai multe ori. Datorită particularităților anatomofiziologice ale organelor ORL și ale întregului organism, inflamația urechii medii la copii, în primii 3 ani de viață, decurge relativ latent, îndeosebi maladiile intercurrente tratate, tratate îndelung cu antibiotice [1]. Lipsa diagnosticului corect și a tratamentului adecvat duc la scăderea stabilă a auzului, la transformarea OM în forme de otită medie exsudativă, recidivantă, adezivă, cronică supurativă, la formarea coles-teatomului și la dezvoltarea complicațiilor intracraniene. Aceste patologii influențează dezvoltarea ulterioară a copilului și dezvoltarea lui psihoemoțională, formarea vorbirii și a intelectului [2].

Simptomatologia locală fiind neexpresivă complică diagnosticul prin metode clasice. Otoscopia, procedeu de primă valoare diagnostică în otiatrică, la copiii mici este puțin informativă, în primul rând dat fiind particularitățile morfofiziologice ale urechii medii la această vârstă și pentru că procesul latent nu definește schimbări sesizabile ale tabloului otoscopic [2, 3, 4].

Material și metode

Observațiilor clinice au fost supuși 935 de copii în primii 3 ani de viață, dintre care 728 – cu forme latente ale inflamației urechii medii și 207 – cu forme manifeste, dar fără perforația membranei timpanice.

La majoritatea pacienților otita a evoluat în contextul unor infecții respiratorii acute, dereglările funcției sistemului digestiv, remarcate aproape la toți bolnavii (91%), au agravat

considerabil starea copilului și au camuflat manifestările clinice ale otitei.

Otoscopia optică și otomicroscopia s-au efectuat la toți copiii în stare de acalmie după 24 de ore de la curățirea canalul auditiv și a membranei timpanice. Rezultatele examinării au fost analizate conform schemei studierii otomicroscopice, elaborate de către noi [2].

Starea funcțională a urechii medii s-a explorat la impedanțmetru conform metodei noastre de realizare și de analiză a datelor obținute la copii în primii ani de viață. Lotul martor l-au constituit 200 de copii sănătoși, sub 3 ani, prin investigarea cărora am verificat valorile în normă ale indicilor otomicroscopici și ale parametrilor electroacustici și electrofiziologici, la copii în primul an de viață.

Diagnosticul s-a confirmat prin rezultatele asanării medico-chirurgicale (miringotomie, timpanotomie, antrotomie), prin analiza citohistologică a materialului și prin dinamica stării generale și a modificărilor locale la bolnavi [4].

Rezultate și discuții

Starea generală și comportamentală a copiilor din lotul studiat se deosebea mult, deși cu o mai mare frecvență am atestat adinamia și starea depresivă, asociată cu agitație în timpul somnului și la hrănire. La majoritatea copiilor (62%) febra lipsea, chiar dacă existau numeroase focare de infecție în organism. Probele generale de sânge frecvent nu indicau schimbări de ordin inflamatoriu.

Otoscopia optică a evidențiat schimbări neînsemnate ale membranei timpanice. În majoritatea cazurilor culoarea membranei timpanice a fost sură-roză (71%); hiperimiată – (16%); sură – (13%). Bombarea membranei timpanice s-a înregistrat în 12% din cazuri; în 86% din cazuri s-au remarcat punctele incerte de reper ale membranei timpanice; în 2 cazuri

s-a înregistrat retracția membranei timpanice. Analizând vârsta copiilor, am remarcat că modificări mai pronunțate ale membranei timpanice au fost la copiii în vârstă trecută de 2 ani.

Semne de rinită, rinofaringită au fost depistate la toți copiii: respirație dificilă de diferite grade, eliminări seroase, apoase până la mucopurulente.

Datele impedansmetriei au fost analizate, în comparație cu descoperirile intraoperatorii, cu rezultatele investigațiilor cito- și histologice.

În majoritatea cazurilor analizate (77,9%) presiunea intratimpanică se încadra în limitele normei – tipul „A” de timpanogramă; ceilalți indici însă au fost sub nivelul valorilor la copiii din lotul de control (compliance – 0,21 cm³, gradientul absolut – 0,06 cm³, cel relativ – 0,25). Suprarigiditatea era apreciată ca o manifestare a inflamației. În 22,1% din cazuri s-au înregistrat timpanograme de tipul „B”. Cooptarea datelor de timpanometrie în dinamică, cu rezultatele descoperirilor intraoperatorii, au contribuit la depistarea unei concordanțe în forma timpanogramei și în schimbările morfologice în urechea medie. Astfel, o mică micșorare a compliancei s-a depistat în debutul bolii, în stadiul de inflamație catarală. Accentuarea proceselor proliferativ-alterative s-a manifestat prin micșorarea în continuare a caracterelor principale ale curbei timpanogramei. Cantitatea mică de exsudat, vâscozitatea lui, particularitățile tubului auditiv, la copii în primii ani de viață, asigură menținerea apogeei compliancei în limitele presiunii normale. Majorarea rigidității sistemului urechii medii poate să se manifeste în debutul bolii doar prin aplatizarea croșetului curbei, cu menținerea compliancei electroacustice generale în limitele normei. Dezvoltarea ulterioară a inflamației duce la aplatizarea treptată a curbei timpanometrice, presiunea în căsuța timpanică rămânând relativ constantă, sau la micșorarea indicilor compliancei și la accentuarea disfuncției tubului auditiv. În etapa finală de dezvoltare a inflamației, conținutul abundent de exsudat și (sau) proliferarea granulațiilor se manifestă prin tipul B al timpanogramei [3].

Aplicarea acestei metode de interpretare a rezultatelor timpanometriei permite să precizăm unele particularități patogenetice ale otitelor medii la copii în primul an de viață. Am determinat 2 căi de dezvoltare a inflamației urechii medii. Prima – clasică, în care închiderea trompei lui Eustache (edem, eliminări etc.) este una dintre cele mai importante în debutul bolii. Conform rezultatelor cercetărilor noastre, această cale este caracteristică copiilor de la șase luni și mai mult, normoponderali, cu reactivitatea organismului normală. În aceste cazuri investigațiile clinice și otomicroscopice uzuale permit diagnosticul corect. Însă copiilor din primii trei ani de

viață le este caracteristică o altă cale de dezvoltare a inflamației urechii medii. Inflamația mucoasei nazale implică mucoasa urechii medii foarte ușor, datorită tubului auditiv deschis și *aditus ad antrum* deschis etc. Evoluția latentă a otitelor medii este determinată de progresia treptată a inflamației și de păstrarea funcției de drenare a tubului auditiv. Aceasta duce la schimbări locale minime, determinând eficiența diagnostică mică a otoscopiei, pe fundal de manifestare pronunțată a simptomelor generale (intoxicație, tulburări funcționale ale altor organe).

Compliancea electroacustică a sistemului urechii medii este unul dintre cei mai sensibili indici și permite depistarea chiar și a reacțiilor inflamatorii minime. Astfel, la copii, în primii ani de viață, timpanometria este mult mai informativă decât otomicroscopia.

Concluzii

1. La copii, în primii 3 ani de viață, otita medie decurge relativ latent în majoritatea cazurilor.
2. Diagnosticul otitelor medii la copii din primii ani de viață se bazează pe datele anamnezei, ale otoscopiei pneumatice și ale impedansmetriei.
3. Valorile compliancei electroacustice sunt cele mai sensibile și permit depistarea chiar și a reacțiilor inflamatorii minime în urechea medie.
4. Aplicarea metodei de interpretare a rezultatelor timpanometriei permite să precizăm unele particularități patogenetice ale otitelor medii la copii mici.

Bibliografie

1. Ababii I., Diacova S. Managementul otitei medii acute la copiii de vârstă precoce. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2002, ediția III, v. 3, p. 196 - 200.
2. Diacova S., Ababii I. Our experience in diagnosis, treatment and follow up of otitis media with effusions in infancy. 6th International Conference on Physiology and Pathology of Hearing. September 14-16, 1999, Mikolajki, Poland. Abstracts, p. 125 - 126.
3. Diacova S., McDonald T., Beatty Ch., Wei J. Ear drops in preventing otorrhea associated with tympanostomy tubes insertion in children 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. May 13-18, 2000; ICC Berlin, Germany. Abstracts, p. 56.
4. Diacova S., Ababii I., Chiaburu A. Tratatamentul chirurgical al otitelor medii la copii // Buletin de Perinatologie, 2002, Nr. 1, p. 46-48.

Svetlana Diacova, dr., conferențiar

Catedra Otorinolaringologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinica ORL Pediatrică

Chișinău, str. Alecsandri, 2

Tel.: 725200

E-mail: svetdiac@yahoo.com

Recepționat 11.09.2009

Evoluția otitei medii exsudative în funcție de tratament

S. Diacova

Catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Evolution of Otitis Media with Effusion in Function of Treatment

The author investigated children suffering from otitis media with effusion, comparing those who received prompt medical and surgical treatment with 30 who underwent surgery 3-5 years later. The work-up included otoscopy, pneumatic otoscopy, otomicroscopy, conventional audiometry, tympanometry, the registration of acoustic reflexes, surgical findings, and an evaluation of the children's functional dynamics. A study of noninvasive examinations and surgical findings revealed that in patients who did not receive prompt treatment more severe forms of otitis media developed. Various forms of otitis media are dynamically interrelated and can be transformed one to other given the lack of comprehensive management.

Key words: otitis media in infants with effusion.

Эволюция экссудативного среднего отита в зависимости от лечения

Представлены результаты функционально-динамического обследования детей, страдающих экссудативным средним отитом. Схема обследований включала отоскопию, пневматическую отоскопию, отомикроскопию, тимпанометрию, регистрацию акустического рефлекса, аудиометрию, анализ хирургических находок, а также функциональные исследования в динамике. Большинство пациентов получили необходимое лечение своевременно (медикаментозное и хирургическое), 30 из них были прооперированы позже (через 3 – 5 лет). Сравниваются результаты неинвазивных исследований и сопоставляются с операционными находками в этих группах. Исследования выявили, что у всех пациентов, которые не получили своевременного адекватного лечения, развились более тяжелые формы среднего отита. Различные формы среднего отита динамически взаимосвязаны и трансформируются из одной формы в другую в случае отсутствия соответствующего лечения.

Ключевые слова: дети, экссудативный средний отит.

Actualitatea problemei

Otita medie (OM) constituie una dintre cele mai răspândite afecțiuni în copilărie, cu excepția infecției virotice a căilor respiratorii. Majoritatea copiilor (până la 90%) suferă de otită medie acută (OMA) cel puțin o dată în viață, 74% copii – de 3 și mai multe ori. Datorită particularităților anatomofiziologice ale organelor ORL și ale întregului organism (fundal alergic, scăderea imunității ș.a.), ca rezultat al otitelor medii acute se poate dezvolta hipoacuzia progresivă care, în timp devine stabilă și ireversibilă [1, 2, 3]. Lipsa diagnosticului oportun și a tratamentului adecvat favorizează otită medie exsudativă, otită medie recidivantă, otită medie adezivă, otite medii cronice supurative, care influențează semnificativ viața socială a copilului (dezvoltarea psihoemoțională, formarea vorbirii și a intelectului) [4, 5]. Auzul la copilul de vârstă precoce are o mare importanță în dezvoltarea psihoemoțională a acestuia. Chiar și hipoacuzia ușoară poate influența nociv formarea vorbirii și a intelectului copilului.

Cauza cea mai frecventă a hipoacuziei, la copiii sub 7 ani, este otita medie exudativă (OME). Între 25 și 60% dintre copiii de vârstă preșcolară suferă de aceasta formă de otita. OME se definește ca prezență a lichidului după membrana timpanică intactă. Mai mult de 60 la sută dintre pacienți se diagnostichează întâmplător, în timpul examenului profilactic [6, 1].

Diverse metode de tratament (conservatoare și chirurgicale), utilizate la această categorie de bolnavi, asigură rezultate funcționale variabile.

Având în vedere toate cele expuse anterior, este necesar a elabora criterii diagnostice și prognostice și a crea un algoritm de management al OME pe baza investigațiilor noninvazive.

Scopul

Scopul lucrării este analiza comparativă a evoluției otitelor medii exsudative în funcția de tratamentul efectuat la copiii care s-au aflat sub supravegherea noastră.

Material și metode

Sub supravegherea noastră s-au aflat 300 de copii cu OME. Predominau copiii din grupul preșcolar (4-6 ani) – 173 de copii; 96 de copii au fost de vârstă precoce (sub 3 ani); 31 de pacienți – între 7 și 14 ani. Majoritatea pacienților erau băieți.

Pacienții au fost examinați conform *Schemei de examinare otologică a copilului*, elaborate de noi, care include date detaliate de anamneză, otoscopie optică, otoscopie pneumatică, otomicroscopie, timpanometrie și de înregistrare a reflexului stapedian, audiometrie, rezultate ale investigațiilor intraoperatorii, rezultate funcționale după tratamentul conservator și după tratamentul chirurgical.

În funcție de tratamentul administrat pacienții au fost divizați în 4 loturi: I lot (115 copii), la care s-a efectuat numai adenotomia; lotul II (128 de copii), la care adenotomia se îmbina cu tratamentul conservator, și lotul III, care include 47 de copii (93 de urechi), care au fost supuși timpanostomiei cu adenotomie. Lotul IV consta din 30 de copii care, din diferite motive, nu au făcut la timp tratamentul indicat, dar au rămas sub supravegherea noastră.

Rezultate și discuții

Majoritatea cazurilor de OME au fost diagnosticate în timpul examenului profilactic, la copii cu dereglări ale vorbirii

și cu schimbări în statutul neurologic. Acuze caracteristice (scăderea auzului, înfundarea urechii, senzația de lichid în ureche) au prezentat numai 32 de pacienți. În 138 de cazuri lipseau plângerile caracteristice pentru OME din partea părinților cu copii mici. Dar la toți pacienții au fost notate schimbări în sfera psihoneurologică (iritabilitate, comportament inadecvat etc.).

OME decurge relativ asimptomatic, fără semne de inflamație acută (otalgie, febră, agitație), se caracterizează prin dereglările auzului, zgomote auriculare și prin senzații de prezență a lichidului în ureche. Toate aceste semne, la copil în primii ani de viață, se manifestă prin comportament neadecvat, uneori – dereglări de somn. Scăderea auzului în debutul afecțiunii are un caracter nepronunțat și instabil ce se agravează treptat, cu menținerea procesului patologic în urechea medie. Aprecierea stării auzului de către copil, părinți și de către pedagogii din instituțiile preșcolare este neadecvată. Toate acestea sunt cauzele adresării tardive la medic, când procesul cronic la nivelul urechii medii este deja format.

Diverse manifestări alergice în timpul examinării au fost remarcate la 24% dintre copii, în anamneză – la 36%.

Patologia nazofaringelui a fost depistată la majoritatea pacienților. Hipertrofia vegetațiilor adenoide, de gradele II-III, s-a stabilit în 68% din cazuri, iar la jumătate dintre copiii cu această patologie au fost prezente semnele de inflamație cronică. Hipertrofia amigdalelor palatine și manifestări ale amigdalitei cronice au fost diagnosticate în 18% din cazuri. Conform anamnezei, 23% dintre copiii examinați au fost supuși adenotomiei și amigdalectomiei, 66% au suportat otite, inclusiv în jumătate din cazuri s-au înregistrat otite în mod repetat. 12 copii au fost tratați de otită medie acută recidivantă.

Forma cronică a OME a fost constatată la 172 de copii, în 91% din cazuri afecțiunea fiind bilaterală. În toate cazurile au fost prezente semnele caracteristice otoscopice: dereglări ale transparenței în 73%; retractor membranei timpanice – în 63%; nivel de lichid sau așa-numitele bule „aer-lichid” – în 15,9%; micșorarea sau lipsa complianței membranei timpanice – 100%.

Scăderea auzului a fost de tip de transmisiune – la 88% din urechi, mixtă – la 12% din urechi.

Timpanograma de tipul B a fost înregistrată în 86% din cazuri, în alte 14% – de tipul C, cu indici ai complianței scăzuți. Pentru copiii sub 3 ani era caracteristică simetria schimbărilor funcționale ale urechii în 78%. Cu vârsta, frecvența simetriei scade până la 27% la copiii cu vârsta de 10–14 ani.

Alegerea metodei de tratament a depins de manifestările clinice și funcționale ale patologiei urechii medii și ale nazofaringelui și de decizia părinților.

Metode de tratament

Adenotomia se efectuează cu anestezia generală (endotraheală – Narcotan + O₂) și sub control optic, de regulă, la toți bolnavii.

Tratamentul conservator prezintă un complex de medicație antibacteriană, antialergică, proceduri, având ca scop recuperarea funcției trompei auditive (terapie inha-

latoare cu aerosoli disperse de antibiotice, corticosteroizi, vasoconstrictoare, la necesitate – administrarea de fermenți sau administrarea transtubară a soluțiilor medicamentoase; insuflarea trompei auditive; electroforeză cu fermenți și cu antiinflamatoare endaural; pneumomasajul membranei timpanice, iradiere cu raze laser sau ultraviolete etc.

Timpanostomia se realizează cu anestezie generală, sub control microscopic, după metoda elaborată de noi. După aspirația minuțioasă a exsudatului, se instilează soluții de antibiotic și steroid, se fixează tuba timpanostomică, care rămâne în cavitatea timpanică 6-14 luni.

Otoscopia optică și examinarea auzului au fost efectuate în dinamică, la intervale de o săptămână, o lună, 3 luni, 6 luni, 1 an, 2 ani, 3 ani după tratament. La toți copiii cu membrana timpanică intactă, examinarea cuprindea și impedansmetria.

Pentru majoritatea bolnavilor din primul lot a fost caracteristică dinamica treptată ondulată a datelor otoscopice și a indicilor audiometrici, cu ameliorarea sau cu normalizarea lor după 1 și după 3 luni. În 23,6% (53 de urechi) din cazuri schimbări remarcabile ale stării funcționale a urechii medii nu s-au constatat. Supravegherea ulterioară a evidențiat nivelarea dinamicii în mai mult dintre jumătate din cazuri (52,6%) la a 6-a lună după adenotomie. În răutățirea stării funcționale, prin scăderea auzului și revenirea curbei timpanometrice spre tipul B sau tipul C, s-a constatat în 118 urechi, dintre ele în 71 de cazuri s-a diagnosticat acumularea exsudatului, în 23 – diferite stadii de manifestări ale tubotimpanitei. Peste 6–24 de luni, în 68 de urechi din acest grup a fost confirmată persistența otitei medii: în 48 – otita medie exsudativă; în 6 – otita medie recidivantă; în 16 – otita medie adezivă, din care cauză a fost efectuată timpanostomia. În timpul operației, cavitatea timpanică a fost examinată cu ajutorul microscopului. Schimbări morfologice în cavitatea timpanică au fost pronunțate: în 38 de cazuri s-au depistat eliminări mucoase; în 12 – mucopurulente; în 2 – seroase; în 19 urechi au fost atestate granulații în cavitate timpanică; în 22 – schimbări adezive, cicatrizante în cavitatea timpanică și în membrana timpanică, în 10 dintre aceste cazuri membrana timpanică a fost plasată pe promontoriu.

Tratamentul complex, care include adenotomia și măsurile conservatoare (lotul II), a influențat în mod esențial dinamica auzului. La majoritatea dintre cazuri (219 urechi – 85,5%) ameliorarea maximă s-a observat spre sfârșitul ședinței de tratament. Dar la o treime dintre cazuri (92 de urechi – 36%), la trei luni după operație s-a înregistrat o înrăutățire a indicilor audiometrici și timpanometrici. La expirarea a 6 luni au fost prezente schimbări, caracteristice pentru exsudat în 112 urechi (43,8%); în 12 urechi – semne ale tubootitei. Peste 6–24 de luni, la 42 urechi din acest grup a fost confirmată persistența otitei medii: la 37 – otita medie exsudativă; la 3 – otita medie recidivantă; la 2 – otita medie adezivă, din care cauză a fost efectuată timpanostomia. În timpul operației cavitatea timpanică a fost examinată cu folosirea microscopului. Schimbări morfologice în cavitatea timpanică au fost pronunțate: în 32 de cazuri s-au depistat eliminări mucoase; în 2 – mucopurulente; în 8 – seroase; în

6 urechi au fost atestate granulații în cavitate timpanică; în 6 – schimbări adezive, cicatrizante în cavitatea timpanică și în membrana timpanică; în 2 dintre aceste cazuri membrana timpanică a fost plasată pe promontoriu.

În lotul III (timpanostomia + adenotomia – 93 de urechi) ameliorează auzului s-a înregistrat, începând cu prima săptămână după operație; fapt remarcat, în primul rând, de către copii și de către părinții lor. Examinările audiometrice, efectuate în dinamică după 1, 3 și după 6 luni au confirmat îmbunătățirea stabilă a auzului aproape în toate cazurile. Eliminările din urechi, de scurtă durată (3-4 zile), legate de infecții respiratorii intercurente, care au fost observate la 21 de urechi, nu au influențat auzul. Peste 1 an, în timpul înlăturării tubelor timpanostomice, în 7 urechi s-au depistat eliminări mucoase; peste 2 ani, din cauza persistenței otitei medii exsudative a fost efectuată timpanostomia repetată la 4 urechi (2 pacienți). Schimbări caracteristice otitei medii recidivante și adezive nu au fost depistate.

În lotul IV (fără tratament), investigațiile funcționale în dinamică au fost posibile numai peste 2-5 ani după stabilirea diagnosticului. Din 30 de pacienți, care nu au făcut tratament, aproape la toți s-a constatat progresia patologiei urechii medii. Forma exsudativă a rămas la 5 copii (10 urechi), la 18 copii s-a înregistrat otita medie recidivantă (34 de urechi), în 5 cazuri (7 urechi) s-au determinat poșete de retractorie (otita medie adezivă), la doi copii (3 urechi) otita medie a devenit cronică purulentă.

Investigațiile noastre confirmă dificultatea stabilirii diagnosticului de otită medie cronică exsudativă la copiii de vârstă preșcolară. Scăderea auzului în debutul afecțiunii are un caracter nepronunțat și instabil care se agravează treptat, cu menținerea procesului patologic în urechea medie. Aprecierea stării auzului de către copil, părinți și de către pedagogii din instituțiile preșcolare este neadecvată. Toate acestea sunt cauzele adresării tardive la medic, când procesul cronic la nivelul urechii medii este deja format.

Diagnosticarea instrumentală a OME este foarte dificilă. Metode clasice otologice, cum sunt otoscopia și audiometria convențională la copiii cu vârsta de până la 3 ani sunt neinformative. Aplicarea metodelor contemporane ca otoscopia pneumatică, microotoscopia și impedansmetria, având în vedere particularitățile anatomofiziologice și psihoemoționale ale copilului, necesită un utilaj modern, experiența medicului și cooperarea copilului. De aceea majoritatea cazurilor de OME se diagnostichează în centre specializate ORL pediatriche.

Alegerea metodei adecvate de tratament trebuie să fie în concordanță cu stadiul de evoluție a OME (durata bolii, caracterul lichidului în cavitatea timpanică, caracterul

schimbărilor mucoasei în cavitatea timpanică, funcția tubei auditive, caracterul patologiei în nazofaringe). Dar durata bolii la copiii cu vârsta de până la 3 ani în majoritatea cazurilor nu este cunoscută, deoarece patologia se dezvoltă latent, asimptomatic. Caracterul patologiei în cavitatea timpanică, trompa auditivă și în nazofaringe poate fi precizat numai în timpul intervenției chirurgicale.

Patologia nazofaringelui (hipertrofia vegetațiilor adenoidice, adenoidita, sinuzita, amigdalita etc.) are un rol important în patogenia bolii, dar, cu timpul, încetează a mai fi singurul substrat al otitei. Schimbările patologice din urechea medie capătă un caracter independent, relativ ireversibil. În aceste cazuri numai timpanostomia asigură ameliorarea stabilă a auzului. Îmbunătățirea funcției urechii medii prin alte metode de tratament (adenotomie, metode conservatoare) este puțin eficientă, necesitând controlul periodic al auzului ca până la urmă să se impună timpanostomia.

Concluzii

1. Este necesară elaborarea unui sistem de *screening* al auzului la copiii de vârstă preșcolară.
2. Otita medie exsudativă are un caracter evolutiv, care necesită diverse scheme de tratament în funcție de schimbările patomorfologice ale urechii medii.
3. Durata lungă a OME cu schimbări din partea urechii medii, lipsa eficienței tratamentului conservator sunt indicații pentru timpanostomie.

Bibliografie

1. Ababii I., Diacova S. Evoluția otitelor medii la copii. Buletin de perinatologie, Chișinău, 2001, Nr. 2, p. 37-40.
2. Jung T., Hanson J. Classification of otitis media and surgical principles. The Otolaryngologic Clinics of North America. Vol. 32, N. 3. June 1999, p. 369-383.
3. Bluestone C. D., Klein J. O. (Eds.), Decker Hamilton B. C. Otitis Media in Infants and Children, 4th ed, Ontario 2007.
4. Teele D. W., Klein J. O., Rosner B. A. et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. J. Infect. Dis., 1989; 160:83.
5. Rosenfeld R. Comprehensive management of otitis media with effusion. The Otolaryngologic Clinics of North America. Volume 27, N. 3, June 1994; p. 443 - 456.
6. Peterson M., Paparella M. Otitis media with effusion and early sequelae: flexible approach. The Otolaryngologic Clinics of North America. Vol. 32, N. 3. June 1999; p. 391 - 400.

Svetlana Diacova, dr., conferențiar

Catedra Otorinolaringologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinica ORL Pediatrică

Chișinău, str. Alecsandri, 2

Tel.: 725200

E-mail: svetdiac@yahoo.com

Recepționat 11.09.2009

Surditatea la copii

A. Chiaburu, D. Chirtoca, S. Diacova, S. Parii, V. Căpățici

Catedra Otorinolarinologie, USMF «Nicolae Testemițanu»

Hearing Loss in Children

The authors present data about children with hearing impairments which can exist at various places in the hearing chain. If located in the ear canal or in middle ear the impairment is called a conductive loss. If the condition is due to problems in the sensory cells in cochlea or in fibers of the neural pathways it is called a sensoroneural loss which is usually congenital or may be due to other prenatal or postnatal factors. For successful rehabilitation of patients with sensoroneural hearing loss the collaboration of many specialists is necessary.

Key words: hearing impairment, sensoroneural loss, rehabilitation.

Глухота у детей

В работе отражены самые важные аспекты проблемы тугоухости у детей, необходимость ранней диагностики данной патологии с целью последующей реабилитации. Рассмотрены современные классификации тугоухости, этиологические факторы, механизмы развития и методы реабилитации.

Ключевые слова: тугоухость у детей, нейросенсорная тугоухость.

Actualitatea

Surditatea la copii reprezintă un viciu grav reieșind din consecințele sale asupra dezvoltării ulterioare a copilului. Ca și toate centrele superioare, centrele auditive se dezvoltă doar în măsura în care ele primesc, chiar de la naștere, impulsuri sonore, în caz contrar ele rămân absolut virtuale. La copilul neauzitor nu se formează automatismele nervoase necesare limbajului, întrucât el nu aude ca să reproducă sunete articulate, deși are aceleași posibilități intelectuale și psiho-motrice, buco-faringo-laringiene ca și copilul auzitor.

De asemenea, fără audiție nu poate exista o dezvoltare intelectuală completă. Audiția fiind suportul unei anumite forme de gândire, copilul neauzitor nu-și poate forma și dezvolta gândirea conceptuală, ca urmare acești copii au tulburări în dezvoltarea intelectuală. Prin impactul său asupra dezvoltării psihologice la copil, surditatea este un factor contribuitor la fragilizarea psihicii acestuia și la instalarea diverselor forme expresive de tulburări. Copilul neauzitor, trăind într-un mediu socio-cultural creat și dirijat de oamenii auzitori, se simte izolat prin deficiența sa, el are un sentiment de izolare, evenimentele la care asistă, ne având o reprezentare sensorial auditivă, i se par incorecte, de neînțeles pentru el, străine și ostile.

Toate aceste momente relevă complexitatea problemei date, care depășește cadrul otologiei și care necesită o activitate de comun cu specialiști din diferite domenii: ORL, medici de familie, psihoneurologi, pedagogi, defectologi, psihologi ș.a.

Scopul: ilucidarea celor mai importante aspecte ale problemei surdității la copii, ce ar permite un diagnostic timpuriu cu o reabilitare ulterioară.

Potrivit nivelului leziunii, surditatea se împarte:

- Surditate tip transmisie - în care este implicată urechea externă ori/și cea medie.
- Surditate tip percepție - în care este implicată urechea internă ori/ și centrele superioare.

- Surditate tip mixt – în proces sunt implicate urechea medie și cea internă.

Cauzele surdității sensoroneurale la copii sunt cele mai diverse și pot interveni la diferite etape de dezvoltare pre-, intra-, ori postnatală provocând schimbări ireversibile în analizatorul auditiv. Diagnosticul etiologic este un moment important, dar fiind un diagnostic retrospectiv, nu cuprinde toate aspectele etiologice, ceea ce deseori face dificilă determinarea cauzei surdității sau chiar imposibilă.

Conform datelor literaturii, cauzelor surdității le revine următorul procentaj:

- genetice (50%) autosom-recesive ; autosom-dominante
- patologice prenatale (10%)
- patologice intranatale (5%)
- patologice postnatale (10%)
- cauze necunoscute (25%)

Orice afecțiune intervenită la mamă în timpul sarcinii poate fi cauză posibilă a unei surdități la copil. Importanța bolilor infecțioase (citomegalovirusul, rubeola, toxoplasmoza, sifilisul etc.) suportate de către mamă în timpul sarcinii este bine dovedită de către savanți. Un moment etiologic nu mai puțin important în apariția surdității la copil sunt preparatele ototoxice utilizate în timpul gravidității care provoacă o distrucție a celulelor ciliare externe apoi interne la făt. Tot mai frecvent în literatură apar publicații referitoare la diversitatea patologiilor intervenite în urma drogurilor și intoxicațiilor alcoolice la mamă.

Cauzele din perioada intranatală, care pot provoca o surditate la copil, sunt estimate de la 5-10%. Traumatismul obstetrical, determinat de obicei de intervenții suplimentare în timpul nașterii (instrumente obstetricale, forceps etc.), poate fi o cauză a unei surdități la copil, intervenite în urma diverselor hemoragii. Deficiența de auz în așa cazuri poartă un caracter sensoroneural asimetric. Asfixia poate provoca disfuncții organice și funcționale multiple, dereglarea metabolismului,

homeostazei în urechea internă, care aduc la o surditate tip percepție. Unul la o sută din copiii, ce au avut patologii neonatale grave cu tulburări neurologice, sunt purtători de secheli sensoroneurale auditive (Edwards C.G., 1985.).

Cauzele din perioada postnatală care contribuie la apariția surdității sensoroneurale pot fi cele mai diverse. Surditatea intervenită în urma bolilor infecțioase suportate de către copil rămâne a fi destul de răspândită, cea mai frecventă este surditatea în urma meningitei. Surditatea poate apărea în primele 10 zile după meningită, fiind bilaterală, în unele cazuri asimetrică, severă, ori profundă, care poate progresa treptat, chiar la 6 luni după meningită.

Numeroase studii evidențiază rolul preparatelor ototoxice, în deosebi ototoxicitatea preparatelor este destul de periculoasă pentru prematuri, nou-născuți, copii cu imunitate scăzută și la copiii cu diverse patologii din partea sistemului nervos central.

Traumatismul craniocerebral, fiind o cauză a diverselor hemoragii, poate fi responsabil de o surditate sensoroneurală la copil, de cele mai dese ori asimetrică. Cât privește traumatismul acustic, acesta, de asemenea, se întâlnește la copii, inclusiv ca rezultat al exploziilor de petarde, muzică rok la intensități puternice.

Biroul Internațional de Audiofonologie (BIAP) propune o clasificare a surdităților în funcție de pierderea auzului în dB la frecvențele 500;1000;2000 și 4000 Hz la urechea mai bună (tab. 1).

Tabelul 1

Clasificarea surdității potrivit pierderii de auz

| Surditatea | Pierderea auzului |
|--------------------|----------------------|
| Audiție normală | până la 20 dB |
| Surditate ușoară | 21dB –40dB |
| Surditate moderată | Gr. I 41dB –55dB |
| | Gr. II 56dB –70dB |
| Surditate severă | Gr. I 71dB –80dB |
| | Gr. II 81dB –90dB |
| Surditate profundă | Gr. I 91dB –100dB |
| | Gr. II 101dB –110dB |
| | Gr. III 111dB –119dB |
| Cofoză | 120dB |

În caz de surditate ușoară, vorba normală este percepută, dar unele elemente fonetice vor fi scăpate de copil, acesta va face confuzii fonetice, de exemplu între “p” și “b”; “f” și “v”.

În caz de surditate moderată, pragul vocal este la nivelul de intensitate a vorbirii normale, deci mai jos de pragul de compresie și de diferențiere și departe de pragul de intelegibilitate. Unii copii talentați reușesc între timp a face iluzii de o audiție totuși lung timp, grație labiolecturii. Astfel, se explică diagnosticul întârziat al surdității în cazurile de formă ușoară ori moderată. Acești copii pot urma o școlarizare normală, dacă sunt protejați și au o susținere la defectolog.

În caz de surditate severă sau profundă, vorba nu este percepută. În aceste cazuri copilul, ne având posibilitatea de a controla emisiile vocale proprii, intensitatea, timbrul și calitățile acustice, va înceta a gănguri, mai târziu, când el va

crește va aprecia mediocritatea calității vocii sale, fapt ce va determina deseori perturbări psihologice. Protezele auditive și susținerea ortofonică sunt indispensabile la aceștia. În absența educației speciale, copilul cu surditate severă ori profundă va fi mut.

În funcție de momentul instalării surdității la copil în raport cu apariția vorbirii, unii autori disting 3 categorii de surditate: pre-; peri - și postlinguală.

Surditatea postlinguală este ceea care apare la un copil care știe deja să vorbească și să scrie. Grație sprijinului medico-pedagogic (tratament la indicații, protezare auditivă, ocupații la defectolog), el nu are practic regresie în vorbire.

Surditățile perilinguale sunt acelea care apar la copiii ce încep a vorbi, dar care nu știu a citi. În lipsa educației specializate, limbajul lor va degrada repede. Dar ei au o memorie auditivă spre deosebire de surzii congenitali ori cei cu surditate prelinguală (până a începe a vorbi). Metodele de reabilitare sunt mult mai complicate la această categorie de copii, deoarece este dificil de format un limbaj în absența informației auditive.

Până nu demult se credea, greșit, că surditatea unilaterală la copil nu are consecințe asupra dezvoltării acestuia. Mai mulți cercetători, studiind această latură a surdității la copii, remarcă că o surditate unilaterală severă, sau profundă impune dificultăți în comunicare, în școlarizare și chiar tulburări psihologice. Diagnosticul precoce al deficiențelor de auz la copii este indispensabil în reușita recuperării ulterioare a patologiei date.

Până în prezent cea mai importantă metodă de apreciere calitativă și cantitativă a pierderii de auz rămâne audiometria tonală luminară, aceasta însă este posibilă de realizat mai mult sau mai puțin ușor la copii de la vârsta de 5-6 ani. La copiii de vârstă preșcolară se recurge la audiometria comportamentală. Cu apariția audiometriei bazată pe înregistrarea potențialelor evocate auditiv ale trunchiului cerebral, acestea sunt utilizate tot mai pe larg în evaluarea auzului la copii, chiar din primele zile de viață. Potențialele evocate auditiv iau naștere la diferite niveluri ale analizatorului auditiv ca răspuns la o stimulație acustică și poartă în sine informație obiectivă despre starea fiecărei porțiuni al acestuia. Metoda PEATC este o metodă fiabilă ce permite determinarea pragului audiometric pentru frecvențele cuprinse între 2000 Hz și 4000 Hz cu o corelație satisfăcătoare cu pragul subiectiv al auzului. În practica noastră cea mai mică vârstă de diagnostic al surdității sensoroneurale la copii a fost de o lună.

După descoperirea de către Kemp D., în 1978, a otoemisiunilor acustice, care își găsesc geneza în mecanismele active ale celulelor ciliare externe ale organului Corti, acestea tot mai larg sunt utilizate în diagnosticul surdității la copiii de vârstă precoce, reieșind din caracterul lor obiectiv și atraumatizmul explorării. Principala caracteristică a otoemisiunilor acustice provocate este prezența lor în toate cazurile de auz normal. Otoemisiunile provocate nu sunt emise de către cohlee în cazul unei surdități superioară a 30 dB HL, cauza surdității nu modifică această regulă. Posibilitățile de înregistrare a OEA la copii nu sunt determinată de vârsta acestora și pot fi înregistrate din primele luni de viață.

Impedansmetria în ultimii ani ocupă un loc important în examenul audiologic; grație impedansmetriei audiometria a avansat considerabil, făcând să dispară numeroase erori în stabilirea diagnosticului diferențial al surdității tip percepție de una tip transmisie, fără audiometria tonală pe cale osoasă (lucru important la copilul mic și la copilul necooperabil).

Utilizarea metodelor obiective de diagnostic, ca otomisiunile acustice, potențialele evocate auditiv, impedansmetria, au contribuit la micșorarea vârstei medii de diagnostic al surdității la copiii din republică.

Concluzii

- Pentru reușita recuperării deficiențelor de auz la copii și încadrarea acestora în societate este necesar un diagnostic precoce al surdității cu protezarea auditivă ulterioară.
- Numai o conlucrare în echipă a specialiștilor din diferite domenii (medicii de familie, neonatologi, ORL, defectologi, logopezi, psihologi, audioproteziști) poate rezolva toată complexitatea problemei surdității la copil.

Bibliografie

1. Ababii I., Chiaburu A., Diacova S., Pruneanu E., Zambîțchi N. Le diagnostic des surdités chez le nourrisson et le jeune enfant. VII Congrès Francophonie d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale. Resume des seances. Roumanie, 1999, p. 20.
2. Ababii I., Chiaburu A., Diacova S., Pruneanu E. Depistarea precoce a surdității neurosensoriale la copiii cu patologie perinatală a SNC. Materialele Conferinței anuale a USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, 2000, p. 210-213.
3. Chiaburu A. Diagnosticul surdității sensoroneurale la copiii de vârstă precoce cu patologie perinatală a sistemului nervos central. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2002, 149 p.
4. Francois M., Petroff N., Marcy Ph. Surdite post meningitiques chez l'enfant. Diagnostic et traitement. Resume des seances VII-e Congrès Francophonie d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale. Roumanie, 1999, p.17-18.
5. Garabedian E-N., Bobin S., Monteil J-P. ORL de l'enfant. Paris, 1996, p.35-53.

Svetlana Diacova, dr., conferențiar

Catedra Otorinolarinologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinica ORL Pediatrică

Chișinău, str. Alecsandri, 2

Tel.: 725200

E-mail: svetdiac@yahoo.com

Recepționat 11.09.2009

Factorii de risc în maxiloetmoidita recidivantă la copiii de vârstă precoce

V. Gavriluța, L. Danilov, D. Chirtoca, V. Manic, C. Cujba, V. Kalinovschi

Catedra Otorinolarinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga”

Risk Factors of Recurrent Inflammation of Maxillary and Ethmoid Sinuses in Early Childhood

The authors created a special Program of the ENT examination of children in the first three years of life suffering from recurrent sinusitis. This Program includes the record on the child's development in the most important periods of his/her early life and data on the beginning and course of recurrent and concomitant diseases. We compared data on groups of healthy children and those having recurrent sinusitis, identifying the most important factors in antenatal, intranatal and postnatal periods which influence the development of recurrent sinusitis.

Key words: maxillo-ethmoiditis, risk factors.

Факторы риска у детей раннего возраста с рецидивирующим максиллоэтмоидитом

Авторы разработали специальную схему «ЛОП обследование детей первых трех лет жизни с рецидивирующими максиллоэтмоидитами». Она включает информацию о развитии ребенка в наиболее важные периоды жизни и данные о начале и течении рецидивирующих и сопутствующих заболеваний. Проведено сравнение в группах здоровых и больных рецидивирующими максиллоэтмоидитами и определены наиболее информативные факторы в ante-, intra- и постнатальном периодах, которые влияют на возникновение рецидивирующих максиллоэтмоидитов.

Ключевые слова: максилло-этмоидит, факторы риска.

Actualitatea temei

Problema maladiei recidivante a sinusurilor paranazale este de actualitate în otorinolarinologia pediatrică. În ultimii ani, este în continuă ascendență contingentul bolnavilor cu această maladie și căreia îi revin, după diferite statistici, între 6-27% din totalitatea afecțiunilor otorinolarinologice, cu

prevalență în frageda copilărie. Numărul crescut de cazuri este determinat de apariția unor forme de microorganisme antibioticorezistente [2, 3].

După părerea unor autori, recidivele frecvente favorizează cronicizarea maladiei, precum și apariția unui șir de complicații, cum ar fi: otitele medii, amigdalitele cronice, traheobronșitele,

bronhopneumoniile cronice, alergocele respiratorii [1, 4, 6]. Studiul acestei patologii este condiționată și de necesitatea de a determina factorii ce predispun spre recidive, precum și cauzele multor patologii cronice la copiii de vârstă mare [4, 7].

Ignorarea maxiloetmoiditelor la copiii de vârstă mică se explică prin dificultățile în ceea ce privește diagnosticarea acestui tip de patologie. În majoritatea cazurilor, întâlnim o evoluție puțin simptomatică ori latentă a maladiei [6].

Scopul lucrării a fost elucidarea celor mai informativi factori ce influențează evoluția recidivantă a afecțiunilor sinusurilor paranasale.

Material și metode

Evaluarea s-a efectuat în baza datelor obținute în urma completării fișei speciale *Studiul clinic a copiilor cu maxiloetmoidită recidivantă*. Studiul a vizat 126 de copii; 72 de băieți și 54 de fetițe, cu maxiloetmoidită recidivantă. Totodată, au fost examinați 200 de copii relativ sănătoși (lotul de control).

Analiza s-a efectuat în două etape: până la naștere și în perioade de la 18 până la 36 de luni. Rezultatele obținute au fost prelucrate prin metoda statistico-matematică de analiză.

Rezultate și discuții

1) *Factorii predispozanți în perioadele antenatală și intranatală de dezvoltare*

În plan de nocivitate profesională în munca prestată de mamă, rezultatele s-au repartizat în felul următor: în lotul copiilor cu sinuzită recidivantă au predominat mamele, la care munca era legată de substanțe chimice toxice, prelucrarea tutunului, nivelul morbidității la acești copii fiind de 2-3 ori mai mare față de cei din lotul de control. O parte considerabilă dintre acestea au suportat în timpul sarcinii maladii bronhopulmonare și cardiovasculare – 25,6% versus lotului de control – 2,0% ($p < 0,001$). De menționat că, în lotul femeilor la care copiii suferă de sinuzită recidivantă, 13,6% au semnalat o anamneză alergologică până și în timpul gravidității ($p < 0,001$).

În lotul de studiu numărul de mame cu IRVA în timpul sarcinii era de 2 ori și mai mare, comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$). Predominau femeile care au avut complicații în timpul gravidității: gestoze precoce s-au depistat în 64% din cazuri, iar gestoze tardive – în 55,2% din cazuri. Erau prezente simptome ca: anamneza obstetricală agravată, la care nașterea a evoluat cu insuficiența de travaliu (24,0%), iminența de întrerupere a sarcinii (20,0%).

Analiza datelor obținute de noi denotă că în 27,8% din cazuri copiii bolnavi erau născuți prematur, în comparație cu subiecții sănătoși (8,5%).

2) *Factorii predispozanți ai perioadei postnatale de dezvoltare*

În lotul de copii cu maxiloetmoidită recidivantă, numărul celor alimentați natural constituia doar 39,7% față de lotul de control (71,8%), $p < 0,001$.

Repartizarea copiilor după vârste a arătat că aproximativ 70% dintre copiii cu patologia recidivantă a sinusurilor paranasale au început să frecventeze creșele înainte de vârsta de un an și jumătate, diferența fiind semnificativă ($p < 0,001$).

Mai mult de 70% dintre copiii aflați în îngrijirea noastră au suportat tratamente antibacteriene în primul an de viață.

Analiza morbidității perioadei postnatale a stabilit o predominare, în lotul copiilor cu maxiloetmoidită recidivantă, cu anamneză alergologică pozitivă, ceea ce era semnificativ comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$).

Conform datelor din tabelul 1, 100% dintre copii au suportat IRVA mai mult de 5 ori per an față de 4,5%, în grupul de control. Totodată, observăm un număr mare de copii cu manifestări clinice ale insuficienței statusului imunologic: reținere în dezvoltarea fizică, febră fără motiv ($p < 0,001$), comparativ cu lotul martor. Diareea îndelungată în primul an de viață și cu malabsorbție se atestă la 60% din numărul total de bolnavi ($p < 0,001$).

Tabelul 1

Patologia în perioada postnatală

| Parametrul | Lotul de control | Copii cu maxiloetmoidită |
|---|------------------|--------------------------|
| Anamneza alergologică | 27,5 | 76,2* |
| IRVA frecvente (> 5 ori per an) | 4,5 | 100,0* |
| Retardul fizic | 9,0 | 19,8** |
| Febra fără motiv | 10,5 | 52,4* |
| Diareea îndelungată în primul an de viață | 9,0 | 59,5* |
| Insuficiența constituțională (înfățișare bolnavicioasă, limfadenită, status timicolimfatic) | 8,0 | 54,8* |
| Afecțiunile inflamatorii ale mucoaselor: | | |
| Conjunctivita purulentă | 8,0 | 45,2* |
| Mărgăritarul stabil | 6,0 | 20,6* |
| Stomatita ulcerosă | 2,0 | 26,2* |
| Candidoza răspândită | 0,0 | 1,6*** |
| Infecțiile dermice | 0,5 | 42,9* |
| Otitele | 0,0 | 62,7* |
| Vegetațiile adenoide | 7,5 | 66,7* |
| Amigdalita | 3,5 | 26,2* |
| Bronșita, pneumonia | 6,0 | 69,1* |

Notă: $p < 0,001$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,05$ ***; $p > 0,05$.

Semnificația statistică a dinamicii indicilor în comparație cu valorile inițiale.

Copiii cu sinuzită recidivantă au suportat, de asemenea, mai frecvent infecții recidivante și cronice ale căilor respiratorii și ale urechii medii (otite, amigdalite, bronșite și pneumonii), procentul de recidivare fiind de 60-70% ($p < 0,001$).

Concluzie

În baza celor expuse, putem conchide că un șir de factori nefavorabili ai perioadelor ante-, intra- și postnatală favorizează dezvoltarea maladiei recidivante a sinusurilor paranasale la copiii de vârstă fragedă. Precursorii maxiloetmoiditei recidivante, care uneori evoluează concomitent, sunt semnele clinice caracteristice insuficienței statusului imunologic al copilului. Printre acestea se atestă mai des afecțiunile inflamatorii ale mucoasei căilor respiratorii superioare, infecțiile dermice, insuficiența constituțională, retardul fizic, febra fără motive, diareea îndelungată în primul an de viață și subalimentația copilului, infecțiile recidivante și cronice ale căilor respiratorii și ale urechii medii.

Bibliografie

1. Donald L., Martin D., Jame M. et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Can. Med. Assoc. J.*, 1997; vol. 156, N. 6, p. 1-14.
2. Friedman R., Harris J. Sinusitis. *Annu. Rev. Med.*, 1991; vol. 42, p. 471-489.
3. Levinson R., Sidman J., Brown C. Sinusitis in children diagnosis and treatment. *Med. J. Allina*, 1995; vol. 5, N. 1.
4. Ueda D., Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1996; vol. 15, N. 7, p. 576-579.
5. Wald E. Sinusitis in children. *Israel J. Medical Sciences*, 1994, vol. 30, N. 5-6, p.403-407.
6. Абабий И. И. Рецидивирующие воспалительные заболевания среднего уха и верхних дыхательных путей в раннем детском возрасте (диагностика, лечение, профилактика и прогнозирование). Дисс. д-ра мед. наук. М., 1986.

Vasile Gavriluța, dr., otorinolog
Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga”
Clinica ORL Pediatrică
Chișinău, str. V. Alecsandri, 2
Tel.: 728111

Recepționat 11.09.2009

Aspectele clinice, morfopatologice și microbiologice ale „maladiei urechii operate”

S. Vetricean, A. Antohi, A. Bajureanu, E. Cernolev, B. Chirtoca, C. Andreev

Catedra Otorinolarinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinical, Morphopathological and Microbiological Aspects of “Operated Ear Disease”

The chronic medial otitis still remains one of the most important and complicated problems in otorhinolaryngology. In Republic of Moldova approximately 2.78% of population suffers from this disease. The number of patient's increases not only in cases of adult people but in minor's too. The huge experience of University's Clinic of otorhinolaryngology, where every year 600-700 patients are cured from the disease mentioned earlier, their number constitute 42% from the total number of interned patients, this fact shows the gravity of chronic medial otitis in our country. As an example of 103 patients we studied causes why “operated ear disease” appears. We studied and understood that the illness is caused by the longness of the sickness, the volume of the mastoid cavity, technical mistakes in radical mastoidectomy, microflora. After our studies about operated ear we concluded that for stopping the illness one more operation should be made.

Key words: chronic medial otitis, operated ear disease.

Клинические, морфологические и микробиологические аспекты «болезни оперированного уха»

Гнойный хронический мезотит остается одной из наиболее важных проблем оториноларингологии. В Республике Молдова 2,78% населения страдает гнойным хроническим мезотитом. Число пациентов постоянно растет как среди взрослых, так и среди детей. Университетская клиника оториноларингологии располагает большим опытом лечения этой категории больных; здесь ежегодно лечатся 600-700 пациентов, что составляет 42% из числа госпитализированных. Это подтверждает важность проблемы хронического мезотита в стране. На примере 103 пациентов выявлены причины возникновения «болезни оперированного уха». Для полной реабилитации эти пациенты обычно нуждаются в повторной операции.

Ключевые слова: хронический гнойный мезотит, болезнь «оперированного уха».

Introducere

Otita medie cronică supurată rămâne una dintre cele mai importante și complicate probleme otorinologice. În structura patologiei otorinologice ea deține unul din locurile de frunte. Conform datelor din literatură, circa 2-4% din populația globului pământesc suferă de diferite forme de otită medie cronică supurată (Legent, Bordure, Beauvillain-2005). În Republica Moldova acest indice constituie 2,78% și are o tendință de creștere, atât în populația matură, cât și la copiii. Experiența de mulți ani a Clinicii de Otorinolarinologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, unde anual se tratează 600-700 de pacienți cu această patologie (aproximativ 42% din numărul total de bolnavi spitalizați), demonstrează importanța deosebită a acestei probleme în țara noastră.

Inflamația cronică, supurată a urechii medii deseori este cauza invalidității bolnavilor și, de asemenea, a incapacității de muncă pe lungă durată, ceea ce constituie cauza pierderilor economice considerabile.

Este necesar de accentuat că complicațiile intracraniene de origine otogenă până în prezent sunt cauza principală a mortalității bolnavilor otorinologici.

Practica mondială și autohtonă au demonstrat ca cea mai eficientă metodă de tratament a otitei medii cronice supurate este intervenția chirurgicală. Metodele conservative nu asigură lichidarea focarului de inflamație purulentă în sistemul urechii medii.

În pofida succeselor în otochirurgie, în ultimii 25-30 de ani, cura radicală sau evidarea petromastoidiană totală până

în prezent este actuală. Trebuie de menționat că bolnavii care au suportat operația radicală acuză postoperatoriu otoree, cefalee, dereglări ale funcției vestibulare, hipoacuzie. Cauza apariției acestor simptome este așa-numita „maladia urechii operate” (Ю. Толстов, И. Аникин, 2001).

Scopul constă în studierea “maladiei urechii operate” în aspect clinic, morfopatologic și microbiologic.

Obiectivele

1. Determinarea incidenței și analiza manifestărilor clinice ale “maladiei urechii operate”.
2. Cercetarea proceselor morfopatologice care evoluează în cavitatea de evidare.
3. Studierea florei patogene și a influenței ei asupra epitelizării cavității postoperatorii.
4. Argumentarea tacticii de tratament în „maladia urechii operate”.

Material și metode

În cadrul studiului au fost cercetați 103 pacienți care, în anamneză au suportat evidare petromastoidiană totală (repartizarea bolnavilor în funcție de vârstă și de sex este prezentată în tabelul nr.1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților în funcție de sex și de vârstă

| Vârsta \ Sexul | 20-30 de ani | 31-40 de ani | 41-50 de ani | Mai mult de 50 de ani | În total |
|----------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------|----------|
| Masculin | 17 | 21 | 12 | 7 | 57 |
| Feminin | 13 | 15 | 10 | 8 | 46 |
| În total | 30 | 36 | 22 | 15 | 103 |

La toți bolnavii li s-a efectuat otoscopia, otomicroscopia, audiometria. În caz de necesitate s-a practicat examenul funcției de echilibru, radiografia oaselor temporale după Schüller. La recomandarea neurologului la 47 de pacienți s-a practicat tomografia computerizată spiralată.

Rezultatele obținute

La toți pacienții incluși în studiu au fost prezente eliminări purulente din urechia operată și hipoacuzie (de transmisiune sau mixtă), la 38 % – cefalee sau durere în regiunea urechii operate; 33% dintre bolnavi prezentau acufene; 28% – simptome de dereglări ale funcției de echilibru (amețeli, greață, nistagmus). La 9% dintre pacienți s-a depistat proba presorie pozitivă, ceea ce demonstrează prezența unei fistule labirintice.

Manifestările clinice ale „maladiei urechii operate” au fost incluse, conform incidenței lor, în tabelul nr. 2.

Tabelul 2

Incidența simptomelor „urechii operate”

| Manifestările clinice | Numărul | % |
|--|---------|-----|
| Otoree | 103 | 100 |
| Hipoacuzie (de transmisiune sau mixtă) | 103 | 100 |
| Dureri în regiunea urechii (otodinie) | 39 | 38 |
| Acufene | 34 | 33 |
| Dereglări ale funcției de echilibru | 29 | 28 |
| Proba presorie pozitivă | 9 | 9 |

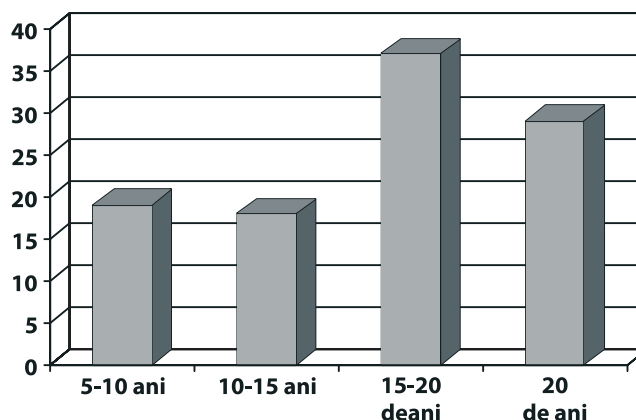


Fig. 1. Durata otitei cronice.

Procesul de epidermizare a cavității postoperatorii depinde de durata otitei cronice. La bolnavii examinați durata bolii până la evidarea petromastoidiană totală era următoarea: 5-10 ani – 19 bolnavi; 10-15 ani – 18 bolnavi; 15 – 20 ani – 37 de bolnavi; 20 și mai mulți ani – 29 de bolnavi (fig. 1).

Astfel, la majoritatea bolnavilor examinați durata otitei este mai mult de 15 ani. Este necesar de menționat că 31 (40%) de bolnavi până la operație n-au făcut careva tratament al OMCS, iar 19 (25%) bolnavi s-au aflat permanent la evidența otorinolaringologului. Postoperatoriu, numai 39 (51%) de bolnavi s-au aflat sub supravegherea otorinolaringologului, restul 38 (49%) de bolnavi nu au fost sub supravegherea medicului, chiar dacă erau semne clinice evidente de OMCS, ceea ce a influențat negativ evoluția postoperatorie și epitelizarea cavității de evidare.

S-a stabilit că, în cavitățile mari (> 3,5 ml) cu ventilare bună, procesul de epitelizare evoluează mult mai rapid, iar în cele mici (< 2,0 ml) cu ventilare insuficientă – mai îndelungat. La 38% dintre ei a fost constatat un volum mic al cavității postoperatorii.

La 19% dintre pacienți este prezentă îngustarea postoperatorie a conductului auditiv extern, ceea ce duce la insuficiență de ventilare a cavității.

Examinările otoscopice și otomicroscopice ale cavității postoperatorii au evidențiat un șir de factori morfopatologici ai „maladiei urechii operate” (tabelul 3).

Tabelul 3

Frecvența alterărilor în cavitatea postoperatorie

| Schimbările morfopatologice în cavitatea postoperatorie | Numărul de cazuri | % |
|---|-------------------|------|
| Reminiscențe ale membranei timpanice | 57 | 55,3 |
| Resturile lanțului osicular | 56 | 54,3 |
| Masivul facial înalt | 47 | 45,6 |
| Reminiscențe ale peretelui lateral al aticiei | 45 | 43,6 |
| Mucozită | 41 | 39,8 |
| Prezența microchisturilor | 39 | 37,8 |
| Epidermită descuamantă | 38 | 36,8 |
| Modificările polipoase ale mucoasei | 35 | 33,9 |
| Cavitatea postoperatorie de tip „bisac” | 33 | 32 |
| Colesteatomul auricular | 33 | 32 |
| Fistula canalului semicircular orizontal | 24 | 23,3 |

S-a stabilit că, la majoritatea pacienților, operația nu a fost efectuată în volum deplin.

Aproape la toți bolnavii au fost depistate semne evidente de cavitate postoperatorie neîngrijită, ceea ce este o deficiență al evidenței postoperatorii.

La examenul bacteriologic al eliminărilor auriculare s-au obținut următoarele rezultate (tabelul 4).

Tabelul 4

Compoziția microflorei în eliminările auriculare

| Agentul patogen | Numărul |
|-------------------------------|---------|
| <i>Proteus mirabilis</i> | 47 |
| <i>Pseudomonas aerogenosa</i> | 45 |
| Bacilul piocianic | 34 |
| <i>Staphilococcus</i> | 31 |
| <i>Streptococcus</i> | 31 |
| Bacilul gram-negativ | 27 |
| Flora anaerobă | 24 |

În majoritatea cazurilor au fost obținute asociații de microorganisme.

Discutând despre principiile de tratament ale „bolii urechii operate” este necesar de subliniat că OMCS este o problemă dificilă care nu întotdeauna are rezolvarea scontată; nu se reușește a obține o epitelizare totală a cavității postoperatorii din cauza înlăturării incomplete a reminiscentelor aparatului de transmisiune a urechii medii (membrana timpanică, osicioarele auditive). Evidarea petromastoideană totală este acceptabilă doar în cazul efectuării unimomentane a timpanoplastiei. Dacă timpanoplastia nu s-a efectuat resturile membranei timpanice și ale osișoarelor auditive influențează negativ procesul de epitelizare a cavității postoperatorii.

Instalarea „maladiei urechii operate” prezintă o indicație pentru reintervenție cu înlăturarea tuturor țesuturilor patologic modificate.

Concluzii

1. Evidarea petromastoideană totală este actuală ca metodă eficientă de tratament chirurgical al OMCS.
2. La circa 38% dintre bolnavi, după evidare petromastoideană totală, se instalează un complex de simptome, care poate fi definit „maladia urechii operate”.
3. Simptomatologia „maladiei urechii operate” este determinată de modificările morfopatologice în cavitatea postoperatorie și de compoziția și virulența florei microbiene persistente în cavitate.
4. „Maladia urechii operate” prezintă indicație pentru reintervenție chirurgicală.

Bibliografie

1. Maglinlo G., Rouzoni R., Vingolo G.M., Cristofari P. Am. J. Otol., 1992; 13:3:288-291.
2. Palmgren O. Acta oto-laryngol (Stockh.), 1979; 88: 5-6: 343-349.
3. Rauchfus A. Laryng. Rhinol. Otol., 1985; 5: 243-248.
4. Youngs R. Clin. Otolaryngol. (England) Dec 1992; 17; 6: 505-510.
5. Коледа А.А. Некоторые актуальные вопросы морфологии среднего уха в отдаленном периоде после общеполостной операции. Дис. канд. мед. наук. Гродно, 1976.
6. Сушко Ю. А., Мишанчук Н. С., Сребняк И. А. Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1996; 2: 6-11.
7. Тарасов Д. И., Федорова О. К., Быкова В. П. Заболевания среднего уха. М., 1988.

Vetricean Sergiu, dr., conferențiar
Catedra Otorinolaringologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 728636

Recepționat 17.09.2009



Fenotipul astmului bronșic la copii de vârstă școlară

R. Selevestru

Catedra Pediatrie, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Phenotype of Bronchial Asthma in Schoolchildren

An examination of the severe bronchial asthma phenotype in 122 schoolchildren 6-12 years old showed allergen-induced bronchial asthma in 70.5% (86 schoolchildren); virus-induced bronchial asthma in 7.4% (9); bronchial asthma induced by physical activity in 6.6% (8) and unresolved asthma in 15.6% (19 schoolchildren). The IgE concentration was higher in schoolchildren with allergen-induced bronchial asthma (400.3±42.4 ME/ml) than in IgE values in virus-induced bronchial asthma (45.9±3.9 ME/ml, $p<0,001$), in asthma induced by physical activity (37.9±3.9 ME/ml, $p<0,001$) and in unspecified asthma (28.5±3.3 ME/ml, $p<0,001$). The study revealed significant distinctions of IgE blood concentrations and bronchial asthma phenotypes in schoolchildren, $\chi^2=22.2$, $p<0,001$

Key words: bronchial asthma, schoolchildren, phenotype.

Фенотип бронхиальной астмы у школьников

Определение фенотипа бронхиальной астмы (БА) разной степени тяжести у 122 школьников (6-12 лет) выявило, что аллергениндуцированная (Аи) БА встречается у 70,5%, 86 школьников; вирусиндуцированная (Ви) БА была зарегистрирована у 7,4%, 9 школьников; БА, индуцированная физической нагрузкой (Фи), – у 6,6%, 8 школьников и неуточненная (Ну) БА выявлена в 15,6% случаев. Средняя концентрация IgE (400,3±42,4 ME/ml) была выше у школьников с БА-Аи в сравнении с IgE (45,9±3,9 ME/ml; $p<0,001$) при БА-Ви; БА-Фи - IgE – 37,9±3,9 ME/ml; $p<0,001$ и БА-Ну – 28,5±3,3 ME/ml; $p<0,001$. Взаимосвязь концентрации IgE с фенотипом бронхиальной астмы у школьников подтверждают статистически достоверные различия – $\chi^2=22,2$, $p<0,001$.

Ключевые слова: бронхиальная астма, школьники, фенотип.

Introducere

Din 2008 literatura de specialitate, în plan internațional, publică pe larg datele studiului PRACTALL, care este un acord al pediatriilor lumii în problemele astmului bronșic la copii. Conform acestui consensus, fenotipul astmului bronșic nu constituie entități nosologice separate, ele sunt o manifestare a astmului bronșic la copii. Recomandările conform diagnosticului diferențial al diferitelor fenotipuri ale astmului bronșic ar putea contribui la aprecierea evoluției și a tacticii de prevenție și de tratament la acești copii. Un criteriu important în diagnosticul fenotipului astmului bronșic îl constituie vârsta copiilor. În practică, pentru aprecierea fenotipului astmului bronșic este util a separa vârsta: copiii de la 0 la 2 ani, care suportă mai des fenotipul virus indus al astmului bronșic; preșcolarii de la 3 la 5 ani, pentru care rolul de trigger în manifestarea astmului bronșic este efortul fizic și infecțiile virale; școlarii de la 6 la 12 ani – sensibilizarea alergică la diferite alergene este tot mai des întâlnită; și adolescenții cu astmul alergen-indus, efort-indus [1].

Diagnosticul astmului bronșic la copii este stabilit conform antecedentelor familiale în maladiile alergice (astmul bronșic, rinita alergică, dermatita atopică, conjunctivita alergică), acuze (tuse uscată recidivantă, respirație șuierătoare, dispneei inspiratorii, apariția căroră sau persistența în timp este dependentă de diferiți factori cauzali ai ambianței copilului, factori alimentari), antecedente personale pentru maladii de fond (encefalopatie perinatală, diateză alergică, anemie, rahitism). La copiii mai mari de 6 ani se apreciază funcția respiratorie prin PEF-metrie și prin spirometrie. Aprecierea rezultatelor investigațiilor paraclinice (IgE totale din ser, IgE specifice, testul cu efort fizic) contribuie la evidențierea alergenului cauzal în implicarea sensibilizării alergice la copiii

cu astm bronșic. Practic, niciunul dintre acești indici separat, inclusiv IgE totală din ser, nu pot fi criteriu cert în stabilirea diagnosticului de astm la copii. Doar aprecierea în ansamblu și sumarea lor poate fi utilă în diagnosticul diferențial al astmului bronșic la copii [1, 2, 3, 4].

Atopia (predispunerea ereditară către producerea excesivă de IgE, cu apariția primară a manifestărilor clinice alergice în vârsta mică) este factorul predispozant determinant care, conform studiilor internaționale, este prezent în 80-90% dintre copiii cu astm bronșic. Iar asocierea acestui factor cu antecedentele familiale în maladiile alergice sporește evident riscul dezvoltării astmului bronșic la copii. În cazul în care sensibilizarea alergică apare mai târziu (vârsta școlară) la expoziția unei concentrații mari de alergene, deseori, nu fără contribuția fumului activ și pasiv, astmul bronșic obține status de alergic și nu atopic [3].

Scopul studiului este aprecierea fenotipului astmului bronșic la elevii de vârstă școlară.

Material și metode

În studiu au participat 122 de elevi de vârstă școlară (6-12 ani) cu astm bronșic, dintre care astm bronșic intermitent – la 37 de elevi (30,3%: 95%CI, 22,3-39,3); astm persistent ușor – la 39 de copii (32%: 95%CI, 23,8-41); astm persistent moderat – la 33 de copii (27%: 95%CI, 19,4-35,8) și astm persistent sever – la 13 copii (10,7%: 95%CI, 5,8-17,5).

Factorii de risc și cauzali în astmul bronșic la acești copii și antecedentele alergice personale au fost identificați prin studiu anamnestice, cu utilizarea chestionarului Evidențierea factorilor de risc și cauzali, constituit din 38 de întrebări referitoare la antecedentele personale alergice, și Chestionarul pentru părinți, alcătuit din 26 de întrebări sugestive pentru

antecedentele familiale alergice. Spirometria cu testul la efort fizic preconiza înregistrarea unei spirograme inițiale și, apoi după un efort prin genuflexiuni (4-6 minute), care provocau creșterea frecvenței cardiace până la 140-150 bătăi/min [2, 3, 4].

Pentru evidențierea fenotipului alergen-indus, au fost realizate investigații imunologice, cu determinarea IgE totale prin metoda imunoenzimatică. Sensibilizarea specifică la alergene alimentare (laptele de vaci, ouă, ciocolata, peștele, mierea, nucile), menajere (praful de casă, de bibliotecă, blana de animale, pene de păsări, acarieni – *Dermatophagoides pterohyssinus* și *Dermatophagoides farinae*), polenuri (de copaci, polen mixt de ierburi), fungi (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavum*, *Candida crusei*, *Cladosporium herbarum*), apreciată prin metoda imunoenzimatică și prin teste cutanate.

Procesarea statistică efectuată prin intermediul programelor Epi Info, Excel, cu utilizarea de medie aritmetică, eroare standard, frecvență relativă, indicelui de contingență χ^2 .

Rezultate și discuții

Din considerente practice este mult mai important determinarea severității maladiei și monitorizarea controlului pentru o ulterioară tactică terapeutică eficientă [2, 4]. Conform programelor internaționale (GINA, 2008) recomandate pentru profilaxia și tratamentul astmului bronșic, indiferent de severitatea maladiei, pe prim-plan, este educația pacientului și controlul mediului ambiant, ce prevede excluderea factorilor de risc. Aceste considerente au servit motiv în inițierea unei analize pentru a evidenția fenotipul astmului bronșic la elevii din studiu, care ar putea fi utile în elaborarea unor recomandări de profilaxie. Estimarea factorilor de risc, prin intermediul răspunsurilor afirmative la chestionarea elevilor, au relatat că 88 de elevi (72,1%: 95%CI, 63,3-79,9) sunt vulnerabili la acțiunea infecțiilor respiratorii acute, care favorizează dezvoltarea acceselor de astm bronșic. Efortul fizic constituie un predictor al exacerbărilor astmatice pentru 84 de elevi, ceea ce constituie 68,9%: 95%CI, 59,8-76,9 din cazuri.

Conform literaturii de specialitate, 60-90% dintre copiii cu astm bronșic prezintă bronhospasm după testul la efort, care poate fi monitorizat prin teste de provocare la efort aproape la 100% dintre copii. În același timp, sunt constatări că „astmul indus de efort”, ca formă separată a maladiei la copii, nu este [4] atunci când copiii cu astm atopic fac bronhoobstrucție indusă de efort fizic în 40% [5].

Estimarea sensibilizării alergice prin manifestarea alergiei cutanate a fost relatată la 85 de elevi (69,7%: 95%CI, 60,7-77,7) la produse alimentare (legume și fructe roșii, miere, ouă, ciocolată, citrice), iar în a câte 23%: 95%CI, 15,8-31,4 – la medicamente și la înțepături de insecte (fig. 1).

Respirație șuierătoare, tuse uscată persistentă, dispnee inspiratorie, care succed debutul acut cu sindrom febril > 38°C, a permis a evalua la 9 elevi (7,4%: 95%CI, 0,3-13,5) fenotipul astmului bronșic ca fiind indus de infecțiile virale.

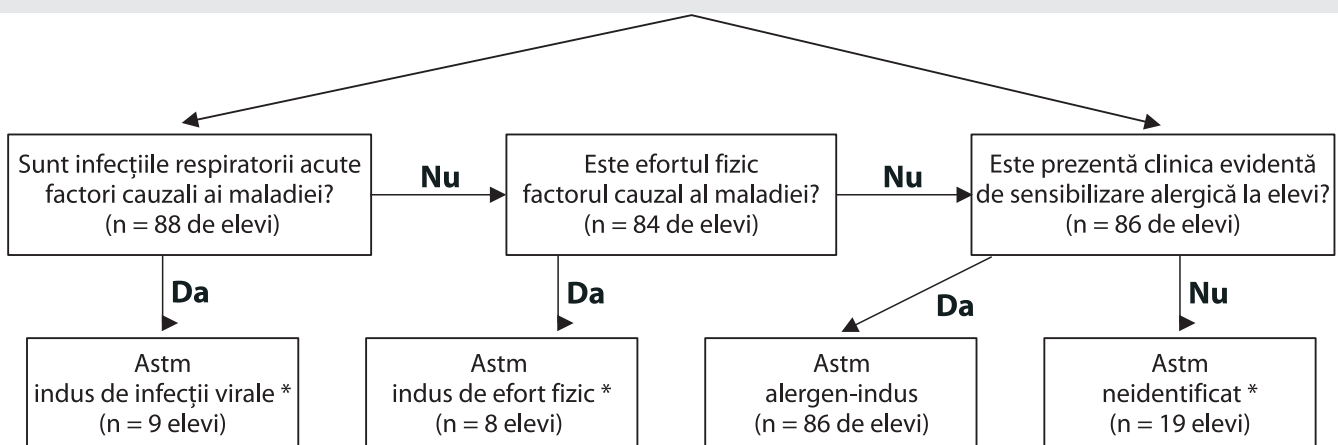
În cazul elevilor, care au relatat apariția simptomatologiei bronhoobstructive provocate de efort fizic și obținerea unui volum expirator maxim per secundă (FEV1) > 70% la examenul spirometric, a fost efectuat testul cu efort fizic (fig. 2).

Testul de provocare cu efort este considerat pozitiv, dacă se obține o reducere a valorilor FEV1 > 15% care, conform concepțiilor contemporane, este cel mai informativ indice spirometric pentru interpretarea dereglărilor obstructive ale arborelui bronșic [2, 4]. Rezultatele obținute în studiu pentru 19 elevi au confirmat prezența hiperreactivității arborelui bronșic la efortul fizic. Reducerea cea mai evidentă de 23,3% a fost constatată conform valorilor FEV1, de la 86,2±1,8%, până la test, și 62,9±2,7%, după test; p < 0,001. Capacitatea vitală pulmonară forțată (FVC), care este mai informativă în dereglările restrictive pulmonare, la elevii din studiu a fost apreciată în limitele normei și după testul de efort.

Conform datelor din literatură, restabilirea funcției respiratorii întârzie comparativ cu restabilirea clinică a simptomelor de astm. Dispariția dispneei și senzației de sufocare nu exclud prezența schimbărilor obstructive spirometrice în

Aprecierea antecedentelor familiale și personale în maladiile alergice conform chestionarului

Evidențierea factorilor de risc și cauzali și Chestionarul pentru părinți (n = 122)



* - poate fi prezentă atopia [1, 3].

Fig. 1. Aprecierea fenotipului astmului bronșic la elevii cu astm bronșic.

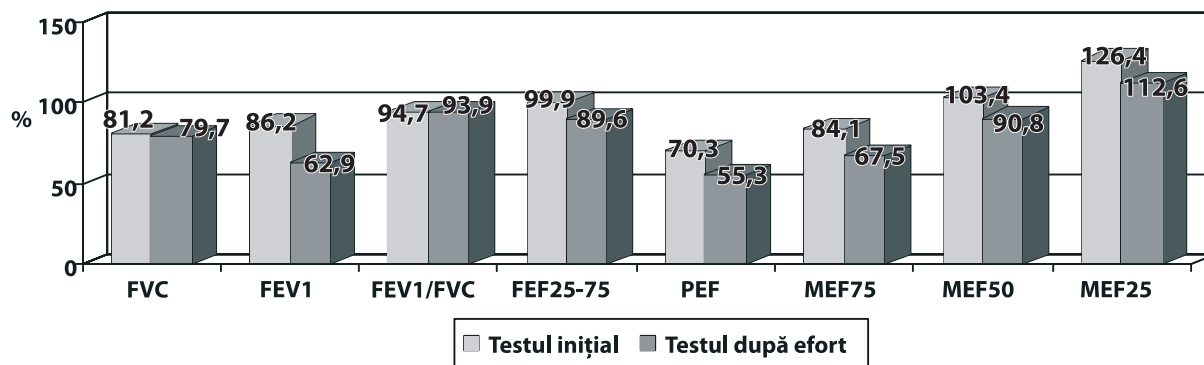


Fig. 2. Valorile indicilor spirometriei cu test la efort fizic la copiii cu astm bronșic.

peste 90% dintre copii, iar lipsa ralurilor sibilante nu exclude aceste schimbări în 50%. În cazul unei simptomatologii bronhoobstructive, scunde la examenul spirometric, valorile FEV1 și raportul indicilor FEV1/FVC pot fi în limitele normei, dar pot fi micșorate valorile debitului expirator maxim de vârf (PEF) și debitul expirator maxim instantaneu, respectiv la 75%, 50%, 25% din capacitatea vitală (MEF75, MEF50, MEF25) – parametri foarte sensibili în diagnosticul sindromului obstructiv în bronhiile medii și distale [4]. În cazul studiului nostru acești indici după testul de efort au manifestat o reducere mai mare de 12%, prin care se certifică prezența tulburărilor bronhoobstructive la niveluri mediu și distal, fapt caracteristic astmului bronșic nemanifest.

Pentru 11 elevi, cărora li s-a efectuat testul de provocare cu efort și care au relatat în antecedente și sensibilizare alergică la diferite alergene, confirmată prin producerea excesivă a IgE totale (> 25 ME/ml), teste IgE specifice și cutanate pozitive la diferite alergene, fenotipul astmului bronșic a fost considerat alergen-indus.

Pentru 19 elevi examinați cu simptomatologie bronhoobstructivă, care au relevat antecedente personale alergice neconfirmate prin explorări alergologice, a fost constatat fenotipul de astm bronșic neidentificat.

Astfel, rezultatele studiului de evaluare a fenotipului astmului la copiii de vârstă școlară au permis clasificarea acestei maladii ca astm alergen-indus la 86 de elevi (70,5%; 95%CI, 61,6-78,4), astm bronșic virus-indus – la 9 elevi (7,4%; 95%CI, 0,3-13,5), astm bronșic indus de efort fizic – la 8 elevi (6,6%; 95%CI, 2,9-12,5) și astm bronșic neidentificat – la 19 elevi (15,6%; 95%CI, 9,6-23,2).

Analiza selectivă a fenotipului astmului bronșic în funcție de vârsta elevilor a evidențiat astmul virus-indus de

3,4 ori mai frecvent la elevii claselor I (17,2% din cazuri), comparativ cu doar 5% în clasele IV. Fenotipul astmului indus de efort a fost apreciat de 4,4 ori mai des la elevii claselor IV, comparativ cu 3,4% – la elevii claselor I. În rândurile elevilor cu astm alergen-indus și neidentificat se evidențiază o repartiție relativ uniformă (fig. 3).

Sunt demonstrative rezultatele analizei fenotipului astmului în funcție de severitatea maladii (fig. 3). Pentru astmul virus-indus, indus de efort fizic și pentru astmul neidentificat predomină formele lejere ale bolii, iar pentru astmul alergen-indus predomină formele severe ale maladii, fapt care confirmă rolul primordial al factorilor trigger alergici în patogenia, severitatea și în evoluția astmului bronșic pediatric.

Aprecierea schimbărilor imunopatologice reaginice la 86 de elevi, care au relatat prezența sensibilizării la diferite alergene, a pus în evidență hiperproducerea IgE totale serice în 88,4% din cazuri (76 de copii), cu valorile de la 27,4 până la 1741,0 ME/ml.

Aprecierea concentrației medii pentru diferite fenotipuri ale astmului bronșic a constatat cele mai elevate niveluri ale IgE (400,3±42,4 ME/ml) la elevii cu astm alergen-indus, cu intervalul valorilor de la 10,6 până la 1741 ME/ml, comparativ cu IgE în astmul virus-indus (45,9±3,9 ME/ml, p<0,001), astmul indus de efort (37,9±3,9 ME/ml, p < 0,001) și astmul neidentificat (28,5±3,3 ME/ml, p < 0,001). Analiza discriminantă a confirmat interrelații semnificative ($\chi^2=22,2$, p < 0,001) a concentrației IgE serice cu fenotipul astmului bronșic la copiii de vârstă școlară.

Cercetarea fenomenelor alergice prin IgE specifice la 35 de elevi cu astm bronșic, care relatau antecedente personale alergice cutanate la diferite alergene, a constatat prezența

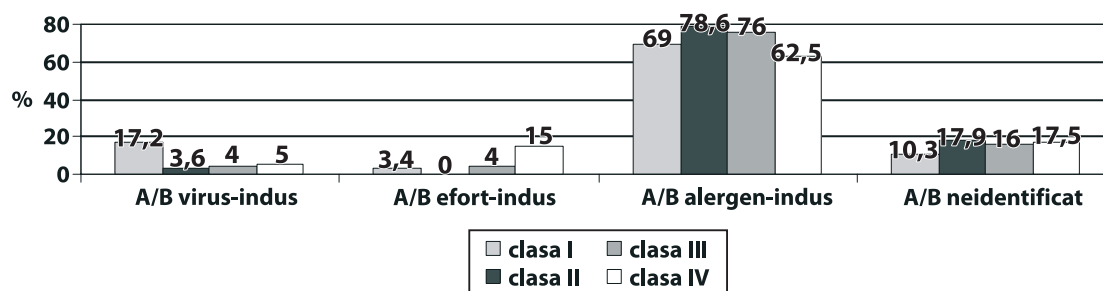


Fig. 3. Fenotipul astmului bronșic la elevii din studiu în funcție de vârstă.

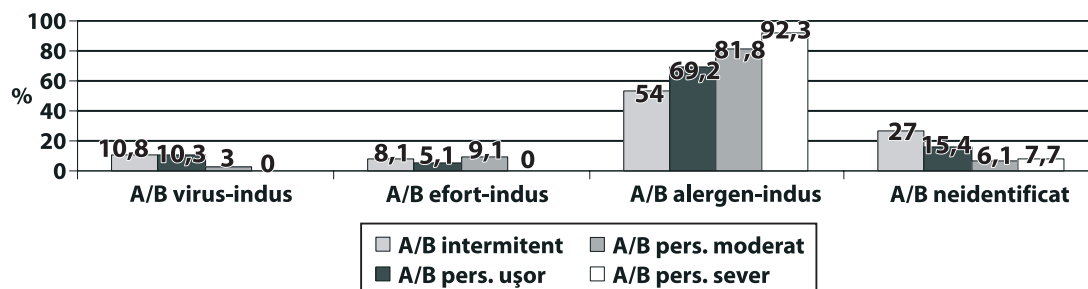


Fig. 4. Fenotipul astmului bronșic la elevi în funcție de severitatea maladiei.

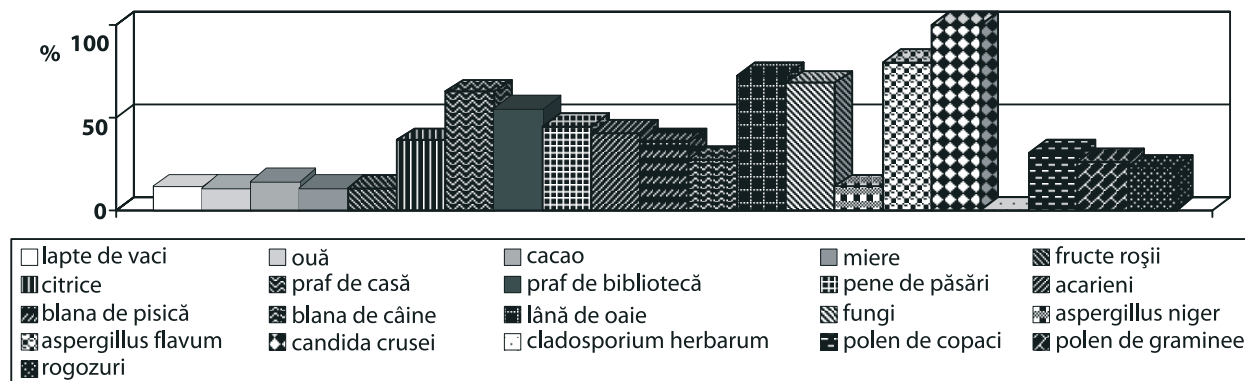


Fig. 5. Sensibilizarea la alergenele alimentare, de menaj și la polenuri la elevii cu astm bronșic.

sensibilizării la citrice în 37,5% din cazuri, la ciocolată – în 15,6% din cazuri, proteina laptelui de vaci – în 12,5% din cazuri, ouă, pește și miere de albine – în 12,4% din cazuri (fig. 5). Unul dintre factorii predictivi în dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv la 31 de copii (88,6%) au fost constatați pneumoalergenele habituale. Astfel, reacțiile imunopatologice pozitive la praful de casă erau prezente în 63,6% și la praful de bibliotecă – în 54,58% din cazuri, la acarieni în – 41,8% (*Dermatophagoides pterohyssinus* – în 37,2%, *Dermatophagoides farinae* – în 26,5% din cazuri). Alergenele părului de pisică au dezvoltat reacții alergice pozitive în 36,6%, penele din pernă – în 45,5%, lâna de oaie – în 72,7% din cazuri. Mai rar a fost certificată sensibilizarea la blana de câine – 27,2%. Fenomenele de alergizare la antigenelor fungice (*Candida crusei* apreciată în 100%, *Aspergillus flavum* – în 80%, *Aspergillus niger* – în 12,5% și în niciun caz – *Cladosporium herbarum*) s-au marcat la 24 de copii (68,5% din cazuri). Sensibilizarea la pneumoalergenele atmosferice a fost identificată la 19 copii (54,2% din cazuri) prin teste pozitive la polenuri: reacții pozitive la polenul copacilor – în 31,2%, al ierburilor graminee – în 41,5%; mixtul polenului de răgozuri (pelin, lobodă) – 36,6% din cazuri.

Concluzii

1. Analiza selectivă a fenotipului astmului bronșic în funcție de vârsta elevilor a evidențiat astmul virus-indus de 3,4 ori mai frecvent la elevii din clasa I, comparativ cu cei din clasele IV, iar fenotipul astmului indus de efort este de 4,4 ori mai des constatat la elevii claselor IV. Astmul alergen-indus

și astmul neidentificat se diagnostichează cu aceeași frecvență indiferent de vârsta elevilor.

2. Fenotipurile de astm virus-indus, astm indus de efort fizic și astm neidentificat se prezintă clinic prin forme lejere de boală, iar la copiii cu astm alergen-indus predomină formele severe ale maladiei.

3. Fenotipul alergen-indus la copiii de vârstă școlară este determinat de hiper-IgE ($\chi^2=22,2$, $p < 0,001$), care nu este caracteristic pentru alte variante fenotipice de astm.

Bibliografie

1. Bacharier LB., Boner A., Carlsen KH., et al, Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report, *Allergy J*, 2008, V.63, nr.1, p 5-34
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр, 2002, Москва, Atmosphere, 103 с.
3. Баранов А. А., Хаитов Р. М. Аллергология, иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. М.: Союз педиатров России, 2008-2009, 248 с.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва, 2006, 100 с.
5. Полин Р. А., Дитмар М. Ф. Секреты педиатрии. Пер. С англ. М. – СПб.: «Издательство БИНОМ», 1999, 784 с.

Rodica Selevestru, doctorandă

Catedra Pediatrie, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Burebista, 93

Tel.: 552391

E-mail: selevestruodica@yahoo.com

Recepționat: 10.08.09

STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE

The Effect of Hypotensive Drugs on Carbonic Anhydrase I Activity. *In vitro* Studies

A. Iacobescu, L. Unița, I. Pușcaș, S. Magheru, G. Mutiu

University of Oradea, Faculty of Medicine and Pharmacy, Romania

Efectul hipotensivelor asupra activității anhidrazei carbonice I. Studii *in vitro*

Anhidraza carbonică (CA) se conține în tot corpul uman. Izoenzima I se evidențiază mai des în endoteliul vascular. Scopul studiului – a demonstra, *in vitro*, acțiunea de inhibare a hipotensivelor asupra CA I prin intermediul receptorilor adrenergici sau prin acțiunea directă a vasodilatatoarelor. S-a stabilit viteza reacției prin care CO₂ este hidratat în absența enzimelor catalitice, în prezența CA I și cu participarea CA I în asociere cu hipotensive. La expunerea rezultatelor s-a folosit ecuația Michaelis Menten conform metodei lui Eadie Hoffstee. A fost folosită soluție în concentrațiile de la 10⁻⁸ M până la 10⁻⁴ M. S-a stabilit că clonidina în concentrație de 10⁻⁴ M reduce activitatea CA I cu 50%, prazosina – cu 42%, reserpina – cu 30%. Epinephrina în asociere cu clonidina de concentrație 10⁻⁴ M, crește activitatea CA I numai cu 31%, vs 68% – când sunt testate fiecare în parte. Yohimbina, în prezența clonidinei manifestă același efect asupra CA I indiferent de concentrația soluției. Norepinephrina în prezența prazosinei are o activitate redusă asupra CA I – 25%, vs 61% – în testare separată. Concluzie: Clonidina, prazosina și reserpina reduc activitatea CA I. Studiile *in vitro* demonstrează că clonidina inversează efectul activității catecolaminelor. S-a stabilit o inhibiție competitivă între Yohimbina și clonidina. Prazosina are un efect opus celui de activare al norepinephrinei în prezența CA I.

Cuvinte-cheie: remedii hipotensive, anhidraza carbonică, antiadrenergice.

Действие гипотензивных средств на активность углекислой анhidразы I. Исследование *in vitro*

Углекислая анhidраза (УА) содержится во всех тканях организма человека. Изофермент I чаще обнаруживается в сосудистом эндотелии. Цель исследования – установить *in vitro* ингибирующее действие гипотензивных средств на УА I с участием адренергических рецепторов или непосредственным действием гипотензивных препаратов. Была установлена скорость реакции гидратации CO₂ в отсутствие каталитических ферментов, в присутствии УА I и при участии УА I в сочетании с гипотензивными средствами. При изложении результатов было использовано уравнение Michaelis Menten в соответствии с методикой Eadie Hoffstee. Был использован раствор в концентрациях от 10⁻⁸ M до 10⁻⁴ M. Установлено, что клонидин в концентрации 10⁻⁴ M снижает активность УА I на 50%, празосин – на 42%, резерпин – на 30%. Эпинефрин в сочетании с клонидином в концентрации 10⁻⁴ M увеличивает активность УА I лишь на 31%, а при их отдельном тестировании – на 68%. Иохимбин в присутствии клонидина имеет тот же эффект на УА I независимо от концентрации раствора. Норепинефрин в присутствии празосина снижает свое действие на УА I на 25%, в то же время как при их отдельном тестировании оно составило 61%. Вывод: Клонидин, празосин и резерпин снижают активность УА I. Исследования *in vitro* показали, что клонидин приводит к обратному действию катехоламинов. Установлено ингибирующее конкурентное действие иохимбина и клонидина. Празосин в присутствии УА I проявляет ингибирующий эффект, а норепинефрин, наоборот – активирующий.

Ключевые слова: гипотензивные средства, углекислая анhidраза, антиадренергический эффект.

Introduction

Carbonic anhydrase was discovered in 1932 by Meldrum and Roughton (1). This enzyme catalyzes the simplest reaction in the human body: the reaction between CO₂ and water (2). Over the last few years, the role of this enzyme has been reconsidered as more important because of pH variation determined by this reaction in the human body and its physiological and physiopathological implications (3). We will abbreviate carbonic anhydrase as CA in this study.

The aim of this study is to demonstrate that, *in vitro*, CA I is inhibited by hypotensive drugs which antagonize adrenergic receptors or direct vasodilators. This study is a fragment of a larger study which tries to demonstrate the implication of CA I in hypertension physiopathology. Clonidine is an antihypertensive drug, agonist of alfa 2 adrenergic receptors. It is also the central action of the sympathetic nervous system

(4). Prazosin is an antagonist of alfa 1 receptors and its action leads to arterial and venous vasodilatation (5). Reserpine is a Rauwolfia alkaloid which causes vasodilatation and antihypertensive effect by depleting the norepinephrine stores (6).

Material and Methods

We have studied the effect of clonidine, prazosin and reserpine on CA I and II by *in vitro* studies. We also studied the effect of epinephrine or yohimbine association with clonidine and norepinephrine association at prazosin. All our associations were made with echimolar concentrations between 10⁻⁸ M and 10⁻⁴ M (3).

Experimental method: Speed of reaction without catalyzer: determination of time needed for reaction in the absence of the enzyme. The time is noted as T₀ (8). Speed of reaction in the presence of catalyzer: time needed for the

reaction in the presence of the enzyme. Time is noted as T. The volumetric activity of CA is determined by the formula: $(T_0 - T)/T$ (U.E./ml) (8). 1 U.E. is the quantity of enzyme used to double the speed of reaction (9). Speed of the reaction may be modified by activators or inhibitors association. Effect of it may be monitored by application of activators or inhibitors in reaction medium and by measuring the speed of the reaction. These determinations are made by the relative doses/responses at concentrations between 10^{-8} and 10^{-6} M (8). The initial speed of reaction of CO_2 hydration has been measured by the spectrophotometry pH indicator method. This involved the use of the Hi-Tech stopped-flow spectrophotometer SF 51 MX (Hi-Tech, England), at 400nm, using the Hepes 20mM - p-nitrophenol system. The initial pH was 7.5 and the temperature was a constant 25 °C (9). For initial speed measurement, we varied the concentration of substrate between 5 mM and 30 mM CO_2 . The concentrations of CO_2 we used were measured by spectrophotometry at 340 nm using the automatic analyzer IMPACT 400. We have integrated the results using linearization of the Eadie-Hoffstee method with the Michaelis Menten equation. To calculate the median and standard deviation we used the Student test. All values we have used were a median of five different measurements, at every probe.

Results

Clonidine decreased CA I and CA II activity by a dose/response correlation, starting from concentrations of 10^{-8} M, and at 10^{-4} M inhibition, the results were 50% for CA I and 15% for CA II. Prazosin decreased CA I and CA II activity by a dose/response correlation, starting from concentrations of 10^{-8} M, and at 10^{-4} M inhibition, the results were 42% for CA I and 20% for CA II. Reserpine decreased CA I and CA II activity by a dose/response correlation, starting from concentrations of 10^{-8} M, and at 10^{-4} M inhibition, the results were 30% for CA I. Contrary to clonidine and prazosin, reserpine is a strong activator of CA II. At 10^{-4} M the activator effect is 178%. Results in detail are given in tables 1, 2 and 3, and in figures 1 and 2.

Table 1

Effects of clonidine, prazosin and reserpine on CA I and CA II

| Concentration (M) | Clonidine | | Prazosin | | Reserpine | |
|-------------------|-----------|-------|----------|-------|-----------|-------|
| | CA I | CA II | CA I | CA II | CA I | CA II |
| 10-8 M | -11% | 0 | -9% | 0 | -9% | 35% |
| 10-7 M | -19% | 0 | -16% | -5% | -14% | 67% |
| 10-6 M | -32% | -6% | -28% | -9% | -20% | 92% |
| 10-5 M | -41% | -11% | -35% | -14% | -27% | 136% |
| 10-4 M | -50% | -15% | -42% | -20% | -30% | 178% |

Table 2

Effects of ephedrine and yohimbine association with clonidine on CA I activity

| Concentration (M) | Ephedrine | Ephedrine + Clonidine | Yohimbine | Yohimbine + Clonidine |
|-------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 10-8 M | 12% | 6% | -17% | -17% |
| 10-7 M | 29% | 14% | -23% | -23% |
| 10-6 M | 52% | 21% | -35% | -35% |
| 10-5 M | 63% | 28% | -41% | -41% |
| 10-4 M | 68% | 31% | -52% | -52% |

Table 3

Effects of prazosin and norepinephrine association on CA I activity

| Concentration (M) | Norepinephrine | Norpeinephrine + Prazosin |
|-------------------|----------------|---------------------------|
| 10-8 M | 14% | 5% |
| 10-7 M | 26% | 10% |
| 10-6 M | 40% | 16% |
| 10-5 M | 53% | 20% |
| 10-4 M | 61% | 25% |

Discussions

Our results show that clonidine and prazosin restrict CA I activity much more than CA II activity. In vitro, clonidine antagonizes the activator activity of catecholamines on CA I. This may be proof of direct action of clonidine on active situs of CA I.

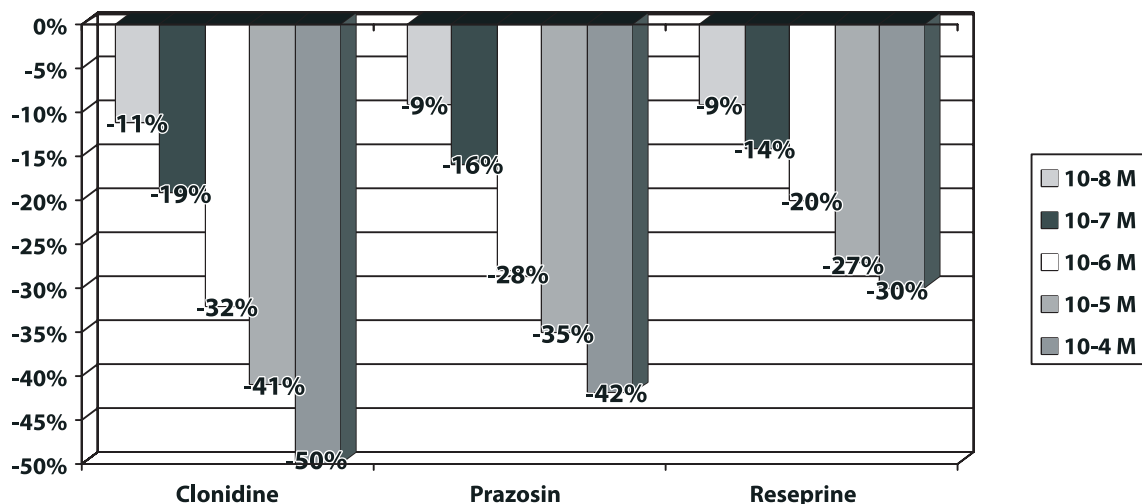


Fig. 1. Effects of Clonidine, Prazosin and Reserpine on CA I activity.

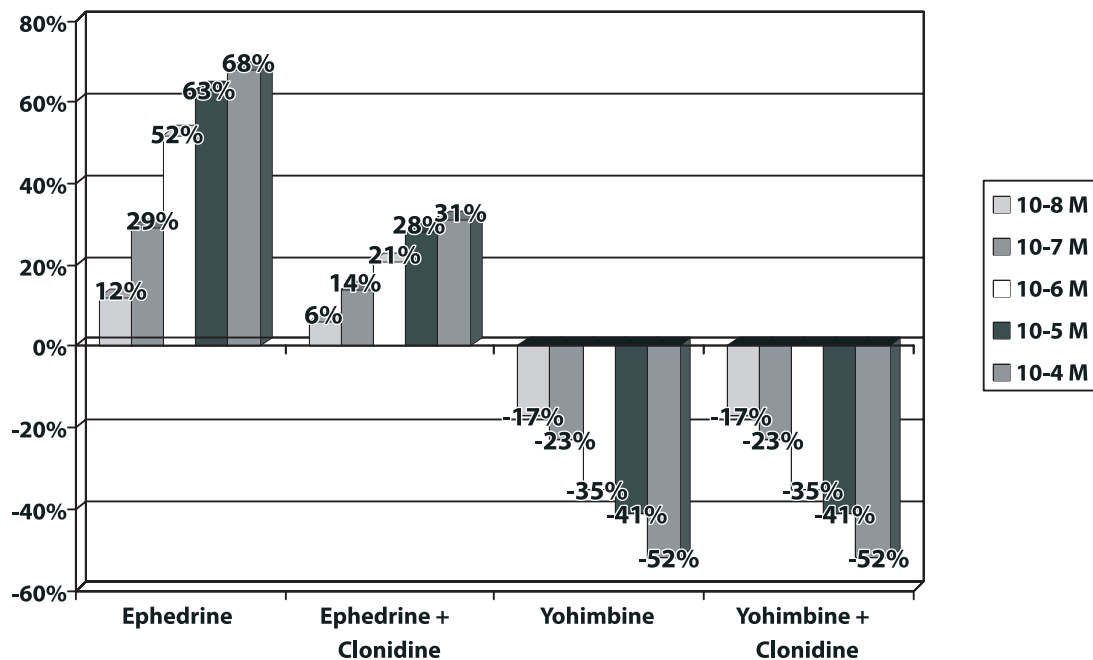


Fig. 2. Effects of ephedrine and yohimbine association with clonidine on CA I

We suggest that the proof of Langer et al. (9) - who have demonstrated that clonidine is blocked by yohimbine - is real but incomplete. There is a competitive inhibition between these two substances, and the yohimbine affinity for CA I is so important that to completely remove clonidine from active situs of CA I, so that there is no effect of clonidine on CA I.

To completely understand the anomaly of inhibition and stimulation of alpha 2 adrenergic receptors, we have to recognise that these receptors, with regards to their activity on cardiovascular system, are presynaptically, and regulate the release of adrenergic mediators. Alfa2 agonist (clonidine) leads to inhibition of adrenergic mediators release, vasodilatation and hypotension. Alfa2 antagonists stimulate the adrenergic mediators release, vasoconstriction and hypertension. These processes are partially explained by the action of these mediators on CA I activity. The inhibition of CA I by clonidine explains its hypotensive activity despite its adrenergic agonism, but doesn't explain why yohimbine, one of the most powerful inhibitors of CA I has the opposite effect on the central nervous system. With regards to peripheric circulation, yohimbine has a vasodilator and hypotensive effect probably through alfa1 antagonism. In the case of alfa2 adrenoreceptors, the pH theory is not able to explain why substances with the same effect on CA I activity have different effects on alfa2 receptors (10). Prazosin is a very selective antagonist of alpha 1 adrenergic receptors. It has a 1000 times greater affinity for alpha 1 compared with alfa2. In our in vitro studies, prazosin antagonized the effect of norepinephrine on CA I activity. Our studies emphasize that clonidine and prazosin, which both are ligands of alpha adrenergic receptors, have also a direct inhibitory effect on CA I activity. Reserpine lowers the CA I activity but is a strong activator for CA II. In the future we intend to monitor the correlation between the decreasing of CA I activity and the hypotensive effect of adrenergic antagonist.

Conclusions

1. Clonidine and prazosin predominately decrease the activity of CA I and in a lesser manner CA II activity.
2. In vitro, clonidine antagonizes activator effects of catecholamines on CA I. This may be proof of the direct action of clonidine on active situs of CA I.
3. There is a competitive inhibition between clonidine and yohimbine and the affinity of yohimbine for CA I is so important that is completely remove clonidine from the active situs of CA I, this completely remove the effect of clonidine on CA I.
4. Prazosin antagonizes the effect of norepinephrine on CA I.
5. Prazosin and clonidine are direct inhibitors of CA I.
6. Reserpine, according to our in vitro studies, decrease the CA I activity, while it is a strong activator of CA II.

References

1. Puscas I. *et al.* Carbonic anhydrase and modulation of physiologic and athologic processes in the organism. Ed. Helicon, Timisoara, 1994
2. Puscas I, Coltau M, Baican M, Pasca R, Domuta G, Hecht A. Vasoconstrictive drugs increase carbonic anhydrase I in vascular smooth muscle while vasodilating drugs reduce the activity of this isozyme by a direct mechanism of action. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(2):53-60.
3. Puscas I, Coltau M, Gilau L, Pasca R, Domuta G, Baican M, Hecht A. Catecholamine-induced vasoconstriction is sensitive to carbonic anhydrase I activation. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Mar;34(3):339-45.
4. Puşcas I, Reznicek A, Moldovan A, Puşcaş C, Sturzu L. Activation of carbonic anhydrase by beta-adrenergic agonists and inhibition by beta-adrenergic blockers. *Med Interne.* 1985 Jul-Sep; 23(3):185-9.
5. Alina Iacobescu, Aurel Lazar, Ioan Puscas, Florin Maghiar. Efectul catecholaminelor asupra anhidrazei carbonice I. Studii in vitro. *Congresul Național de Cardiologie, Poiana Brasov 2006, Revista Română de Cardiologie, vol. XXI, suplimentul A, 2006*
6. Hoffman BB & Lefkowitz RJ (1996). Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Molinoff PB & Ruddon RW (Editors), *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th edn. McGraw-Hill, New York, 199-248

7. Langer St., Cavero J., Massingham R. Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, 1990, 2, 372-382
8. Maren T.H. *et al.* Carbonic anhydrase II inhibition. A method for determination of carbonic anhydrase inhibitors, particularly of Diamox. *Bulletin of John Hopkins Hospital*, 1954, 95, 244-245
9. Khalifah R.G. The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase: stop-flow kinetic studies on the native human isozymes B and C. *Journal of Biological Chemistry*, 1971, 246: 2561-2573
10. Langer St., Cavero J., Massingham R., recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, 1990, 2, 372-382
11. Eadie, G.S. The inhibition of cholinesterase by physostigmine and prostigmine. *J. Biol. Chem.*, 1942, 146:85-93.
12. Eadie, G.S. On the evaluation of the constants V_m and K_M in enzyme reactions. *Science* (Washington, DC), 1952, 116:688.
13. Hofstee, B.H.J. On the evaluation of the constants V_m and K_M in enzyme reactions. *Science*, 1952, 116:329-331.

Alina Iacobescu, Assistant Professor, Cardiologist
 Medical Department I, Faculty of Medicine and Pharmacy
 University of Oradea, Romania
 Center of Research and Medical Care of Simleu Silvaniei
 Simleu Silvaniei, str. Decembrie 1, 1918, N37, Oradea, Romania
 Tel.: 0260678063, fax: 0260678063
 E-mail: ccam.simleu@gmail.com, alina.iacobescu@gmail.com

Recepționat 3.09.2009

Клинико-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких

Chikh Ahmad Mahmoud

Кафедра внутренних болезней № 6 ГУМФ им. Н. А. Тестемичану

Clinico-Functional Changes in the Cardio-Vascular System in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The study included 55 patients, 25 (mean age 54,2±1,5 years) of whom were diagnosed with exertional angina pectoris of II-III degree and COPD of medium severity, 15 (mean age 57,5±1,3 years) with exertional angina pectoris of II-III degree, and 15 (mean age 56,0±1,5 years) with COPD of medium severity. The survey included Doppler-echocardiography, daily ECG monitoring, assessment of respiratory function, the study of lipid metabolism and blood gases. The study found that 76% of the patients with exertional angina II-III in combination with COPD complained of dyspnoea and palpitations. Daily ECG monitoring showed they more often recorded various rhythmic irregularities and painless ischemic heart disease, as well as more pronounced systole-diastolic left ventricular dysfunction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, stable angina, painless ischemia.

Dereglări clinico-funcționale ale sistemului cardiovascular la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Au fost studiați 55 de bolnavi, dintre care 25 (cu vârsta medie 54,2±1,5 ani) au fost diagnosticați cu angină pectorală de efort CF II-III și BPOC de gravitate medie; 15 (cu vârsta medie 57,5±1,3 ani) – cu angină pectorală de efort CF II-III și 15 bolnavi (cu vârsta medie 56,0±1,5 ani) cu BPOC de gravitate medie. Examinarea bolnavilor a inclus doppler-ecocardiografia, monitorizarea nictemerală a ECG (metoda Holter), evaluarea respirației externe, studierea metabolismului lipidic și a gazelor sangvine. În rezultatul cercetărilor a fost stabilit că pacienții cu angină pectorală de efort CF II-III și BPOC prezentau dispnee și palpitații. În timpul monitorizării nictemerale a ECG, la acești pacienți se înregistrau mai des diverse dereglări de ritm și forme asimptomatice ale BIM, cât și dereglarea mai manifestă a funcției sistolo-diastolice a ventriculului stâng.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, angină pectorală stabilă, ischemie asimptomatică.

Актуальность проблемы

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом, входит в группу ведущих хронических заболеваний; на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека. Всемирная организация здравоохранения относит ХОБЛ к заболеваниям с высоким уровнем социального бремени, она широко распространена как в развитых, так и в развивающихся странах. По прогнозу на период до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов [13, 14]. Необ-

ходимо подчеркнуть, что лечебные и профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями ХОБЛ являются: кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертония, ИБС, сердечная недостаточность, васкулопатии малого круга кровообращения. Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, ведущей к развитию внезапной смерти, являются различные нарушения ритма сердца. Данная клиническая проблема нуждается в более глубоком

анализе, чем проведенный до настоящего времени [14]. Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких вместе составляют 62% в структуре заболеваемости пациентов старших возрастных групп [1]. Среди причин их сочетания особую роль играют общие факторы риска [2, 3, 4, 5, 7, 11]. Так, курение, низкая физическая активность, стрессы, артериальная гипертензия, отягощенная по ИБС наследственность встречаются более чем у 50% больных ХОБЛ [12, 13]. Закономерности развития атеросклероза как морфологической основы ИБС у больных ХОБЛ до сих пор не уточнены. С одной стороны, продолжает бытовать мнение о “задерживающем” влиянии хронических легочных заболеваний на темпы формирования атеросклеротических бляшек в артериях [7]. С другой стороны, существует концепция, рассматривающая атеросклероз с позиций начального развития иммунного воспаления, индуцируемого вирусами, хламидиями и другими возбудителями [8, 9, 10].

Весьма актуальной остается своевременная диагностика клинично-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ, которая затруднена из-за схожести ряда симптомов, а также из-за того, что при ХОБЛ примерно в 80% случаев встречаются безболевого формы ИБС. Раннее выявление подобных изменений позволит предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы.

Цель исследования: изучить клинично-функциональные особенности состояния сердца у больных ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании со стабильной стенокардией.

Материал и методы

В исследование включили 55 больных, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 25 больных (23 мужчины и 3 женщины) со стенокардией напряжения (СН) II – III функционального класса (ФК) по Канадской классификации средней продолжительностью $5,2 \pm 0,5$ года и ХОБЛ средней степени тяжести по классификации GOLD (2006) длительностью в среднем $9,5 \pm 0,7$ года. Выраженность сердечной недостаточности у этих больных не превышала II ФК по Нью-Йоркской классификации (1964), дыхательной недостаточности (ДН) — II степени по классификации А. Г. Дембо (1957). Во 2-ю группу вошли 15 больных СН II – III ФК с длительностью заболевания $8,0 \pm 1,2$ года и сердечной недостаточностью не более II ФК. 3-ю группу составили 15 больных ХОБЛ средней степени тяжести с продолжительностью заболевания $13,2 \pm 1,5$ года и ДН не более II степени.

Из числа обследованных в 60% случаев, согласно данным анамнеза, имелась отягощенная наследственность: у 16,4% артериальная гипертензия, у 18,2% избыточная масса тела, у 60% курение, у 25,5% низкая физическая активность, у 38,2% гиперхолестеринемия, у 61,8% эмоциональные стрессы (бытовые и производственные), у 3,6% сахарный диабет 2-го типа легкой степени. В соответствии с целями и задачами исследования у больных 3-й группы оценивали функцию внешнего дыхания (ФВД),

насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO₂). Определяли также напряжение углекислого газа (pCO₂) и кислорода (pO₂) в капиллярной крови. УЗИ сердца проводили на эхокардиографе “Aloka SSD-1700” (Япония) ультразвуковым датчиком 3,5 МГц. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали по формуле: площадь—длина. Заключение о гипертрофии правого желудочка (ПЖ) делали в случае, если толщина передней стенки (ТПС) ПЖ превышала 0,5 см. О наличии диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) судили в соответствии с критериями, предложенными С. Appleton (1988). С учетом временных интервалов систолического потока в легочной артерии (ЛА) по формуле К. Kitabatake (1983) определяли среднее давление в ЛА (СрДЛА). Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) проводили при помощи программного комплекса “Миокард-11” ООО “НИМП ЕСН” (Россия) согласно общепринятым рекомендациям.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ “Statistica 6.0” с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика больных обследованных групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных больных

| Показатели | Группы обследованных больных | | |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|
| | 1-я группа (СН+ХОБЛ) n = 25 | 2-я группа (СН) n = 15 | 3-я группа (ХОБЛ) n = 15 |
| Возраст, годы | 57,2±1,5 | 57,5±1,3 | 56,0±1,5 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 25,41±0,50 | 25,84±0,82 | 24,36±0,94 |
| Длительность курения, годы | 34,0±1,2 | 37,4±1,3 | 35,5±1,9 |
| Пачка/годы, усл.ед. | 43,2±2,1 | 41,8±2,4 | 42,2±2,0 |
| Длительность наличия кашля, годы | 10,7±1,5 | 10,3±1,3 | 13,1±0,94 |
| Длительность наличия одышки, годы | 8,49±0,84 | 7,82±0,75 | 7,34±0,91 |
| Число больных с АГ, % | 17 (68,0) | 8 (53,3) | 8 (53,3) |
| САД, мм рт. ст. | 139,3±2,45 | 135,4±2,58 | 131,5±2,43 |
| ДАД, мм рт. ст. | 87,3±1,53 | 85,7±1,94 | 83,3±1,51 |
| ЖЕЛ, % от должного | 62,78±2,57 | 64,31±2,47 | 65,18±2,53 |
| ФЖЕЛ, % от должного | 40,31±3,12 | 45,73±2,35 | 49,34±3,18 |
| ОФВ1, % от должного | 35,15±2,83 | 39,42±2,48 | 43,35±2,15 |
| ОХС, ммол/л | 5,23±0,38 | 5,01±0,46 | 4,63±0,53 |
| Фибриноген, г/л | 5,93±0,51 | 5,72±0,43 | 5,38±0,31 |
| С-РБ мг/л | 8,41±0,44 | 7,63±0,58 | 6,87±0,61 |

Примечание: *p < 0,05 различие достоверных данных.

По длительности и интенсивности курения, индексу массы тела, частоте наличия артериальной гипертензии,

уровню общего холестерина, фибриногена и С-РБ у пациентов 3-й группы не выявлены достоверные различия, хотя и отмечена тенденция к более высокому уровню ОХС у больных ХОБЛ в сочетании с СН (табл. 1). У пациентов с ХОБЛ ведущим клиническим симптомом являлся малоинтенсивный кашель, чаще продуктивный, который предшествовал появлению одышки более чем на 10 лет (в среднем $12,5 \pm 0,6$ года).

Результатами проведенного исследования установлено, что характерной особенностью клинической картины СН у больных ХОБЛ является возникновение в 76% случаев вместе с типичным болевым синдромом одышки и сердечбиений. Каких-либо особенностей в характере стенокардических болей (сжимающие, давящие, колющие, жгучие, неопределенные), их локализации (за грудной, в области сердца, в зонах иррадиации) по сравнению с группой больных СН без патологии легких выявлено не было. У большинства обследованных больных (72,0%) были типичные сжимающие или давящие за грудной, иррадиирующие в левую руку боли. Четкой связи между обострением ХОБЛ и ухудшением клинического течения СН отмечено не было. Отдельные исследователи считают, что появление симптоматики ИБС на фоне хронических заболеваний легких сопровождается более глубокими нарушениями липидного обмена [6]. Вместе с тем достоверной разницы в уровне общего холестерина ($5,23 \pm 0,8$ и $5,01 \pm 0,46$ ммол/л), триглицеридов ($1,64 \pm 0,2$ и $1,59 \pm 0,49$ ммол/л) у больных СН с ХОБЛ и СН нами выявлено не было. Тем не менее, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при сочетанной патологии был на 15,3% выше ($p < 0,05$), чем при СН. Указанные изменения липидного обмена соответствуют IIa типу дислипидемий по классификации A. Fredrikson, при котором частично утрачиваются рецепторы для атерогенных ЛПНП и их содержание в крови повышается. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ХОБЛ, очевидно, оказывает отрицательное влияние на развитие атеросклероза. Наши данные созвучны с работами других исследователей, в которых показано, что наличие ХОБЛ можно рассматривать как независимый фактор риска развития ИБС.

Результаты сравнительной оценки показателей доплера ЭхоКГ позволили выявить у обследованных больных ряд особенностей (табл. 2). Так, у пациентов с сочетанной патологией размеры правых и левых отделов сердца оказались несколько больше, чем во 2-й и 3-й группах, а фракция выброса (ФВ) была ниже.

Диастолическая дисфункция левого желудочка I типа была зарегистрирована у больных СН в сочетании с ХОБЛ в 60% случаев, у больных с СН — в 46,6%, а у лиц с ХОБЛ — лишь в 20%. Следует также отметить, что при указанном сочетании показатель E/A (отношение максимальной скорости кровотока через левое предсердно-желудочковое отверстие в фазу быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости кровотока через левое предсердно-желудочковое отверстие в фазу систолы предсердия) был достоверно меньше. Диасто-

лическая дисфункция левого желудочка рестриктивного типа наблюдалась у 24,0% больных СН с ХОБЛ и только у 13,3% лиц с СН ($p < 0,05$).

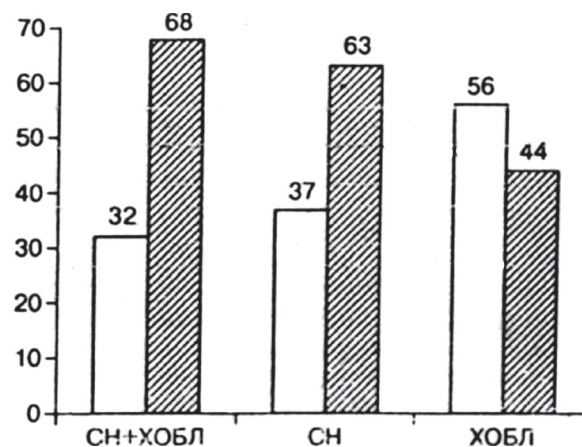
Таблица 2

Состояние внутрисердечной гемодинамики, параметры правых и левых отделов сердца у обследованных больных ($M \pm m$)

| Показатели | Группы обследованных больных | | |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | 1-я группа (СН + ХОБЛ) n = 25 | 2-я группа (СН) n = 15 | 3-я группа (ХОБЛ) n = 15 |
| КСО ЛЖ, мл | $62,68 \pm 3,99^{**}$ | $61,63 \pm 7,09$ | $46,20 \pm 3,70$ |
| КДО ЛЖ, мл | $122,36 \pm 4,01^{**}$ | $113,25 \pm 8,80$ | $99,57 \pm 4,84$ |
| ФВ, % | $50,15 \pm 1,47^{**}$ | $54,66 \pm 3,12$ | $59,90 \pm 2,85$ |
| ФС, % | $24,59 \pm 1,02^{**}$ | $25,45 \pm 1,69$ | $30,55 \pm 1,67$ |
| ТЗС ЛЖ, см | $0,93 \pm 0,02^{**}$ | $0,90 \pm 0,03$ | $0,79 \pm 0,02$ |
| ТМЖП, см | $0,93 \pm 0,02^{**}$ | $0,92 \pm 0,03$ | $0,82 \pm 0,04$ |
| ПЗР ПЖ, см | $2,56 \pm 0,05^{**}$ | $2,22 \pm 0,09$ | $2,11 \pm 0,10$ |
| ТПС ПЖ, см | $0,52 \pm 0,03^*$ | $0,33 \pm 0,03$ | $0,43 \pm 0,06$ |
| ЛП, см | $3,64 \pm 0,06^{***}$ | $3,37 \pm 0,10$ | $3,05 \pm 0,11$ |
| ПП, см | $3,65 \pm 0,06^*$ | $3,38 \pm 0,08$ | $3,54 \pm 0,9$ |
| СрдЛА, мм рт. ст. | $19,07 \pm 0,52^{**}$ | $16,16 \pm 0,53$ | $17,76 \pm 0,9$ |
| E/A | $0,60 \pm 0,12^{***}$ | $0,70 \pm 0,16$ | $1,33 \pm 0,92$ |
| ВИВР, мс | $140,22 \pm 0,94$ | $123,88 \pm 0,86$ | $102,02 \pm 0,58$ |
| DT, мс | $264,63 \pm 1,25$ | $212,34 \pm 1,35$ | $182,37 \pm 1,33$ |

Примечание: ФС — фракция сократимости, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ПЗР ПЖ — переднезадний размер ПЖ, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ВИВР — время изоволюмического расслабления миокарда; DT — время замедления трансмитрального потока. — $p < 0,05$; * — по сравнению с СН; ** — по сравнению с ХОБЛ.

По данным СМЭКГ, у пациентов с сочетанной патологией различные аритмии наблюдались чаще, чем у больных 2-й и 3-й групп (рис. 1). Количество



* — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп.

Рис. 1. Количество НЖЭ (светлые столбики) и ЖЭ (косая штриховка), по данным СМЭКГ.

наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) у больных СН в сочетании с ХОБЛ было достоверно меньше ($p < 0,05$), а количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ), в том числе “высоких градаций”, по В. Lown и W. Wolf (1977), – достоверно больше ($p < 0,05$), чем во 2-й и 3-й группах.

Таким образом, взаимное отягощение болезней ведет не только к росту частоты аритмий, но и к их утяжелению. Вопрос о том, сердечная или легочная патология в большей степени ответственна за формирование нарушений сердечного ритма, остается открытым. Несомненно, обе они играют важную роль. При объяснении этого феномена можно сослаться на целый ряд причин нарушения ритма у больных СН с ХОБЛ, описанных в литературе. К ним относятся повышение тонуса блуждающего нерва, изменение плотности α -адрено- и холинорецепторов в бронхах и сосудах малого круга кровообращения, наличие гипоксии, прием бронхолитических препаратов, появление зон асинергии миокарда и его повышенная возбудимость, активация процессов перекисного окисления липидов [1, 13, 14]. Результаты проведенного исследования показали, что сочетание стенокардии с ХОБЛ ведет к утяжелению хронической коронарной недостаточности. Средняя величина максимального снижения сегмента ST у больных СН с ХОБЛ была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у лиц с СН (табл. 3). Кроме того, при сочетании указанной патологии отмечено достоверно большее количество эпизодов безболевой ишемии (на 69,35%; $p < 0,01$), чем при СН.

Основным фактором, способствующим более высокой распространенности безболевой формы ИБС при ХОБЛ, возможно, является хроническая гипоксия, повышающая порог болевой чувствительности. Это косвенно подтверждается результатами анализа газового состава крови. Так, SaO₂ при СН в сочетании с ХОБЛ оказалась достоверно ниже ($93,42 \pm 0,19\%$; $p < 0,05$), чем при ХОБЛ ($96,12 \pm 0,46\%$), и несколько ниже, чем при СН ($95,60 \pm 0,40\%$).

Таблица 3

Показатели СМЭКГ, характеризующие наличие и выраженность ишемии миокарда у больных СН в сочетании с ХОБЛ и СН без ХОБЛ ($M \pm m$)

| Показатели | СН+ХОБЛ | СН |
|---|----------------------|-----------------|
| Число эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки | $2,01 \pm 0,19$ | $2,12 \pm 0,32$ |
| Средняя продолжительность ишемической депрессии сегмента ST за сутки, мин | $8,83 \pm 0,71$ | $8,40 \pm 1,51$ |
| Максимальное снижение сегмента ST, мм | $1,59 \pm 0,05^*$ | $1,39 \pm 0,04$ |
| Число эпизодов болевой ишемии | $0,81 \pm 0,14^{**}$ | $1,73 \pm 0,31$ |
| Число эпизодов безболевой ишемии | $1,25 \pm 0,18^{**}$ | $0,37 \pm 0,21$ |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с СН.

Таким образом, при указанной сочетанной патологии миокард не получает достаточного количества кислорода как вследствие возможной истинной корона-

рогенной ишемии, обусловленной атеросклерозом, так и вследствие гипоксемии. По отношению к миокарду наблюдается смешанный (циркуляторный, гипоксический и тканевый) тип гипоксии.

Выводы

1. Клиническими особенностями стабильной стенокардии в сочетании с ХОБЛ являются одновременно возникновение наряду с типичным болевым синдромом жалоб на одышку и сердцебиения, а также различных нарушений ритма сердца.

2. Сочетание СН и ХОБЛ характеризуется систоло-диастолической дисфункцией ЛЖ наряду с умеренной дилатацией камер сердца и увеличением давления в системе ЛА.

3. Для больных СН в сочетании с ХОБЛ по сравнению с больными СН без ХОБЛ характерно наличие частых и длительных эпизодов безболевой ишемии миокарда. Причиной тому может быть хроническая гипоксия, возможно, повышающая порог болевой чувствительности.

Литература

- Jousialahti P, Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease (see comments). *Lancet*, 1996; 348 (9027): 567-672.
- Kaplan N. M. Multiple risk factors for coronary heart disease in patient with hypertension. *J. Hypertens.*, 1995; 1 (2): 1-2.
- Limacher M. C. Coronary heart disease in women. Past gaps, present state and future promises. *J. Fla. Med. Assoc.*, 1996; 83 (7): 455-458.
- Schaner J., Harksel B., Harksel K. Effect of secondary bronchopulmonary disease on the performance and course of rehabilitation of patients with myocardial infarct. *Z. Ges. Inn. Med.*, 1987; 42 (7): 182-187.
- Saikhu P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1993; 14: 62-65.
- Tribouilloy C., Rosinaru D., Mahjoub H. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5-year prospective population-based study. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (3): 339-347.
- Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. *Пульмонология*, 2001; 2: 9-12.
- Авдеева Е. В., Ковальская Е. А., Вострикова О. Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардио-респираторных заболеваниях. *Клин. мед.*, 2000; 3: 25-28.
- Арутюнов Г. П. Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики. *Клин. фармакол. и терапия*, 1999; 1: 34-38.
- Ватунип Н. Т., Чупина В. А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений. *Кардиология*, 2000; 2: 67-71.
- Манцурова А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задонченко В. С. Медикаментозная коррекция безболевой ишемии миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Рос. кардиол. журн.*, 2000; 3: 8-11.
- Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. М.: Мед-практика, 2000.
- Кокосов А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб., 2002.
- Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*, 2008; 2:5-14.

Chikh Ahmad Mahmoud, doctorand

*Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Pușkin, 51
 Tel.: 267034*

Recepționat 2.09.2009

Caracteristici comparative ale frecvenței tremorului fiziologic la elevii ce utilizează computerul

C. Croitoru

Catedra Igienă generală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Comparative Characteristics of Physiological Tremor Modifications in Pupils who Use the Computer

The study involved two groups of pupils who used computers at different times. The first group included pupils who used the computer at school as well as outside of school (whether at home, Internet cafes, or at the homes of their friends or relatives). The second group included pupils who used the computer only during informatics classes. The study measured whole-arm physiological tremor in both groups in two stages, first when the pupils were in the 7th grade, the second three years later. As a result of excessive computer use physiological tremor in pupils in the first group is more frequent. The frequency in the pupils in the second group has decreased, indicating the body's adaptation, the result of proper computer-time management.

Key words: computer, physiological tremor.

Сравнительные характеристики частоты физиологического тремора у детей, занимающихся на компьютере

Исследование проводилось в двух группах учащихся, занимающихся на компьютере разное по длительности время. В первую группу вошли ученики, пользующиеся компьютером, в том числе за пределами школы (имеют дома компьютер, посещают Интернет-клубы или занимаются у родственников), а вторая группа включает учеников, которые используют компьютер только на уроках по информатике. Исследование проводилось в два этапа: первый этап, когда учащиеся были в 7-ом классе, второй этап был проведен через 3 года (в 10-ом классе). Было установлено, что частота физиологического тремора больше у учащихся из первой группы и возрастает в многолетней динамике, что предполагает состояние усталости детей, длительно использующих компьютер. У учащихся второй группы частота физиологического тремора снижается, что указывает на адаптацию организма за счёт регламентирования времени работы.

Ключевые слова: компьютер, физиологический тремор.

Introducere

În cabinetele de informatică și de tehnică de calcul, în centrele de computere se formează un complex specific de factori ai mediului intern. Mai frecvent se manifestă factorii de intensitate mică (parametrii microclimatului, nivelul câmpului electromagnetic și celui electrostatic, nivelul iluminatului și zgomotul), care, după cum se știe, acționând permanent și de lungă durată, pot influența starea fiziologică a organismului [1, 4, 6].

Printre multiplele acuze ale utilizatorilor de computere pot fi enumerate și senzațiile de tremor, prurit, înțepături în degete. Deseori aceste simptome survin după câteva ore după finalizarea lucrului. Din acest motiv, majoritatea nu presupun legătura între aceste acuze și utilizarea computerului. Mai târziu, se asociază amortirea mâinilor, dereglarea sensibilității, greutate în mâini, dureri. Acuzele numite sunt simptome ale „sindromului de tunel carpian”. Acest sindrom are un șir de factori formatori (factori genetici, starea de sănătate și modul de viață, traumatisme), însă cauza de bază este dependentă de durata prelungită a mișcărilor uniforme ale mâinii, inclusiv ale degetelor. Starea se agravează în cazul amplasării incorecte a mâinii pe masa de lucru, în timpul lucrului cu claviatura și cu mausul [4, 5, 7].

Scopul studiului rezumă în evaluarea comparativă a modificărilor funcționale ale sistemului neuromuscular prin tremorul fiziologic, la elevii ce utilizează computerul.

Material și metode

Au fost selectați pentru studiu elevii din clasa a 7-a, deoarece este inclusă, ca obiect nou, informatica. Cercetările

au fost repetate la acești elevi peste 3 ani (când ei se aflau în clasa a 10-a).

Măsurările au fost efectuate la începutul și la sfârșitul lecțiilor I, a III-a și a VI-a de informatică (lotul experimental) și aceleași poziții la obiectele dificile – matematică, limbi moderne (lotul de control), luna, miercurea și vinerea, în semestrele I - IV de studiu. În total 5760 de măsurări. Clasificarea lecțiilor este efectuată în conformitate cu scara de apreciere a gradului de complexitate a obiectelor [2].

Pentru determinarea indicilor fiziologici ai sistemului neuromuscular a fost utilizată metoda tremometriei. Această metodă asigură măsurarea nivelului tremorului fiziologic al mâinii, specific stării fiziologice normale a omului [3].

Rezultate și discuții

Cercetarea susținută permite să efectuăm o analiză comparativă a frecvenței tremorului fiziologic al mâinii în dinamică, peste trei ani de la primele cercetări.

Elevii din ambele loturi cercetate au fost divizați în 2 grupuri: primul grup include elevii ce utilizează computerul, inclusiv în afara orelor de școală, iar al doilea grup include elevii, care utilizează computerul numai la lecția de informatică. Aceste măsurări au fost efectuate în două etape: prima etapă elevii erau în clasa a 7-a, a doua etapă s-a realizat peste 3 ani, când elevii erau în clasa a 10-a, prin analiza a două loturi (lotul experimental și lotul de control).

La elevii ce utilizează computerul în afara orelor de școală (primul grup) se referă elevii care au calculator la domiciliu, frecventează cluburile-Internet sau utilizează

Tabelul 1

Frecvența tremorului fiziologic al mâinii, valori minime și maxime

| Loturile de studiu | | Clasa a 7-a | | Clasa a 10-a | |
|--------------------|---------------|--|---|--|---|
| | | Utilizează computerul suplimentar (grupul I) | Utilizează computerul numai la lecție (grupul II) | Utilizează computerul suplimentar (grupul I) | Utilizează computerul numai la lecție (grupul II) |
| | | M±m | M±m | M±m | M±m |
| Lotul experimental | valori maxime | 8,53±0,30 | 5,94±0,21 | 9,32±0,19 | 5,40±0,23 |
| | p< | 0,001 | | 0,001 | |
| | valori minime | 4,06±0,27 | 3,42±0,25 | 4,64±0,21 | 3,04±0,27 |
| | p< | 0,1 | | 0,001 | |
| Lotul de control | valori maxime | 7,97±0,31 | 6,28±0,28 | 9,11±0,25 | 4,51±0,28 |
| | p< | 0,001 | | 0,001 | |
| | valori minime | 4,0±0,25 | 2,89±0,2 | 6,50±0,32 | 2,90±0,26 |
| | p< | 0,001 | | 0,001 | |

computerul la rude, pentru o durată lungă de timp (mai mare de 5 ani), timp îndelungat la o ședință (mai mult de 5 ore), utilizează zilnic computerul sau în zile de odihnă, ședințele la calculator se prelungesc mai mult de 5-6 ore.

Pe parcursul unui an, în fiecare lot, au fost efectuate câte 36 de prize de măsurături, constituind 720 de măsurări duble (la începutul și la sfârșitul lecției) ale frecvenței tremorului fiziologic al mâinii, separat pentru cele două loturi investigate. În calcul au fost implicate valorile tremorului fiziologic măsurate la sfârșitul lecției. La fiecare dintre cele 36 prize de măsurături a fost depistată valoarea maximă și valoarea minimă a tremorului fiziologic, separat pentru elevii din primul grup și pentru elevii din grupul doi.

În ambele loturi cercetate, frecvența tremorului fiziologic este mai mare la elevii din primul grup, adică la cei care stau la computer mai mult timp. Astfel, a fost înregistrată frecvența de 8,53±0,30 atingeri/sec, conform valorilor maxime, și 4,06±0,27 atingeri/sec, conform valorilor minime, față de 5,94±0,21 și, respectiv, 3,42±0,25 atingeri/sec la elevii din grupul doi al lotului experimental și 7,97±0,31 atingeri/sec, conform valorilor maxime, 4,0±0,25 atingeri/sec, conform valorilor minime la elevii din primul grup față de, respectiv, 6,28±0,28 și 2,89±0,20 atingeri/sec, la elevii din grupul doi al lotului de control. Această legătură este caracteristică și cercetărilor efectuate peste trei ani. La elevii din lotul experimental frecvența tremorului în primul grup constituie 9,32±0,28 atingeri/sec, conform valorilor maxime, față de 5,40±0,23, la elevii din grupul doi, și 4,64±0,29 atingeri/sec, conform valorilor minime, față de 3,04±0,27 atingeri/sec, la elevii din grupul doi. Frecvența atingerilor la elevii din lotul de control constituie 9,11±0,25, conform valorilor maxime, în primul grup, față de 4,51±0,28 la elevii din grupul doi, iar conform valorilor minime în primul grup 6,50±0,32, față de 2,90±0,26, în grupul doi (tab.1).

Comparând lotul experimental și lotul de control, observăm că la elevii din primul grup al lotului de control, frecvența tremorului este mai mică, în comparație cu lotul experimental, atât conform valorilor maxime, cât și conform valorilor minime, iar la cei din grupul doi, conform valorilor

maxime, este mai mare la elevii din lotul de control. Această diferență indică gradul mare de complexitate al lecției de informatică, în comparație cu obiectele dificile.

Dacă comparăm frecvența tremorului în dinamică, la elevii din primul grup observăm sporirea frecvenței tremorului ce ar presupune starea de oboseală din cauza activităților intense și de lungă durată ale elevilor la computer, caracteristice ambelor loturi. La elevii din grupul doi, care fac parte din lotul experimental, frecvența tremorului fiziologic în dinamică scade, ceea ce poate fi explicat prin procesul de adaptare a organismului la obiectul de informatică (inclusiv ca obiect nou în clasa a 7-a). La elevii din lotul de control, conform valorilor maxime, frecvența crește; conform valorilor minime, frecvența fiind la același nivel ca și cu trei ani în urmă. Acest fapt demonstrează acțiunea obiectelor dificile, care induce oboseala elevilor.

Concluzie

Obiectul de informatică inclus în clasa a 7-a constituie un obiect dificil, conform gradului de complexitate.

După trei ani de practicare a obiectului de informatică, elevii care stau la computer numai în școală (la lecția de informatică) se adaptează la acest regim. Acest fapt este evident prin compararea cu lotul de control, când elevii din grupul doi manifestă oboseală.

Pericol pentru starea generală și pentru sănătatea elevilor o prezintă activitatea îndelungată la computer, stabilită la elevii incluși în primul grup din ambele loturi.

Bibliografie

1. Croitoru C., Ostrofeț Gh., Tihon A., Tafuni O. Evaluarea igienică a interdependenței dintre sistemul neuromuscular și utilizarea computerelor la elevi, Bioetica, filosofia, economia și medicina în strategie de asigurare a securității umane, Chișinău, 2007.
2. Hăbășescu I., Moraru M. Igiena copiilor și adolescenților, Chișinău, Centrul Educațional – Poligrafic Medicina al USMF, 1999, 404 p.
3. Vangheli V., Rusnac D. Igiena muncii, Chișinău, 2000, 475 p.
4. Жураковская А. Л. Влияние компьютерных технологий на здоровье пользователя. Вестн. Оренбург. гос. ун-та, 2002, №. 2, с. 169 – 173.
5. Кучма В. Р. Педагогические и гигиенические вопросы использования автоматизированных обучающих систем на базе ПЭВМ. Гигиена и санитария, 1995, №. 2, с. 23-24.

6. Психологические проблемы применения ЭВМ в процессе обучения: тез. докл. к зонал. семинару. Пенз. отд-ние о-ва психологов СССР; под ред. Л.М. Дубового. Пенза, 1990, 46 с.
7. Рудь Г. Г. и др. Как меньше уставать за дисплеем, Вестник связи, 1990, №. 10, с. 11-12.

Cătălina Croitoru, asistent universitar
Catedra Igienă generală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 26
Tel.: 205486
E-mail: croitoru_cc@mail.ru

Recepționat 25.06.2009

Состояние ферментной системы глутатионредуктаза – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа в крови больных с опухолями молочной железы

¹Л. А. Гаврилюк, ¹А. И. Вартичан, ²Н. Е. Ботнарюк, ¹Л. Т. Лысый, ²Н. М. Годорожа

¹Кафедра биохимии и клинической биохимии ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

²Лаборатория маммологии Онкологического НИИ Молдовы

State of the Enzymic System Glutathione Reductase – Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in the Patients' Blood with Mammary Tumors

The purpose of this study was a comparative investigation of the activity of antioxidative enzymes glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in the blood plasma and erythrocytes in the patients with dyshormonal hyperplasiae and mammary cancer. Thirty-six patients aged 32-65 years (mean age 48.5±16.5 years) were studied before treatment and 20 healthy individuals (a control group). The results reflect the activity of a pathological process and the imbalance of the antioxidative defense in the patients with mammary tumors, and may be used for differential diagnostics as an additional biochemical test.

Key words: glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, mammary tumors.

Starea sistemului enzimatic glutationreductaza – glucozo-6-fosfatdehidrogenaza în serul sangvin la paciente cu tumori ale glandei mamare

Lucrarea este consacrată cercetării activității enzimelor antioxidante – glutationreductaza și glucozo-6-fosfatdehidrogenaza în serul sanguin și în eritrocitele pacienților cu hiperplazii dishormonale și cancer de glandă mamară. Au fost examinați 36 de pacienți cu vârsta între 32-65 de ani (media – 48,5±16,5 ani) până la tratament și 20 de persoane sănătoase (grupul de control). Rezultatele reflectă activitatea procesului patologic și dezechilibrul sistemului antioxidant la pacienți cu tumori ale glandei mamare și pot fi utilizate în diagnosticul diferențial în calitate de test biochimic.

Cuvinte-cheie: glutationreductaza, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, tumori ale glandei mamare.

Введение

Растущая опухоль изменяет иммунореактивность организма, понижает иммунологические функции, выработку антител и других естественных иммунных факторов. Рост клеток опухоли сопровождается изменением регуляции свободно-радикальных процессов и содержания перекисей в липидах клеточных мембран [6].

Биоантиоксиданты являются ингибиторами перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран и факторами, необходимыми для деления и дифференцировки клеток. Водорастворимый антиоксидант-глутатион и его ферментная редокс-система играют важную роль в этих процессах и в метаболизме клеток [4, 11]. Глутатион, глутатионзависимые ферменты (глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза и др.) выполняют важную функцию в интегративной системе организма, способствуя клеточной адаптации к окислительному стрессу [10]. Координация этого ответа выполняется частично через антиоксидант, который был найден в промоторах многих генов, и индуцируется окислительным и химическим стрессом [7]. Активация гена ведёт к вовлечению антиоксидантов и детоксикационной способности здоровых клеток, находящихся под влиянием

многих агентов, предупреждающих их трансформацию и развитие рака [12].

Глутатионредуктаза является единственным ферментом, восстанавливающим окисленный глутатион (GSSG) в его восстановленную форму (GSH), составляющую около 90-95% от общего содержания глутатиона в клетках организма. Функционирование глутатионредуктазы невозможно без наличия её кофермента НАДФН⁺, который генерируется в процессе апоптотического окисления глюкозы в пентозо-фосфатном пути. Взаимосвязь этих антиоксидантных ферментов позволяет поддерживать антиоксидантный статус клеток организма. Принимая во внимание агрессивность кислорода, возникновение реакционноспособных радикалов (O₂⁺, OH⁻), способствующих ПОЛ мембран в эритроцитах, представляет интерес исследование состояния активности этих сопряжённых ферментов.

Литературные сведения о состоянии активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у пациентов с опухолями молочной железы противоречивы и в основном относятся к показателям сыворотки крови или тканей [8, 13].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ уровней активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и их взаимосвязи в плазме и эритроцитах периферической крови больных с опухолями молочной железы.

Материал и методы

Исследование было проведено на 36 пациентах в возрасте от 32 до 65 лет (средний возраст $48,5 \pm 16,5$ года), первично поступивших в отделение маммологии Онкологического НИИ для обследования. Контрольную группу составили 20 человек соответствующего возраста. Пациенты, согласно поставленному диагнозу, были разделены на 2 группы: больные с доброкачественными образованиями (дисгормональной гиперплазией молочной железы, ДГМЖ, $n=24$) и больные ($n=12$) с злокачественными новообразованиями (раком молочной железы, РМЖ). Все исследования проводили до начала курса лечения. Кровь брали утром до еды с антикоагулянтом, центрифугировали при 600 вращениях/мин в течение 10 минут для получения плазмы и фракции эритроцитов. Эритроциты отбирали со дна пробирок, отмывали дважды 0,9% раствором NaCl, осаждали центрифугированием (10 мин), подвергали гемолизу дистиллированной водой, повторно центрифугировали (все процедуры были выполнены с использованием охлаждённых растворов). На спектрофотометре "Humalyzer 2000" (Германия) с помощью микрометодов определяли активность глутатионредуктазы (ГР, КФ 1.6.4.2) методом E. Conn и A. Vennessland (5) в нашей модификации [1] и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.44) – методом И.Ф.Сейц и И.С.Лугановой [3] в плазме и гемолизатах. Содержание белка определяли по методу А. Лоури [9]. Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Стьюдента с использованием пакета прикладных программ Microstat: Microsoft Excel 2003. Коэффициенты корреляции рассчитывали по методу Спирмена [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Глутатионредуктаза (ГР). Активность энзима в плазме крови (рис. 1) у больных с ДГМЖ в плазме крови была равной 128,82 МЕ/л ($152,79\%$; $p < 0,05$) по сравнению

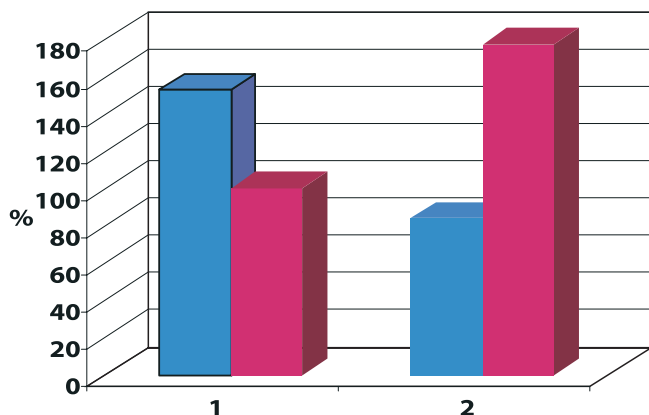


Рис. 1. Активность ГР и Г6ФДГ в плазме крови пациентов с опухолями молочной железы (МЕ/л).

с активностью энзима в плазме крови здоровых людей (84,87 МЕ/л).

Активность ГР в плазме пациентов с РМЖ была 85,21 МЕ/л. Расчёт активности энзима относительно содержания белка в плазме крови (удельная активность) показал такую же картину (рис. 2).

Активность ГР у пациентов с ДГМЖ почти в 2 раза была выше активности энзима у пациентов с РМЖ.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ). Результаты исследований активности энзима в плазме крови пациентов с ДГМЖ, представленные на рис 1, свидетельствовали о незначительном снижении – до 45,33 МЕ/л ($84,22\%$; $p > 0,05$) по сравнению с активностью в плазме крови контрольной группы (53,82 МЕ/л). У пациентов с РМЖ активность энзима была значительно повышенной – до 95,54 МЕ/л ($177,52\%$; $p < 0,05$). Результаты расчёта удельной активности Г6ФДГ (рис. 2) имели такую же тенденцию. Активность энзима в плазме больных с РМЖ (6,42 МЕ/г) почти в 2 раза превышала ферментативную активность в плазме больных с ДГМЖ (3,67 МЕ/г).

Пентозофосфатный путь апотомического окисления глюкозы является единственным полиферментным комплексом, где происходит образование пентозы (рибозо-5-фосфата), необходимой для синтеза нуклеотидов. Нуклеотиды используются для синтеза нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), коферментов (НАД, ФАД и др.), макроэргов (АТФ, ГТФ), циклических мононуклеотидов (3',5'-цАМФ и 3',5'-цГМФ), являющихся вторичными посредниками между гормонами и внутриклеточными энзимами. Также пентозофосфатный путь генерирует около 70% НАДФН⁺, который необходим для обезвреживания токсинов и лекарств монооксигеназной цепью микросомального окисления при участии цитохрома P₄₅₀, для синтеза жирных кислот, липидов, холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот. Наблюдаемое существенное повышение активности Г6ФДГ в плазме крови больных РМЖ, вероятно, отражает метаболические потребности растущей опухоли и организма больного.

Полученные данные согласуются с результатами исследования антиоксидантного профиля в крови пациентов с доброкачественными (фиброаденома) и

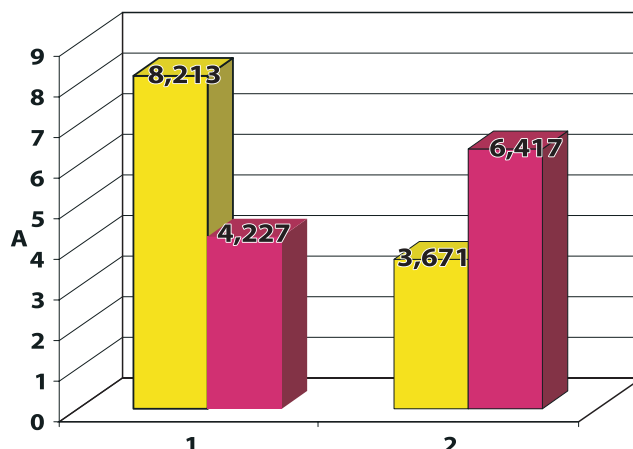


Рис. 2. Активность ГР и Г6ФДГ в плазме крови пациентов с опухолями молочной железы (МЕ/г)

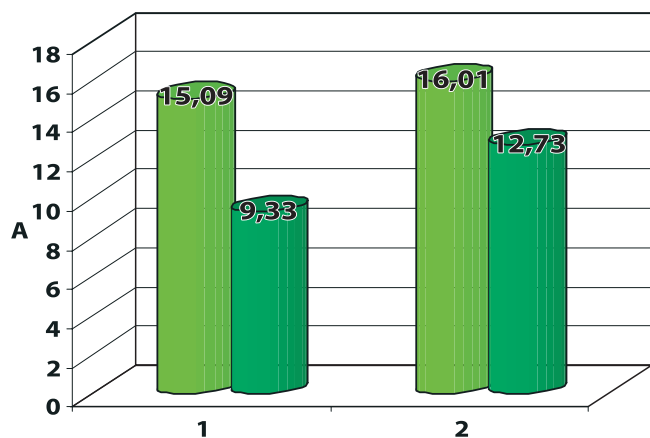


Рис. 3. Активность ГР и Г₆ФДГ в эритроцитах больных с опухолями молочной железы (МЕ/г белка).

злокачественными (рак) опухолями молочной железы Kumaraguruparan R. с сотр. [8], которые показали его значительное снижение у больных раком молочной железы по сравнению с уровнем больных с доброкачественными опухолями молочной железы.

Исследование активности ГР и Г₆ФДГ в эритроцитах. Результаты исследования активности сопряжённых антиокислительных ферментов представлены на рис. 3.

Нетрудно заметить более высокую удельную активность ГР в эритроцитах больных с ДГМЖ (15,09 МЕ/г; $p < 0,05$), чем у пациентов с РМЖ (9,33 МЕ/г). Эритроцитарная активность ГР у здоровых людей соответствовала 10,1 МЕ/г. Удельная активность Г₆ФДГ у больных с ДГМЖ также превалировала над активностью пациентов с РМЖ, составляя 12,73 МЕ/г в сравнении с контрольной группой (11,2 МЕ/г).

Корреляционный анализ. ГР, как НАДФН-зависимый фермент, тесно связана с функционированием ключевого фермента пентозофосфатного пути, генерирующего этот коэнзим. Поиск корреляционных отношений между сопряжёнными ферментами, ГР и Г₆ФДГ (табл. 1), с применением непараметрического критерия Спирмена показал, что в плазме крови у здоровых людей коэффициент ранговой корреляции $r = +0,830$ ($p < 0,001$), в эритроцитах - $r = +0,654$ ($p < 0,005$), что подтверждает функциональную связь этих ферментов с высоким уровнем надёжности. У больных с РМЖ в плазме крови ($r = +0,646$; $p < 0,025$) и эритроцитах ($r = +0,648$; $p < 0,025$) функциональная взаимосвязь ГР и Г₆ФДГ также была сохранена. У больных с ДГМЖ

взаимосвязь между ГР и Г₆ФДГ сохранялась только в эритроцитах ($r = +0,685$; $p < 0,025$).

Транспортируя кислород эритроцитарным липидам, ферментам и гемоглобину – акцептору кислорода, необходим высокий уровень антиоксидантной защиты от окислительного воздействия (стресса) кислорода. Важную роль в осуществлении антиоксидантной защиты эритроцита играют ГР и Г₆ФДГ. ГР поддерживает высокий уровень восстановленного глутатиона, необходимого для образования глутатион-конъюгатов. Функционально связанный с ней фермент Г₆ФДГ поддерживает высокий уровень активности ГР, поставляя ей НАДФН⁺. Также является хорошо известным фактом восстановление гемиевого железа ($Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$) в эритроцитах благодаря НАДФН⁺ – зависимой гемоглобинредуктазе.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях активности ГР и Г₆ФДГ в плазме и эритроцитах периферической крови больных с ДГМЖ и РМЖ. Найденные отличия уровней активности антиокислительных ферментов-маркёров у больных с доброкачественными опухолями молочной железы и злокачественными (РМЖ) могут рассматриваться в качестве дополнительного биохимического теста к цитоморфологическому анализу при дифференциальной диагностике опухолей молочной железы.

Литература

1. Герасимов А. М., Королёва Л. А., Брусов О. С. Ферментативные механизмы торможения перекисного окисления в различных отделах головного мозга крыс. Вопросы медицинской химии, 1976, том. 22, № 1, с. 89-94.
2. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина, 1973.
3. Сейц И. Ф., Луганова И. С. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в лейкоцитах. Биохимия клеток крови. М., 1967, с. 113-114.
4. Aruoma O. I. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. J. Am. Oil. Chem. Soc., 1998, Vol. 75, p. 199-212.
5. Conn E., Vennesland A. Glutathione reductase of wheat germ. J. Biol. Chem., 1951, Vol. 192, p. 17-30.
6. Dreher D., Junod A. F. Role of oxygen-free radicals in cancer development. Eur. J. Cancer, 1996, Vol. 32A, p. 30-38.
7. Hayes J. D., Ellis E. M., Neal G. E. Cellular response to cancer chemopreventive agents: contribution of the antioxidant responsive element for the adaptive response to oxidative and chemical stress. In: Cellular Responses to Stress (Eds. C.P. Downes, C.R. Wolf and D.P. Lane). Biochemical Society Symposium, Portland Press, London, 1999, Vol. 64, p. 141-168.

Таблица 1

Корреляционные взаимоотношения между величинами активности ГР и Г₆ФДГ в плазме и эритроцитах периферической крови больных с ДГМЖ и РМЖ

| Группы обследуемых | Число пар (n) | Плазма крови | | Эритроциты | |
|--------------------|---------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| | | Коэффициент Спирмена (r) | Уровень надёжности | Коэффициент Спирмена (r) | Уровень надёжности |
| Здоровые | 20 | +0.830 | $p < 0.001^*$ | +0.654 | $p < 0.005^*$ |
| Больные с ДГМЖ | 24 | -0.234 | $p > 0.05$ | +0.685 | $p = 0.025^*$ |
| Больные с РМЖ | 12 | +0.646 | $p < 0.025^*$ | +0.648 | $p < 0.025^*$ |

Примечание: символ * - достоверность.

8. Kumaraguruparan R., Subapriya R., Kabalimoorthy J., Nagini S. Antioxidant profile in the circulation of patients with fibroadenoma and adenocarcinoma of the breast. *Clin. Biochem.*, 2002, Vol. 35, N. 4, p. 275-279.
9. Lowry A. H., Rosebrough H. Y., Farr A. L., Rendall R. Y. Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951; 193: 265.
10. Mantovani G., Maccio A., Madeddi C. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment. *J. Cell. Mol. Med.*, 2002, Vol. 6, N. 4, p. 570-582.
11. Parker L. Cell regulation by thiol antioxidants: from glutathione to lipoate to anethole dithiolethione. In: Parker L., Traber M.G. and Xin W. *Proceedings of the International Symposium on Natural Antioxidants*. AOCS Press, Champaign, IL.-1995, p. 223-235.
12. Trachootham D., Lu W., Ogasawara M. A. Redox regulation of cell survival. *Antioxid. Redox Signal.* 2008, Vol. 10, N. 8, p. 1343-1374.
13. Yeh C. C., Hou M. F., Wu S. H. A study of glutathione status in the blood and tissues of patients with breast cancer. *Cell. Biochem. Funct.*, 2006, Vol. 24, N. 6, p. 555-559.

Людмила Александровна Гаврилюк, д.м.н., профессор
Кафедра биохимии и клинической биохимии
ГУМФ им. Н. А. Тестемицану
Кишинэу, ул. Н. Тестемицану, 27
Тел.: 205404
E-mail: gavrlu@mail.md

Recepționat 17.07.2009

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 sanguin al pacienților cu steatohepatită se depistează majorarea considerabilă a proceselor OPL [3]. În același timp, scade activitatea fermenților sistemului antioxidant (SAO). Efectul hepato-

toxic 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 ALAT 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 constatat 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 ac-

tivitatea 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 ALAT. De asemenea, a fost calculat indicele derivat – raportul activităților dintre ALAT și AsAT. Analiza sindromului colestatic a fost efectuată pe baza aprecierii activității enzimelor fosfataza alcalină (FA) și gama-glutamyltranspeptidaza (γ -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 sangvin.

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-ademitionină*, 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 α 2-, β - și γ -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 β -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±0,5 zi de tratament, pe când în lotul martor a dispărut cu 2-3 zile mai târziu, către a 12,0±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-ademetionină*, 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-ademetioninei* 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.

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 mcmol/l (cu 36,8%;

$p < 0,001$) și de la 29,2±0,5 până la 21,5±0,4 (cu 26,4%; $p < 0,001$) mcmol/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%) cazuri, proba cu timol – în 5 (41,6%) cazuri, la restul pacienților indicii persistau majorați.

Tabelul 1

Dinamica indicilor biochimici la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică

| Indici | 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 |
| AIAT, 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.

La pacienții, care au asociat tratamentul 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-ademetionină*, 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 H2O 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-ademetionină*, 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 H2O 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 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 parenchimului | | | | | | | | | | | | |
| 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 |

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, dimen-

siunea ficatului a rămas aproape neschimbată; la ceilalți bolnavi s-a constatat 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 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

Dinamica indicilor în peroxidarea lipidică și ai 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±1,15 | 9,75±0,70* | 13,89±0,90 | 9,53±0,73* | 14,52±1,13 | 12,89±1,17 |
| Conjugate dienice, un/ml | 1,45±0,07 | 1,09±0,09* | 1,23±0,07 | 0,97±0,08* | 1,34±0,07 | 1,27±0,08 |
| Catalaza, mkmol/ml/min | 14,72±0,85 | 19,01±0,71* | 14,17±1,00 | 18,20±0,84* | 14,53±0,83 | 16,71±0,91 |
| Glutacionperoxidaza, mkmol/ml/min | 1,89±0,17 | 3,83±0,30* | 1,88±0,16 | 3,61±0,22* | 1,90±0,21 | 2,21±0,26 |
| SOD, UC/ml | 2,57±0,19 | 3,81±0,37* | 2,14±0,24 | 3,12±0,33* | 2,53±0,23 | 2,94±0,35 |

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

Tabelul 4

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.

conjugatelor diene, 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± 1,15 mkmol/l până la 9,57±0,70 mkmol/l, ceea ce a constituit 33,4%; p < 0,05; nivelul de conjugate diene – de la 1,45±0,07 un/ml până la 1,09±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±0,90 până la 9,53±0,73 mkmol/l (cu 31,9%, p < 0,001), conjugatele diene – de la 1,23±0,07 până la 0,97±0,08 un/ml (cu 21,1%; p < 0,001). Activitatea catalazei și a superoxidismutazei a crescut cu 28,4% și 45,8%, corespunzător.

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-ademitionină 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-ademitioninei 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-ademitionina posedă un efect antioxidant, manifestat prin diminuarea veridică a indicilor OPL și prin creșterea activității enzimelor SAO.

Bibliografie

1. Pântea V., Chicavâi V., Ciuhrii M. Tratamentul hepatitei cronice virale C cu Hepatito-Liz I și Hepatito-Liz 2. Romanian Journal of Gastroenterology, septembrie 2004, p. 180.
2. Pântea V., Chicavâi V., Ciuhrii M. Tratamentul cu imuheptin în hepatita cronică virală C. Romanian Journal of Hepatology, octombrie 2005, p. 85-86.
3. Dumbrava V. T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național, Chișinău, 2005.
4. 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.
5. 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.
6. Богомолов П. О., Буеверов А. О. Многофакторный генез жировой болезни печени. Гепатолог. Форум, 2006; 3: 4-10.
7. Волочкова Е. В., Кокорева Л. Н. Болезни печени и желчевыводящих путей. Печеночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции. Consilium - medicum, 2005; 7: 6.
8. Павлов Г. С., Бакулин И. Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. Врач, 2007; 2: 24-28.
9. 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, str. N. Testemițanu, 27

Tel.: 244534

Recepționat 16.02.2009

Difetur-ul atenuază leziunile hepatice induse de șocul hemoragic

A. Vișnevschi

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Difetur Attenuates Liver Injury Induced by Hemorrhagic Shock

Hemorrhagic shock (HS) results in pronounced increases in circulating concentrations of aspartate (AST), alanine (ALT) aminotransferase, glutamate dehydrogenase (GLDH), IL-1 α , IL-6 and TNF- α concentrations associated with histologic alterations of the liver, including midzonal necrosis, hydropic changes, polymorpholeukocyte infiltration. These changes in histologic and clinical chemistry are secondary to tissue hypoxia associated with hypovolemic shock. Administration of Difetur (iNOS inhibitor) after the induction of severe HS significantly attenuated the proinflammatory response both systemically and locally in the liver. Treatment with Difetur prevented neutrophil infiltration into the liver and subsequent liver damage.

Key words: hemorrhagic shock; resuscitation; Difetur; morphology; liver, AST, ALT.

Дифетур уменьшает повреждения печени при геморрагическом шоке

Геморрагический шок сопровождается повышением в крови уровня аспартат – (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), глутаматдегидрогеназы, ИЛ-1 α , ИЛ-6 и ФНО- α , что ассоциируется с гистологическими изменениями в печени, которые проявляются некрозом, отеком и лейкоцитарной инфильтрацией. Дифетур (iNOS-ингибитор) значительно снижает уровень провоспалительных медиаторов в крови, а также уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию в печени, вызванные геморрагическим шоком.

Ключевые слова: геморрагический шок, дифетур, морфология печени, АЛТ, АСТ.

Introducere

Pacienții care supraviețuiesc în fazele inițiale ale șocului hemoragic (ȘH) pot dezvolta sindromul inflamator sistemic, care induce leziuni celulare în organele de importanță vitală [1]. Actualmente, mecanismele implicate în patogenia șocului hemoragic sunt definite incomplet. Șocul hemoragic induce stresul oxidativ și răspunsul inflamator, cu creșterea expresiei mediatorilor proinflamatori și a citochinelor. Acești factori pot favoriza dezvoltarea leziunilor celulare ireversibile, cu tulburarea funcțiilor organelor și ale sistemelor de organe [2].

Un rol decisiv în menținerea homeostaziei organismului uman este atribuit ficatului, organ care frecvent este afectat în cadrul stărilor extreme, inclusiv în șocul hemoragic. Hipotensiunea arterială sistemică favorizează dereglarea circulației sangvine regionale, cu dezvoltarea ischemiei, a hipoxiei și a hiponutriției hepatice. În consecință, tulburările metabolice induse de hipoxie, generează specii reactive de oxigen care amplifică procesul de peroxidare a lipidelor, cu lezarea membranelor celulare [3]. O importanță majoră în dezvoltarea sindromului inflamator sistemic este atribuită excesului de monoxid de azot (NO) care, în combinație cu superoxidul, formează radical peroxinitrit (ONOO), cu toxicitate foarte înaltă provocând leziuni celulare.

NO se formează la transformarea L-argininei în L-citrulină, pe calea șuntată a ciclului ornitinic, sub acțiunea unor enzime specifice denumite nitricoxidsintaze (NOS). Ultimele, în funcție de caracterul biochimic, localizare cuprind 3 izoforme: NOS1, NOS2 și NOS3. NOS1 (nNOS) a fost identificată în creier; NOS2 (iNOS), depistată inițial în macrofage, se caracterizează printr-un nivel funcțional activ în cadrul proceselor inflamatorii. NOS3 (eNOS), identificată inițial în endoteliu, are masa moleculară egală cu 133 kDa, este insolubilă, fiind dispusă numai la nivel membranal [4].

Șocul hemoragic scade activitatea nitricoxidsintazei endoteliale (eNOS), dar crește expresia și activitatea iNOS [5]. Unii autori [5, 6] au demonstrat că inhibiția NOS este urmată de reducerea leziunilor celulare în organe și de creșterea viabilității. Aceste fenomene demonstrează rolul NO în dezvoltarea leziunilor celulare din șocul hemoragic.

Scopul prezentului studiu constă în aprecierea efectului Difetur-ului asupra leziunilor hepatice induse de șocul hemoragic.

Material și metode

Pentru realizarea experimentelor au fost utilizați 30 de șobolani albi. Animalele au fost întreținute în condiții standarde: temperatura mediului constantă (21-22°C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric-lumină (12:12 ore), plasate solitar în cușcă. Pentru obținerea aclimatizării, cu șapte zile înainte de efectuarea experimentului, animalele au fost plasate în camera de carantină. Șobolani au fost anesteziați (administrare i/p) cu soluție de cloral hidrat 4% (350 mg/kg masă corporală). Prin abord inghinal pe dreapta a fost detectată vena femurală, care a fost separată și ligaturată distal. Cateterul folosit pentru canulare a fost confecționat din tub de polietilenă PE 20, inserat în PE 50 (Sigma) și heparinizat (10 IU/mL). După ce a fost introdus în venă, capătul distal al cateterului, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară.

Toate experimentele au fost efectuate strict între orele 09 și 15, pentru a evita diferențele indicilor studiați, dictate de modificările ciclurilor circadiene.

Șocul hemoragic (pe durata de 120 de minute) a fost reprodus prin efuzia a 30% din volumul total de sânge din vena femurală. Difetur-ul a fost administrat intravenos în doză de 20 mg/kg masă corporală, după 120 de minute de la inducerea șocului.

Nivelul IL-1 α , IL-6, IL-10 și TNF- α în serul sangvin a fost determinat prin metoda imunoenzimatică (conform instrucțiunii), cu utilizarea chitului de reactive (ELISA; R&D Systems). Alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST) și glutamat dehidrogenaza (GLDH) au fost apreciate utilizând chitul de reactive (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Probele de țesut din ficat, pentru investigația morfologică, au fost prelevate de la animale inițial (până la hemoragie), după 120 de min șoc hemoragic și de la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur, după 90 de min. Fragmentele tisulare au fost fixate în soluție 8% de formol și incluse în parafină, iar secțiunile histologice – colorate cu hematoxilină-eozină și cu picrofucsină, metoda van Gieson, și studiate la microscopul optic.

În funcție de sarcinile abordate au fost delimitate 3 loturi:

- Lotul I (n=10) – martor.
- Lotul II (n=10) – șoc hemoragic pentru perioada de 120 de min.
- Lotul III (n=10) – șoc hemoragic pentru perioada de 120 de min, resuscitat cu Difetur.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice *Microsoft Excel*. Probabilitatea mai mare de 95%, când $p < 0,05$, s-a considerat drept discrepanță statistică.

Rezultate

Rezultatele obținute în cadrul experimentelor indică că, în cadrul șocului hemoragic (figura 1), a crescut nivelul seric al tuturor enzimelor studiate: ALT – cu 22% ($p < 0,01$); AST – cu 33% ($p < 0,05$); și nivelul GLDH – cu 74% ($p < 0,001$), comparativ cu nivelul acestora la animalele din lotul martor. Administrarea inhibitorului iNOS Difetur la animalele cu șoc a redus nivelul ALT cu 16% și nivelul GLDH – cu 13%. În lotul animalelor cu ȘH, nivelul citokinelor proinflamatoare (figura 2) a crescut comparativ cu nivelul acestora în lotul martor: IL-1 α – cu 153% ($p < 0,001$); TNF α – cu 38% ($p < 0,01$), și nivelul IL-6 – cu 64% ($p < 0,01$); nivelul proteinei C-reactive – cu 104% ($p < 0,001$), iar nivelul IL-10 s-a micșorat cu 51%.

La resuscitarea prin inhibitorul NO-sintazei Difetur, nivelul de citochine proinflamatoare și al proteinei C-reactive a descrescut comparativ cu nivelurile acestora în cadrul

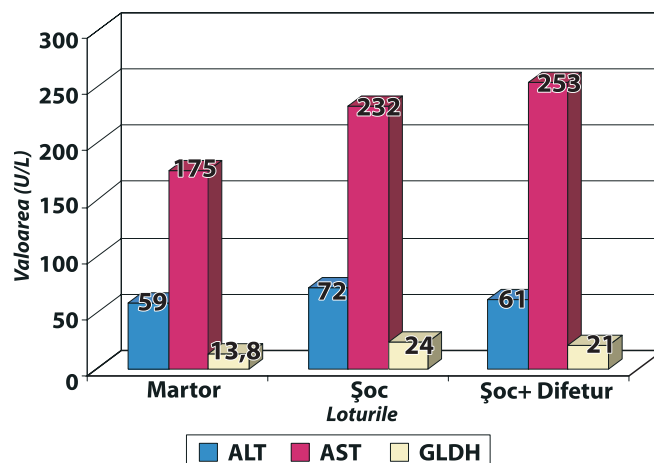


Fig. 1. Nivelul enzimemiei în șocul hemoragic până și după resuscitare cu Difetur.

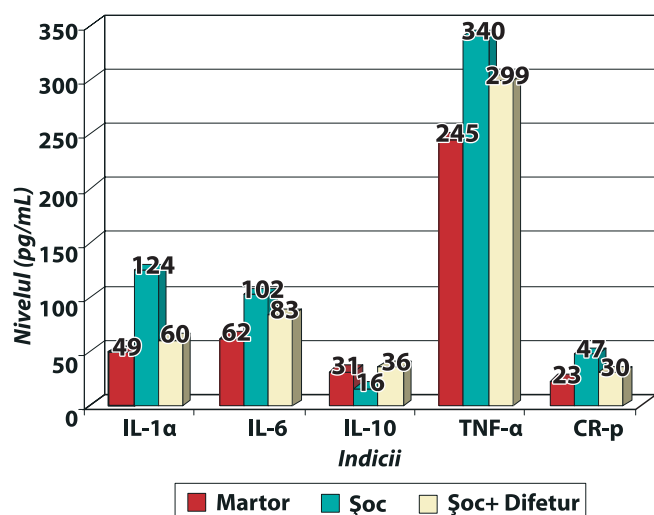


Fig. 2. Modificarea nivelului de citochine și a proteinei C-reactive în serul sangvin în ȘH și după resuscitarea prin inhibitorul iNOS-Difetur.

ȘH: valoarea IL-1 α – cu 52% ($p < 0,01$), a TNF α – cu 13% ($p < 0,05$), a proteinei C-reactive – cu 37% ($p < 0,01$). Valoarea interleukinei-10 a crescut cu 125% ($p < 0,001$).

Examenul histologic al ficatului, efectuat după 120 de min șoc hemoragic (figura 3B), evidențiază focare de necrobioză a hepatocitelor, cu reacție leucolimfocitară, și distrofie granulară

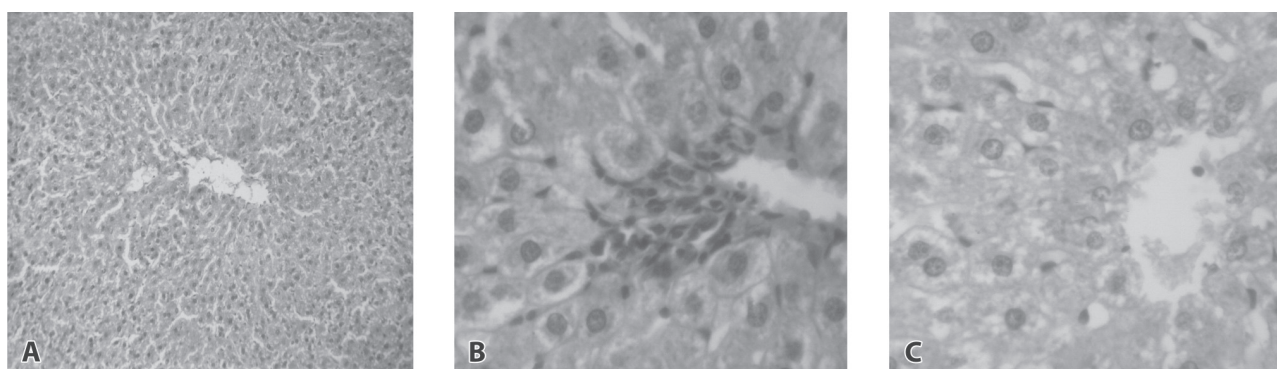


Fig. 3. Modificările histologice în ficat: A – structură normală; B – șoc hemoragic 120 de minute; C – șoc hemoragic, 120 de minute, resuscitat cu Difetur.

și vacuolară a hepatocitelor. După administrarea Difetur-ului (figura 3C), modificările morfologice ale ficatului se manifestă prin distrofie granulară/vacuolară microveziculară a hepatocitelor, infiltrația leucolimfocitară fiind mai slab pronunțată, comparativ cu modificările histologice din ficat la animalele cu șoc hemoragic fără resuscitare.

Discuții

În acest studiu a fost utilizat un model al șocului hemoragic pe șobolani, pentru a testa capacitatea efectului antiinflamator al inhibitorului iNOS Difetur. S-a demonstrat că administrarea Difetur-ului după 120 de minute de șoc hemoragic reduce semnificativ nivelul IL-1 α ($p < 0,01$), al TNF α ($< 0,05$) și al proteinei C-reactive ($p < 0,01$) în serul sangvin. În plus, administrarea Difetur-ului reduce numărul de leucocite acumulate în parenchimul hepatic, fenomen ce coincide cu reducerea în serul sangvin a nivelului ALT și GLDH.

Resuscitarea în șocul hemoragic este urmată de o creștere masivă a producerii de citochine proinflamatoare, așa ca IL-1 α , TNF α , IL-6 de către celulele sistemului imun [7]. Cu toate că strategiile de tratament în ȘH sunt îmbunătățite, în perioada de postresuscitare, pacienții pot dezvolta o reacție inflamatorie sistemică care poate conduce la disfuncție poliorganică și, în final, la deces. În experimentele noastre s-a observat că șocul hemoragic este însoțit de răspuns inflamator sistemic reflectat prin creșterea semnificativă în serul sangvin a nivelului de IL-1 α , TNF α și de IL-6. TNF α în condiții fiziologice este un mediator-cheie în formarea răspunsului imun local împotriva agenților infecțioși și neinfecțioși. Cu toate acestea, producerea necontrolată, exagerată de TNF α poate provoca leziuni celulare și promovează formarea și eliberarea mediatorilor proinflamatori secundari, cum ar fi IL-6. IL-6 este o citochină pluripotentă, care facilitează infiltrarea neutrofilelor în organe, favorizând astfel lezarea acestora. Reducerea nivelului de citochine proinflamatoare din plasmă în șocul hemoragic prezintă o importanță clinică majoră, deoarece nivelurile crescute ale acestora corelează cu micșorarea gradului de supraviețuire a pacienților. Interleuchina 10 a fost identificată ca fiind „factor inhibitor al secreției de citochine”. Efectele biologice ale IL-10 pot fi sistematizate în efecte imunosupresoare, antiinflamatoare și imunostimulatoare. Efectele antiinflamatoare ale IL-10 se datorează inhibiției altor funcții ale macrofagului, cum este cea a sintezei de citochine proinflamatoare de tipul IL-1, 6, 8, TNF-alfa, precum și de radicalii liberi ai oxigenului și de derivați nitrici, indusă de activarea antigenică în cadrul răspunsului inflamator. Experimentele noastre au demonstrat o micșorare a nivelului IL-10 în șocul hemoragic și o creștere a nivelului la resuscitarea cu Difetur.

Leziunile hepatice din șocul hemoragic sunt mediate de interleuchine, radicali liberi, leucocitele activate și exacerbarea procesului de apoptoză. Resuscitarea în ȘH poate exacerba leziunile hepatice prin generarea speciilor reactive de oxigen și

prin creșterea producerii de NO pe cale iNOS [8]. În perioada precoce a ȘH, de asemenea, are loc și activarea neutrofilelor, leziunile hepatice fiind amplificate de acumularea acestora în organ. Neutrofilele activate prezintă o sursă potențială de radicali liberi și de monoxid de azot. Excesul de monoxid de azot (NO), în combinație cu superoxidul, formează radicalul peroxinitrit (ONOO), cu o toxicitate înaltă, care poate favoriza amplificarea leziunilor hepatice. Prin urmare, rezultatele studiilor noastre demonstrează că Difetur-ul (inhibitor selectiv al iNOS) reduce leziunile hepatice induse de șocul hemoragic experimental la șobolani [9].

Concluzii

1. Șocul hemoragic induce atât leziunile hepatice locale, cât și modificările biochimice în serul sangvin manifestate prin creșterea nivelului de transaminaze și de citochine proinflamatoare.

2. Difetur-ul a demonstrat un efect hepatoprotector manifestat prin reducerea nivelului seric de ALT, GLDH, IL-1 α , TNF α și de proteina C-reactivă, cu diminuarea infiltrației leucolimfocitare în ficat.

Bibliografie

- Baue A. E., Durham R., Faist E: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock*, 1998; 10: 79-89.
- Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*, 2005; 36: 691-709.
- Lehnert M., Uehara T., Bradford B. U., Lind H., Zhong Z., Brenner D. A., Marzi I., Lemasters J. J. Lipopolysaccharide-binding protein modulates hepatic damage and the inflammatory response after hemorrhagic shock and resuscitation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006; 291: G456-G463.
- Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1991; 43: 109-142.
- Szabo C. Alterations in nitric oxide production in various forms of circulatory shock. *New Horizons*, 1995; 3 (1): 2-23.
- Collins J. L., Vodovotz Y., Hierholzer C., Villavicencio R. T., Liu S., Alver S., Gallo D., Stolz D. B. et al. Characterization of the expression of inducible nitric oxide synthase in rat and human liver during hemorrhagic shock. *Shock*, 2003; 19: 117-122.
- Lee C. C., Chang I. J., Yen Z. S. et al. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*, 2005; 24: 177Y181.
- Uehara T., Bennett B., Sakata S. T., Satoh Y., Bilter G. K., Westwick J. K., Brenner D. A. JNK mediates hepatic ischemia reperfusion injury. *J. Hepatol.*, 2005; 42: 850-859.
- Kan W. H., Hsu J. T., Schwacha M. G. et al. Selective inhibition of iNOS attenuates trauma-hemorrhage/resuscitation-induced hepatic injury. *J. Appl. Physiol.*, 2008; Oct; 105(4): 1076-82.

Anatolie Vișnevschi, dr., conferențiar

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. N. Testemițanu, 27

Tel.: 205421, 205423

Recepționat 1.09.2009

Содержание кальция, хлорид-ионов и тиоцианата в сыворотке крови и слюне больных с опухолями молочной железы

А. И. Вартичан

Кафедра биохимии и клинической биохимии, ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

Clinical, Morphopathological and Microbiological Aspects of "Operated Ear Disease"

The chronic medial otitis still remains one of the most important and complicated problems in otorhinolaryngology. In Republic of Moldova approximately 2.78% of population suffers from this disease which is affecting an increasingly large number of both adults and children. The University's Clinic of Otorhinolaryngology, treats 600-700 patients annually, 42% of the total number of patients treated nationally. A study of 103 patients revealed several causes of the disease: length of the original.

Key words: chronic medial otitis, operated ear disease.

Valorile calciului, clor-ionilor și a tiocianatului în serul sangvin și salivă la pacienți cu tumori ale glandei mamare

Scopul prezentei lucrări a fost studiul comparativ al concentrației calciului, clor-ionilor și a tiocianatului în serul sangvin și în salivă la 28 de pacienți cu cancer al glandei mamare cu vârsta 30-52 ani și în grupul de control (20 persoane). Concentrația calciului în serul și saliva pacienților cu cancer al glandei mamare a fost scăzută în comparație cu grupul de control. Conținutul clor-ionilor și tiocianatului în serul și saliva bolnavilor a fost ridicată. Rezultatele reflectă activitatea procesului patologic și dezechilibrul metabolismului mineral la pacienți cu cancerul glandei mamare.

Cuvinte-cheie: calciu, clor, tiocianatul, tumori ale glandei mamare.

Введение

Рост опухоли сопровождается нарушением обмена белков, липидов и углеводов. Состояние водно-минерального обмена у онкологических больных и, в частности, у больных с опухолями молочной железы, в литературе освещено недостаточно. Кальций (Ca_2^+) является одним из основных элементов нашего организма, который необходим для нормального развития костной ткани, формирования зубов, проведения нервного импульса, сокращения и поддержания тонуса мышц, свёртывания крови (IV фактор) и др. Хлорид-ион (Cl^-), как макроэлемент плазмы крови, необходим для образования соляной кислоты (HCl) клетками слизистой оболочки желудка, для включения в гидроксипатит костей и зубов. Тиоцианат (SCN^-) обладает бактериостатическим свойством. Являясь компонентом системы SCN^- -лактопероксидаза-перекись водорода, активность которой в присутствии хлорид-ионов возрастает, он превращается в более активный гипотиоцианат ($OSCN^-$), протекторные свойства которого хорошо известны [9, 10]. Слюна, как биологическая жидкость организма человека, отражает состояние метаболизма, изменение её состава (биохимических параметров) может быть использовано в качестве дополнительного теста [1, 11]. В литературе отсутствуют сведения о содержании кальция, хлорид-ионов и тиоцианата в слюне больных с опухолями молочной железы. Сведения о концентрации этих ионов в сыворотке крови в литературных источниках противоречивы.

Цель исследования

Проведение сравнительного анализа содержания кальция, хлорид-ионов и тиоцианата в сыворотке крови и слюне больных с опухолями молочной железы.

Материал и методика

В исследовании участвовали 28 пациентов в возрасте от 30 до 52 лет с опухолями молочной железы и 20 здоровых испытуемых (контрольная группа) соответствующего возраста. До начала лечения на основании установленного диагноза пациенты были разделены на 2 группы: 1 – 18 больных с доброкачественными опухолями молочной железы (ДОМЖ); 2 – 10 больных с раком молочной железы (РМЖ). В третью группу входили 20 здоровых женщин (контрольная группа). Утром, до еды, брали кровь и собирали слюну (ротовую жидкость), центрифугировали при 600 вращениях/мин в течение 10 минут для получения сыворотки крови и слюнной жидкости. С помощью микрометодов на спектрофотометре "Humalyzer 2000" определяли содержание кальция [3], хлорид-ионов [8], тиоцианата [4] и белка [7]. Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента, используя пакет программ Microsoft Excel 2003.

Результаты исследования и их обсуждение

Принимая во внимание, что состав и объём слюны варьируют в течение суток, было решено вести расчёт содержания компонентов не только в литре слюны, но и относительно содержания белка (г) в литре слюны.

Определение содержания кальция (Ca) в сыворотке крови и слюне пациентов выявило его пониженное содержание в обеих группах больных (рис. 1).

В сыворотке крови больных с ДОМЖ его содержание было равным 1,236 ммоль/л (54,9%; $p < 0,05$) по сравнению с содержанием у здоровых (2,25 ммоль/л). Расчёт концентрации кальция относительно содержания белка в сыворотке крови также показал его уменьшение до 0,0079 ммоль/г (52,4%; $p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

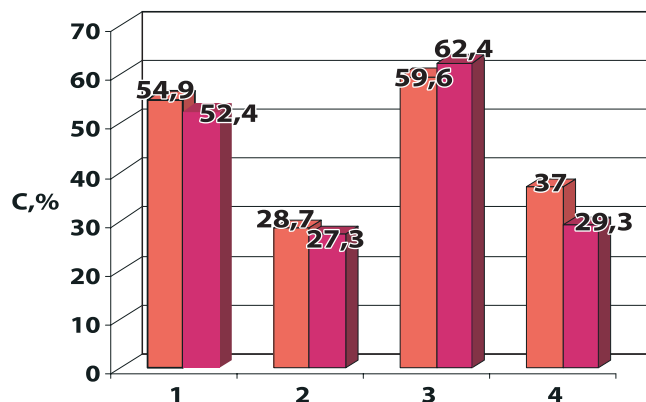


Рис. 1. Содержание кальция в сыворотке крови и слюне больных с опухолями молочной железы.

Концентрация кальция дана в процентах относительно контроля (100%). 1, 3 – ммоль/л; 2, 4 – ммоль/г белка. 1, 2 – сыворотка крови; 3, 4 – слюна (слева – ДОМЖ; справа – РМЖ).

пой (0,0275 ммоль/л). Содержание кальция в сыворотке крови больных с РМЖ также было пониженным при обоих способах расчёта до 1,179 ммоль/л (28,7%; $p < 0,05$) и 0,0075 ммоль/г белка (27,3%; $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми.

В слюне больных с ДОМЖ содержание кальция было 1,342 ммоль/л (59,6%; $p < 0,05$) или 0,173 ммоль/г белка (62,4%; $p < 0,05$) по сравнению с его содержанием в слюне у здоровых людей (2,20 ммоль/л; 0,468 ммоль/г). У пациентов второй группы с РМЖ его содержание в литре слюны составляло 37,0% (1,403 ммоль/л; $p < 0,05$) и относительно на г белка – 29,3% (0,137 ммоль/г; $p < 0,05$).

Пониженное содержание кальция коррелирует с уменьшением содержания трансмембранных кальций-зависимых белков кадгенинов в мембранах клеток рака молочной железы [2]. Было найдено, что различные сигнальные молекулы и факторы транскрипции регулируют экспрессию E-кадгерина, уменьшение его содержания может вызывать развитие рака молочной железы. Напротив, прогрессия рака молочной железы с метастазированием в кости приводит к гиперкальциемии [5]. Таким образом, определение содержания кальция в сыворотке крови или слюне может служить дополнительным тестом минерального обмена у больных с опухолями молочной железы. Потребление оптимальных доз кальция снижает риск возникновения рака кишечника, простаты и молочной железы [6].

Результаты определения хлорид-ионов выявили повышение их содержания в обеих группах пациентов. У больных с ДОМЖ их содержание в литре сыворотки крови было повышенным в 1,79 раз, у больных с РМЖ – в 1,89 раза. Относительно содержания белка показатели были выше в 1,76 и 1,72 раза, соответственно (рис. 2).

Содержание хлорид-ионов в слюне было ещё более значительно повышенным. Например, у больных с ДОМЖ в литре слюны содержание хлоридов было выше нормы в 6,25 раза, в расчёте на г белка – в 4,3 раза. Со-

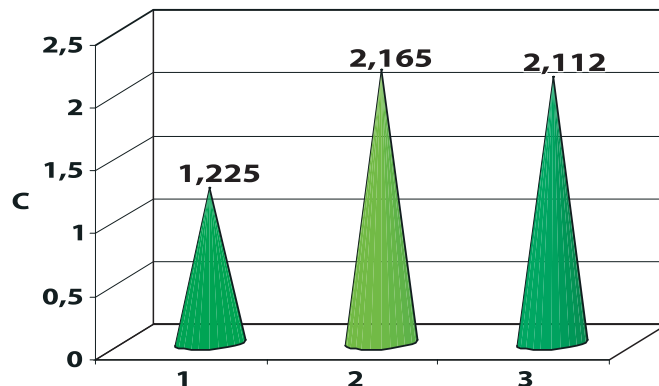


Рис. 2. Содержание хлорид-ионов в сыворотке крови больных с ДОМЖ и РМЖ.

Концентрация хлорид-ионов дана в ммоль/г белка; 1 – здоровые; 2 – ДОМЖ; 3 – РМЖ.

держание хлорид-ионов в слюне пациентов с РМЖ было в 8,6 раза, а относительно содержания белка – в 5,8 раза выше, чем их содержание у контрольной группы.

Fisken R. и сотр. [5] при определении содержания хлорид-ионов в сыворотке крови больных с опухолями молочной железы не нашли существенных изменений. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что определение содержания хлорид-ионов не может служить тестом для больных с опухолями молочной железы.

На рисунке 3 представлены результаты содержания тиоцианата в слюне больных с ДОМЖ и РМЖ. Нетрудно заметить, что содержание тиоцианата у пациентов обеих групп при обоих способах расчёта было повышенным в сравнении с его содержанием у здоровых. Содержание тиоцианата в слюне больных с ДОМЖ было 11,39 ммоль/л (232,4%; $p < 0,05$) и 1,79 ммоль/г белка (280,6%; $p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой (4,9 ммоль/л; 0,638 ммоль/г). У больных с РМЖ в слюне содержание тиоцианата было равным 10,57 ммоль/л (215,7%; $p < 0,05$) и 1,548 ммоль/г (242,6%; $p < 0,05$).

Несмотря на то что в слюне пациентов с ДОМЖ и РМЖ статистически достоверное различие между со-

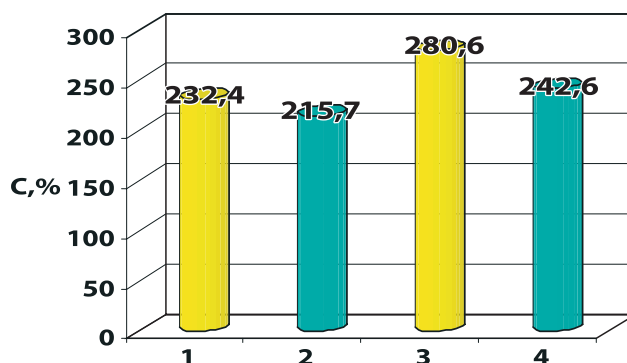


Рис. 3. Содержание тиоцианата в слюне больных с опухолями молочной железы.

1, 3 – ДОМЖ; 2, 4 – РМЖ.; 1, 2 – ммоль/л; 3, 4 – ммоль/г белка. Контроль – 100%.

держанием у них тиоцианата было найдено только при расчёте на г белка (рис. 2), повышение тиоцианата было значительным в обеих группах больных. Слюна обладает протекторной функцией благодаря таким защитным компонентам, как лизоцим, миелопероксидаза, лактопероксидаза и др. Антимикробный продукт – гипотиоцианит (OSCN⁻) образуется в результате функционирования защитной системы: тиоцианат (SCN⁻) – перекись водорода (H₂O₂) – лактопероксидаза [10]. Скорость переокисления тиоцианата зависит от концентрации перекиси водорода в слюне и значительно возрастает при достаточной (оптимальной) концентрации хлорид-ионов, используемых в качестве донора миелопероксидазой слюны [12]. Наблюдавшееся повышенное содержание хлорид-ионов в сыворотке крови и слюне больных обеих групп, вероятно, способствовало повышению концентрации SCN⁻ ионов в крови и слюне больных.

Закключение

Полученные результаты определения содержания кальция, хлорид-ионов и тиоцианата в сыворотке крови и слюне больных с ДОМЖ и РМЖ свидетельствуют о нарушении минерального обмена. Определение концентрации кальция, хлоридов и тиоцианата может быть дополнительным биохимическим тестом, отражающим метаболические нарушения у больных с опухолями молочной железы. Исследование этих параметров в слюне является легко доступным, простым, неинвазивным методом, он может быть рекомендован для более широкого применения в онкологической практике.

Литература

1. Григорьев И. В., Чиркин А. А. Роль биохимического исследования слюны в диагностике заболеваний. КЛД, 1998; 6:18-20.

2. Baranwal S., Alahari S. K. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 384(1): 6-11.
3. Barnett R. N. Photometric test, CPC method. *J. Clin. Pathol.*, 1973; 59: 836.
4. Degiampietro P., Peheim E., Drew D. Determination of thiocyanate in plasma and saliva without deproteinization and its validation as a smoking parameter. *J. Clin. Biochem.*, 1987; 25(10): 711-717.
5. Fiske R. A., Health D. A., Somers S., Bold A. M. Hypercalcaemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. *Lancet*, 1981; 1(8213): 202-207.
6. Kavanaugh C. J., Trumbo P. R., Ellwood K. C. Qualified health claims for calcium and colorectal, breast, and prostate cancers: The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review. *Nutr. Cancer.*, 2009; 61(2): 157-164.
7. Lowry A. H., Rosebrough H. Y., Farr A. L., Rendall R. Y. Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951; 193: 265.
8. Prellwitz W. *Klinisch-chemische Diagnostik*. Thieme Stuttgart, 2 ed., 1976.
9. Pruitt K. M., Kamau D. N., Miller K. Quantitative, standardized assays for determining the concentrations of bovine lactoperoxidase, human salivary peroxidase, and human myeloperoxidase. *Anal. Biochem.*, 1990; 191(2): 278-286.
10. Pruitt K. M., Mansson-Rahemtulla B., Tenovuo J. Detection of the hypothiocyanite (OSCN⁻ ion in human parotid saliva and the effect of pH on OSCN⁻ generation in the salivary peroxidase antimicrobial system. *Arch. Oral. Biol.*, 1983; 28(6): 517-525.
11. Tabak L. A. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *J. Dent. Educ.*, 2001; 65(12): 1335-1339.
12. Thomas E. L., Milligan T. W., Joyner R. E. Antibacterial activity of hydrogen peroxide and lactoperoxidase-streptococci. *Infect. Immun.*, 2001; 62(2): 529-535.

Анна Игоревна Вартичан, магистр

Кафедра биохимии и клинической биохимии

ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

Кишинэу, ул. Н. Тестемицану, 27

Тел.: 205404

E-mail: avartician@mail.ru

Recepționat 17.07.2009

Metoda sclerozării endoscopice paravazale a varicelor esofagiene cu Aethoxysklerol

L. Cazacu, A. Bour, G. Lisnic, N. Bour

Curs Chirurgie, facultatea Stomatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Esophagean Varices in Paravasal Endoscopic Sclerosation with Aethoxysklerol

This study examines paravasal endoscopic sclerosation with 0.5% Aethoxysklerol in 66 patients aged 30-65 with hepatic cirrhosis and portal hypertension. Endoscopic paravasal sclerosation was done to produce primary and secondary prophylaxy of haemorrhages. 29 patients suffered from hepatic cirrhosis in the subdegenerative stage and 37 the decompensated stage. After ESG the esophagean varices of the 2nd and 3rd degree were found in 24 patients, and in esophagean varices of the 3rd degree in 42. Cataral esophagitis was seen in 14 patients and erosive esophagitis in 52. The survival index for 6 months was 94.3%, 1 year - 80.0%, 3 years - 65.7%, and 6 years - 48.6%. The recurrence of haemorrhage was not seen in the first six months, and in 1 year in 3.45% of the patients, in 3 years 11.5%, and 6 years 26.1%. Patients treated with paravasal endoscopic sclerosation with 0.5% Aethoxysklerol after one year showed a higher mortality rate due to gasro-esophagean causes. No complications after the endoscopic sclerosation were observed. Endoscopic sclerosation method with 0.5% Aethoxyklerol is an effective one for haemorrhage profylaxy of esophagean varices.

Key words: Hepatic cyrrhosis, portal hypertension, endoscopic sclerosation, aethoxysklerol.

Метод паравазального эндоскопического склерозирования варикозно расширенных вен пищевода этоксисклеролом

Исследование посвящено эндоскопическому склерозированию (ЭС) расширенных вен пищевода 0,5% раствором этоксисклерола у 66 больных циррозом печени и портальной гипертензией. Этой категории больных ЭС выполнено с целью профилактики первичных и вторичных кровотечений. Возраст больных колебался от 30 до 65 лет; из них 29 страдали циррозом печени в стадии субкомпенсации и 37 – циррозом печени в стадии декомпенсации. У 24 больных, при ФЭГДС, было выявлено варикозное расширение вен пищевода II-III ст. и у 42 – варикозно расширенные вены III ст. У 14 больных был выявлен катаральный эзофагит, а у 52 больных – эрозивный эзофагит. Индекс выживаемости до 6 месяцев составлял 94,3%, до 12 месяцев – 80,0%, до 3 лет – 65,7% и до 6 лет – 48,6%. До 6 месяцев рецидивов кровотечений выявлено не было, до 12 месяцев кровотечений было у 3,45% больных, до 3 лет – у 11,5% и до 6 лет – у 26,1% больных. Анализ смертности больных после ЭС этоксисклеролом в отдаленные сроки показал, что после первого года наблюдения среди причин смерти преобладают рецидивы кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, связанные со снижением эффекта ЭС. Осложнений после ЭС не было выявлено. Таким образом, ЭС с использованием 0,5% раствора этоксисклерола – это надежный метод профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, эндоскопическое склерозирование, этоксисклерол.

Actualitatea temei

La utilizarea sclerozării endoscopice (SE) a varicelor esofagiene a fost demonstrată micșorarea riscului de recidivă a hemoragiilor la 40-50% dintre pacienți, iar a cazurilor letale – la 30-60% [6].

SE poate fi utilizată ca metodă de hemostază, profilaxie și de tratament al varicelor esofagiene [9].

Există două metode de SE – intravazală și paravazală. La introducerea sclerozantului intravazal, acțiunea lui este bazată pe formarea trombusului intravazal în urma reacției de inflamație a intimei venei și a dezvoltării țesutului conjunctiv în locul nodulului varicos trombat. Metoda paravazală a SE – provocarea cicatrizării țesutului adipos paravazal, cu comprimarea ulterioară a venelor varicoase dilatate ale esofagului [10].

În calitate de sclerozante este posibilă folosirea diferitelor substanțe [9]. Se discută folosirea de alcool absolut, soluție de glucoză hipertonică, natriu clorat, tetradecilsulfat [2]. În ultimul timp mai frecvent pentru SE intravazală se folosește 1-3% soluție de trombovar, *ethanolamine oleate* 5% și *sodium morrnuate* 5%, iar în scopul acoperirii sclerozării paravasale se folosește 1%-3% de soluție polidocanol (Aethoxysklerol) [1, 2, 7].

În hemoragiile din varicele esofagiene și în scop de profilaxie a recidivei lor, sunt utilizate preparatele trombinice pentru efectuarea SE și, anume, adezivul fibrinic și preparatele lui comerciale - Tissucol® sau Beriplast® [1, 2]. Studiul autohton denotă unele avantaje ale adezivului fibrinic față de alți sclerozanți și anume: cantitatea redusă de preparat folosit la sclerozarea unei vene, ședințele endoscopice în număr redus și micșorarea frecvenței complicațiilor înregistrate în sclerozare [3].

După părerea K. J. Paquet et al., (1982, 1988), efectul sclerozant depinde mai mult de concentrația și de cantitatea, decât de tipul sclerozantului. Adesea injectarea unei cantități mici de sclerozant provoacă oprirea hemoragiei. Dar acest efect nu este stabil și are ca consecințe recidive de hemoragii. Injectarea cantității mari de sclerozant induce la obliterarea rapidă și stabilă, dar mărește numărul de complicații.

În scop de micșorare a ratei complicațiilor, unii autori [8] propun de a efectua „ambreiajul” poliglucinic. După introducerea sclerozantului intravenos (sol. Aethoxysklerol 3% – 11ml), autorii în timpul ședinței formau paravazal „ambreiajul” poliglucinic (2-10ml), ca urmare are loc sporirea

cantității lichidului extracelular din contul celui intracelular și, totodată, micșorarea concentrației preparatului sclerozant.

Material și metode

SE paravazală cu Aethoxysklerol 0,5% a fost efectuată la 66 de pacienți cu ciroză hepatică (CH) 14 (21,2%) pacienți au avut în anamneză episoade de hemoragii din varicele esofagiene. SE a fost efectuată în scop de profilaxie a recidivei hemoragiilor. La 52 (78,8%) de pacienți SE a fost efectuată pentru profilaxia primei hemoragii. Vârsta pacienților varia de la 30 până la 65 ani. Din 66 pacienți cu CH, 29(44%) aveau CH în stadiul de subcompensare (*Child B*) și 37(56%) – CH în stadiul de decompensare (*Child C*). La 24 (36,4%) de pacienți cu CH, la FEGDS, s-au depistat varice esofagiene, gr. II-III, și la 42 (63,6%) – varice esofagiene, gr. III. 14 (21,2%) pacienți aveau esofagită catarală și 52 (78,8%) – esofagită erozivă, ceea ce reprezintă un risc major pentru apariția hemoragiei gastroesofagiene. În perioada precoce, după SE paravazală cu soluție Aethoxysklerol 0,5%, s-a depistat la 3 pacienți în primele 2 zile dureri retrosternale, iar la 2 pacienți – temperatură subfebrilă. La controlul endoscopic complicații locale nu s-au depistat. Toți pacienții după SE au făcut terapie antibacteriană (Forsef 2g/24 de ore) în decurs de 3 zile, ant-acide (maalox 1l x 3 ori în zi), quamatel 20 mg (2 ori în zi i/v), infuzii de aminoacizi, preparate hepatoprotectoare.

β-adrenoblocante – în scop de diminuare a presiunii portale, (obzidan 40 mg/ 24 de ore) au fost indicate la 63 (95,5%) de pacienți, timp de 7-10 zile, iar la ceilalți 3 (4,5%) au fost contraindicate din cauza bradicardiei, fiind indicați inhibitori ai enzimei de conversiune (Lopril 5mg/24 de ore), timp de 7-10 zile.

Considerăm că apariția complicațiilor generale minore (7,6%) după SE, este cauzată de sensibilitatea individuală a pacienților la soluția de Aethoxysklerol.

Toți pacienții, după prima SE, au fost externati la domiciliu peste 7 zile în stare satisfăcătoare, cu temperatură normală. Un pacient, peste 2 luni, și 2 bolnavi, peste 5 luni de la efectuarea primei SE, au decedat din cauza progresiei insuficienței hepatice. Toți 3 pacienți aveau CH în stadiul de decompensare (*Child C*). La 10 pacienți din 66 a fost efectuată 1SE și la ședințe endoscopice repetate ei nu s-au prezentat. 9 pacienți au fost supravegheați până în termenul de 1 an și au fost efectuate câte 6 ședințe de SE. 12 pacienți au fost supravegheați în decurs de 3 ani și au fost efectuate câte 10

SE. Un pacient din 12, cu CH decompensată (*Child C*) a decedat peste 35 de luni de la prima SE din cauza progresiei insuficienței hepatice. Hemoragiile din varicele esofagiene la acești pacienți nu s-au depistat. Rezultatele la distanță, până la 6 ani, au fost studiate la 35 de pacienți cu CH.

La 29 de pacienți în primele 6 luni au fost efectuate 5 SE (peste o lună, 2 luni, 3 luni și 6 luni de la 1 SE), la 5 pacienți – câte 4 SE, la 1 – 3 SE. Peste 12 luni la 28 de pacienți s-a efectuat câte 1 SE paravazală cu soluție de Aethoxysklerol 0,5%. Până la termenul de 3 ani (de la 1 SE) la 23 de pacienți s-au mai efectuat după primul an câte 4 SE (fiecare 6 luni). În termenul până la 6 ani au fost supravegheați 17 pacienți cu CH, la care fiecare 6 luni a fost efectuată SE paravazală cu Aethoxysklerol 0,5%, deci câte 6 SE.

Au fost analizați indicii de letalitate, supraviețuire și a frecvenței recidivelor hemoragiei (tab. 1).

Tabelul 1

Rezultatele la distanță după SE paravazală cu Aethoxysklerol de 0,5%

| Termenul de supraveghere | Numărul de pacienți în viață | Numărul de pacienți decedați | Indicele de supraviețuire |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Până la 6 luni | 33 | 2(0) | 94,3 |
| Până la 12 luni | 28 | 5(1) | 80,0 |
| Până la 3 ani | 23 | 5(2) | 65,7 |
| Până la 6 ani | 17 | 6(3) | 48,6 |

(*)- în paranteză este redat numărul de pacienți decedați din cauza hemoragiei.

Indicele de supraviețuire până la 6 luni a constituit 94,3%, până la 1 an – 80,0%, până la 3 ani – 65,7%, până la 6 ani – 48,6%. Cauza decesului a 12 pacienți cu CH în stadiul de decompensare (*Child C*) în diverse termene de supraveghere după SE a fost progresia insuficienței hepatice ca rezultat al decompensării funcției ficatului.

6 pacienți cu CH (2 cu CH - *Child B* și 4 – cu CH - *Child C*) au decedat din cauza recidivei hemoragiei esofagiene.

A fost analizat indicele frecvenței recidivelor hemoragiei în diverse perioade după SE (tab. 2).

Tabelul 2

Frecvența recidivelor hemoragiei în diverse perioade după externare din staționar

| Termenul de supraveghere | Numărul de pacienți cu hemoragii | Frecvența recidivelor hemoragiei, % |
|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Până la 6 luni | 0 | 0 |
| Până la 12 luni | 1 | 3,45 |
| Până la 3 ani | 4 | 11,5 |
| Până la 6 ani | 6 | 26,1 |

Deci până la 6 luni recidive ale hemoragiei nu s-au depistat, până la 12 luni – 3,45%, până la 3 ani – 11,5% și până la 6 ani – 26,1%.

Este evident faptul, că în perioada de supraveghere la distanță indicele de supraviețuire a pacienților se micșorează, iar frecvența recidivelor hemoragiei crește (fig. 1).

Analiza letalității pacienților la distanță după SE paravazală cu Aethoxysklerol 0,5% a demonstrat că, după

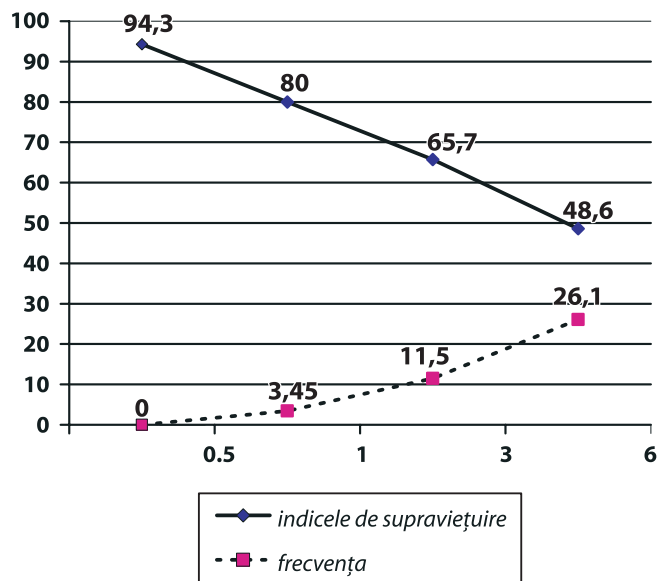


Fig. 1. Rezultatele la distanță după SE.

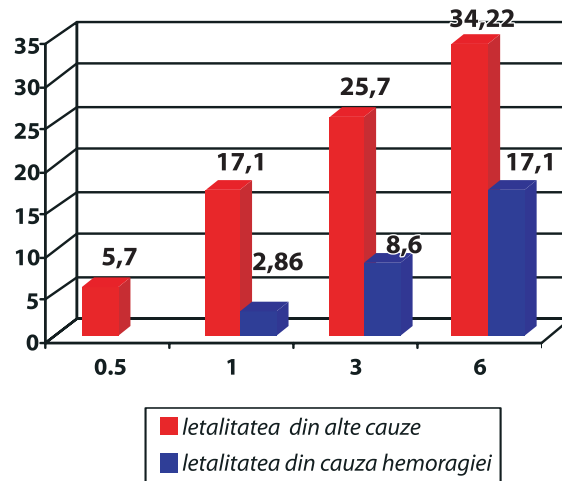


Fig. 2. Raportul între indicele letalității din cauza hemoragiei versus cel din alte cauze.

3 ani de supraveghere, cauzele de deces sunt atât recidivele hemoragiilor esofagiene, cât și insuficiența hepatică cauzate de progresia CH.

Din 12 pacienți ce au decedat în perioada de 6 ani din cauza progresiei insuficienței hepatice, la 9 bolnavi s-au efectuat câte 5 ședințe de SE, la 2 – câte 4 SE, iar la 1 – 3 SE. Dintre 6 pacienți cu CH care au decedat din cauza recidivei hemoragiei din varicele esofagiene, numai la 3 bolnavi au fost efectuate ședințe endoscopice profilactice (câte 2 SE după primele 6 luni). La restul 3 pacienți a fost efectuată doar o ședință de SE.

Din 29 de pacienți cu CH, care n-au avut hemoragie din varicele esofagiene, programul complet de scleroterapie a fost efectuat la 26 de bolnavi. La restul 3 pacienți au fost acoperite câte 4 ședințe de SE.

La toți pacienții, la care s-au efectuat 5 SE în timp de 6 luni, s-a determinat micșorarea în dinamică a gradului de dilatare a varicelor esofagiene de la gr. III până la gr. II- la 16 pacienți și de la gr. II-III până la gr. I-II – la 13 pacienți.

Discuții

Una dintre metodele de profilaxie primară și cea secundară a hemoragiilor din varicele esofagiene este sclerozarea endoscopică a varicelor esofagiene. Ca substanță sclerozantă utilizată pentru sclerozarea endoscopică paravazală în Europa este folosit Aethoxysklerolul în diverse concentrații: de la 1% la 3%. Este considerat că, cu cât substanța sclerozantă este mai concentrată, cu atât mai mare este rata complicațiilor, dar și efectul sclerozant este mai pronunțat [9].

Conform datelor oferite de diferiți autori, supraviețuirea peste 2 ani, după efectuarea SE profilactice, oscilează între 24% și 100%, iar frecvența recidivelor de hemoragii – de la 0 până la 38,6% [4, 7].

Rezultatele obținute după SE cu soluție Aethoxysklerol 0,5% corespund datelor literaturii contemporane.

Considerăm că, micșorând concentrația de substanță sclerozantă până la 0,5%, este necesar de mărit frecvența ședințelor de SE.

Astfel, au fost efectuate în primele 6 luni – 4 ședințe SE cu Aethoxysklerol 1%, iar în caz de utilizare pentru SE a soluție Aethoxysklerol 0,5 %, am efectuat 5 ședințe SE.

Studiul dat demonstrează o micșorare a ratei de complicații locale ale SE, datorită faptului micșorării concentrației soluție Aethoxysklerol (0,5%) cu creșterea frecvenței ședințelor de SE cu rezultate imediate și la distanță satisfăcătoare.

Concluzii

1. Considerăm, că frecvența recidivelor hemoragiei din varicele esofagogastrice poate fi micșorată. Pentru aceasta este optim de utilizat pentru SE Aethoxysklerol 0,5%.

2. Este necesar a efectua examenul endoscopic peste o săptămână de la prima SE și ședințe de scleroterapie, peste o lună, 2 luni, 3 luni, 6 luni de la prima SE, apoi FEGDS de control și SE, la necesitate, în fiecare 6 luni.

3. Considerăm că apariția complicațiilor generale minore după SE este cauzată de sensibilitatea individuală a pacienților la soluția Aethoxysklerol.

4. În perioada post-SE, cu scop de diminuare a presiunii portale, este necesar a fi indicați β - blocatorii (Obzidan 40 mg/24 de ore), iar la pacienții cu bradicardie – inhibitori ai enzimei de conversiune (Lopril 5 mg/ 24 de ore).

Bibliografie

1. Anghelici G. Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice. Autoref. al tezei dr. h. m., Chișinău, 2008.
2. Mișin I. Caracteristica comparativă a eficacității metodelor de profilaxie și tratament a hemoragiilor din varicele esofagiene și gastrice în hipertensiune portală. Autoref. al tezei dr. h. m., Chișinău, 2008.
3. Țibîrnă C., Anghelici G., Moraru V., Panici I. Ocluzionarea endoscopică cu adeziv fibrinic în tratamentul hemoragiilor variceale cirogene. Anale Științifice. „Probleme clinico-chirurgicale și ale sănătății mamei și copilului”, Vol. III, Chișinău, 2003, p.13-16.
4. Elsayed S. S., Shiha G., Hamid M. et al. Sclerotherapy versus sclerotherapy and propranolol in the prevention of rebleeding from oesophageal varices: a randomized study. Gut., 1996, v. 38, N. 5, p.770-4.
5. Luketik V. A., Sanyal A. J. Esophageal varices II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy. Gastroenterol. Clin. North Amer., 2000, Vol. 29, N. 2, p. 387- 421.
6. Paquet K. J. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices- a prospective controlled randomized trial. Endoscopy, 1982.
7. Боур А. В. Малоинвазивные методы гемостаза у больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Автореф. дисс.д.м.н., Москва, 1998.
8. Бебуришвили А. Г. и др. Эндоскопическая склеротерапия варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2006, с. 44-48.
9. Колесников Э. М., Троян В. В. Кровотечения при портальной гипертензии у детей, Минск, 2004.
10. Шерцингер А. Г. Патогенез, диагностика, профилактика, лечение кровотечений из варикозно расширенных вен желудка и пищевода у больных с портальной гипертензией: Автореф. дис. д. м. н., М. 1986, 48 с.

Lilian Cazacu, asistent universitar
Curs Chirurgie, facultatea Stomatologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Gh. Cașu, 37
Tel.: 244566

Recepționat 29.06.09

Pneumoniile comunitare cu evoluție nefavorabilă: aspecte clinico-morfologice

T. Dumitraș¹, S. Matcovschi¹, V. Vataman², G. Dumitraș³

¹Catedra Medicină internă nr. 5, ²Catedra Morfopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Curs Morfopatologie, Universitatea Agrară de Stat din Moldova

Community-Acquired Pneumonia with Fatal Outcome: Clinical and Morphological Aspects

The aim of the study of 250 patients under 60 years of age was to determine prognostic factors of the unfavorable evolution of community-acquired pneumonia and to observe histopathological changes in the lungs. The fatal outcome of community-acquired pneumonia was influenced by alcoholism, malnutrition, chronic liver disease, chronic renal failure, extended pulmonary infiltrate, arterial hypotension, lack of febrile reaction and an altered mental state. Alveolar exsudate, oedema and thickening of interalveolar septa, foci of destruction, infiltration with leucocytes and fibrin deposition on visceral pleura were among the most frequently seen histopathological changes.

Key words: community-acquired pneumonia, fatal outcome, histopathological changes.

Внебольничные пневмонии с неблагоприятным течением: клиничко-морфологические аспекты

Целью настоящего исследования, включившего 250 пациентов в возрасте до 60 лет, было определить факторы прогноза неблагоприятного течения внебольничных пневмоний и выявить гистопатологические изменения в легких в случаях с летальным исходом. Установлено, что на неблагоприятное течение пневмоний у пациентов молодого и среднего возраста влияют алкоголизм, дефицит массы тела, хроническое заболевание печени, хроническая почечная недостаточность, протяженность легочного инфильтрата, артериальная гипотензия, отсутствие температурной реакции, нарушение сознания. Среди наиболее частых изменений легочной ткани были отмечены альвеолярный экссудат, отек и утолщение межальвеолярных перегородок, очаги деструкции, лейкоцитарная инфильтрация висцеральной плевры с наложениями фибрина.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, неблагоприятное течение, гистопатологические изменения.

Introducere

Pneumonia comunitară (PC) se atestă printre cele mai frecvente afecțiuni ale căilor respiratorii și reprezintă o sursă majoră de mortalitate prin maladii infecțioase în întreaga lume [1]. Conform studiilor europene publicate în ultimii cinci ani, letalitatea prin PC la pacienții spitalizați rămâne a fi înaltă, variind de la 7,8% până la 33,3% [2, 3].

Prezicerea evoluției nefavorabile a pneumoniei comunitare ar contribui la o decizie mai corectă referitoare la necesitatea spitalizării, sediul îngrijirii medicale și terapia antibacteriană adecvată. Dintre scorurile existente care apreciază severitatea și prezic riscul mortalității prin PC, Pneumonia Severity Index și CURB-65 (confuzie mentală, creșterea ureii serice, frecvența respirației mai mare de 30 pe minut, hipotensiunea arterială, vârsta pacientului mai mare sau egală cu 65 de ani) sunt considerați ca având cea mai înaltă sensibilitate [4]. Pe de altă parte, în acord cu aceste scoruri este posibilă subestimarea riscului de deces la un pacient de vârstă tânără sau medie. Luând în considerație că în Republica Moldova nu se atestă tendință de diminuare a mortalității prin pneumonii [5] și că mortalitatea prin pneumonii, în special, la persoanele în vârstă aptă de muncă, reprezintă un impact socio-economic marcant, am considerat oportună elucidarea factorilor de prognostic nefavorabil ai pneumoniei comunitare la pacienții cu vârsta sub 60 de ani.

Deși, conform datelor literaturii de specialitate din ultimul deceniu, indicii mortalității prin pneumonii nu se micșorează, în întreaga lume este remarcat declinul necropsiilor. Numărul de

publicații referitoare la rezultatele necropsiilor și ale examenului histopatologic, la pacienții diagnosticați cu PC, rămâne limitat; cauzele posibile fiind enumerate cele religioase, etnice și, nu în ultimul rând, creșterea posibilităților diagnostice instrumentale intravitale [6]. În pofida celor expuse, valoarea examenului necropsic rămâne incontestabilă, reflectând acuratețea diagnostică și calitatea tratamentului aplicat.

Scopul studiului a fost evidențierea factorilor de prognostic nefavorabil al pneumoniilor comunitare și a particularităților histopatologice ale pneumoniilor cu evoluție nefastă la pacienții cu vârsta sub 60 de ani.

Material și metode

În studiu au fost incluși 250 de pacienți cu PC spitalizați în SCM „Sfânta Treime” în perioada aa. 2003-2007. Drept criterii de includere au servit: debutul extraspitalicesc al bolii sau în primele 48 de ore de la internare; prezența a cel puțin două din următoarele semne clinice (febră la debut > 38,0°C, tuse cu spută, dispnee, semne fizice de condensare pulmonară, leucocitoză cu peste $10 \times 10^9/l$ și/sau devierea formulei leucocitare spre stânga cu nesegmentate >10%); prezența infiltratului recent al parenchimului pulmonar, confirmat radiologic; vârsta sub 60 de ani. Criterii de excludere au fost: suspiecție la diagnosticul de alternativă (tuberculoză pulmonară, cancer pulmonar, pneumonită eozinofilică), stări imunosupresive (infecție HIV/SIDA, tratament cu imunosupresoare și/sau cu corticosteroizi).

Pacienții incluși în studiu au fost examinați clinic, radiologic, s-a efectuat hemoleucograma, analiza biochimică

a sângelui (fibrinogenul, proteina C-reactivă, LDH, glucoza, ureea, creatinina, indicele protrombinic, bilirubina, ALAT, ASAT), la pacienții spitalizați în secția Terapie Intensivă au fost determinate saturația cu oxigen a sângelui arterial sistemic (SaO_2), presiunea parțială a oxigenului (PaO_2) în sângele arterial sistemic, concentrația ionilor de hidrogen (pH).

Severitatea pneumoniilor comunitare a fost apreciată în conformitate cu scorurile CURB [7] și PORT [8]. Diagnosticul etiologic al pneumoniei a fost efectuat prin examene microbiologice (sputocultura, hemocultura, însămânțarea lichidului pleural, prelevate morfopatologice la pacienții decedați), testele ELISA (anti-*Mycoplasma pneumoniae* IgM, anti-*Chlamydia pneumoniae* IgM, anti-*Legionella pneumophila* IgM). În cazul prezenței sputei aceasta a fost examinată microscopic la BAAR (colorația Ziehl-Neelsen).

În cazurile soldate cu sfârșit letal a fost efectuat examenul necropsic. Fragmente de plămâni au fost fixate în sol. formol 10% pentru examenul histopatologic. S-a efectuat includerea lor în parafină, secționarea la microtomul glisant și colorarea cu hematoxilină-eozină.

Datele prezentate în studiu au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională și discriminantă. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupuri s-a utilizat criteriul t-Student. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate și discuții

Pacienții înrolați în studiu au avut vârste cuprinse între 18 și 59 de ani (media de vârstă fiind de $41,9 \pm 0,8$ ani), dintre care 149 de bărbați (59,6%) și 101 femei (40,4%). Pneumonia a evoluat spre vindecare în 224 de cazuri (89,6%), iar decesul a fost înregistrat în 26 de cazuri. Astfel, letalitatea prin pneumonii comunitare în studiul nostru a constituit 10,4%, date comparabile cu rezultatele studiilor europene din ultimii ani [1, 2, 3].

Pentru evidențierea factorilor de prognostic nefavorabil, pacienții au fost divizați în două loturi. Lotul I a inclus 26 de decedați, lotul II a cuprins 224 de bolnavi ce au supraviețuit.

Ziua de deces a variat de la 1 până la 9 zile (în medie $3,1 \pm 0,5$ zile), decesul survenind în primele 24 de ore în 38,5% (10/26) din cazuri, la a 2-3-a zi – în 15,4% (4/26), la a 4-6-a zi – în 30,8% (8/26), la a 7-9-a zi – în 15,4% (4/26) din cazuri. Pacienții din lotul I au fost mai în vârstă, media de vârstă constituind $48,9 \pm 1,4$ ani vs $41,1 \pm 0,9$ ani în lotul II ($p < 0,05$). Bărbații au alcătuit majoritatea cazurilor din rândul decedaților – 84,6% (22/26) din cazuri vs 56,7% (127/224) din cei vindecați.

La fel ca și în alte cercetări [2, 9], printre factorii de teren în studiul nostru s-au impus abuzul de alcool și tabagismul. Astfel, etilismul cronic a fost diagnosticat la 73,1% (19/26) dintre pacienții din lotul I vs 14,7% (33/224) dintre pacienții din lotul II ($p < 0,001$), iar fiecare al doilea pacient din rândul celor decedați a fost fumător.

Lotul I a fost marcat de ponderea înaltă a persoanelor social-defavorizate – 69,2% (18/26) din cazuri vs 30,4% (68/224) din cazuri din lotul II ($p < 0,05$). Din aceștia neangajații în câmpul muncii au constituit 34,6% (9/26) din cazuri, invali-

zii – 19,2% (5/26) din cazuri și boschetarii (doar în lotul I) – 15,4% (4/26) din cazuri. Starea social-vulnerabilă s-a reflectat asupra stării de nutriție a pacienților, deficitul ponderal fiind înregistrat mai frecvent în rândul decedaților – 65,4% (17/26) din cazuri vs 2,2% (5/224) din cazuri ($p < 0,001$), fapt remarcat și în alte studii [10].

Referindu-ne la patologii asociate în loturile comparate, menționăm că diferențele statistic concludente au fost înregistrate pentru insuficiența renală cronică – 7,7% (2/26) din cazuri, în lotul I, vs de 0% cazuri, în lotul II ($p < 0,001$), hepatitele cronice – 34,6% (9/26) din cazuri, în lotul I, vs 13,4% (30/224) din cazuri în lotul II ($p < 0,01$) și ciroza hepatică – 15,4% (4/26) vs 1,3% (3/224), respectiv ($p < 0,001$). Afecțiunea hepatică cronică apreciată de noi semnificativ mai frecvent în rândul decedaților, este recunoscută ca factor de prognostic nefavorabil și de alți autori, evoluția nefastă a pneumoniei pe fundal de ciroză hepatică fiind explicată atât prin decompensarea funcției ficatului influențată de proces infecțios, cât și prin statutul imun, ventilația și hemodinamica pulmonară dereglate la un pacient cirotic [9].

Toate componentele unui debut acut tipic ca febra, tusea, junghiul toracic au fost prezente în 13,6% (3/22) din cazuri din lotul I, nefiind posibilă precizarea modalității de debut în 4 din 26 de cazuri din acest lot. Sindromul de impregnare infecțioasă a putut fi evidențiat în 77,3% (17/22) din cazuri, iar tratamentul cu antibiotice la etapa prespitalicească a fost declarat în 9,1% (2/22) din cazuri. Durata simptomelor la etapa prespital a constituit $5,4 \pm 0,2$ zile.

Tuse productivă la internare a fost prezentă la fiecare al doilea pacient din lotul I, predominând expectorații cu caracter mucopurulent – 46,2% (12/26) dintre pacienți, iar într-un singur caz a fost observată sputa ruginie. Dispneea la internare a fost evidentă în egală măsură în ambele loturi: 96,2% (25/26) din cazuri vs 93,8% (210/224) din cazuri ($p > 0,05$). Junghiul toracic însă a fost mai frecvent semnalat de pacienții din lotul II: 44,2% (99/224) din cazuri vs 23,1% (6/26) din cazuri ($p < 0,05$). Din cauza durerilor pronunțate în abdomen în comun cu greață și cu vomă doi pacienți din lotul I (7,7%) erau evaluați inițial cu abdomen acut.

La examenul fizic al toracelui, sindromul de condensare pulmonară a fost stabilit cu aproximativ aceeași frecvență în ambele loturi: 34,6% (9/26) vs 37,9% (85/224) dintre pacienți ($p > 0,05$). Sindromul bronhoobstructiv a dominat în tabloul clinic în 7,7% (2/26) din cazuri, din lotul I, și în 16,5% (37/224) din cazuri din lotul II ($p > 0,05$).

Unele componente ale sindromului de răspuns inflamator sistemic au fost mai pronunțate în lotul pneumoniilor cu evoluție nefavorabilă. Aceasta se referă la frecvența respirației (FR) mai mare de 22 pe minut: 96,2% (25/26) vs 54,5% (122/224) din cazuri ($p < 0,05$) și tahicardia cu peste 125 de bătăi pe minut – 69,2% (18/26) vs 25,9% (58/224) din cazuri ($p < 0,05$). Reacția febrilă peste 38°C a fost mai caracteristică pentru pacienții vindecați: 63,4% (142/224) din cazuri vs 38,5% (10/26) din cazuri ($p < 0,05$). Temperatura corporală sub 36°C a fost înregistrată în exclusivitate în lotul I – 11,5% (3/26). Pentru leucocite, VSH, proteina C-reactivă, fibrinogenul nu am observat diferențe statistic veridice. Doar

devierea formulei leucocitare în stânga a fost evidențiată în 100% din cazuri din lotul I, dintre care prezența formelor tinere >10% a fost relevată în 88,5% (23/26).

În toate cazurile din lotul I pneumonia a fost apreciată ca severă, care, conform conceptului contemporan, este privită ca și stare septică [11], evoluând cu complicații sistemice. Astfel, hipotensiunea arterială ca manifestare a șocului septic (tensiune arterială sistolică ≤ 90 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică < 60 mm Hg) a fost evidențiată cu predilecție în lotul I: 69,2% (18/26) vs 14,7% (33/224) din cazuri ($p < 0,001$), precum și oliguria observată în 23,1% (6/26) vs 3,6% (8/224) din cazuri ($p < 0,001$). Statutul mental alterat a fost mai caracteristic pacienților din lotul I – 46,2% (12/26) din cazuri vs 9,4% (21/224) din cazuri din lotul II ($p < 0,001$). Sindromul insuficienței multiple de organe a fost constat semnificativ mai frecvent în lotul I – 76,9% (20/26) din cazuri vs 8,5% (19/224) din lotul II ($p < 0,001$).

Examenul radiologic al cutiei toracice a pus în evidență infiltrate de tip alveolar în 92,3% (24/26) din cazuri din lotul I. Opacitatea a fost distribuită multilobar și/sau bilateral în peste jumătate din cazuri din lotul pacienților decedați – 57,7% (15/26) vs 13,8% (31/224) din cazuri ($p < 0,05$). Focare de distrucție au fost mai frecvent prezente în lotul I – 15,4% (4/26) vs 4,5% (10/224) din cazuri ($p < 0,05$). Epanșamentul pleural a fost evidențiat în 26,9% (7/26) vs 11,6% (26/224) din cazuri ($p < 0,05$), iar progresia opacității cu peste 50% la a 2-3-a zi a putut fi observată în 41,7% (5/12) din cazuri, din lotul I, și în 11,4% (5/44) din cazuri, din lotul II ($p < 0,05$).

Diagnosticul etiologic a fost întreprins în 50% (13/26) din cazuri din lotul I. Este evident că atât terenul compromis, cât și microorganismele înalt virulente, au favorizat evoluția nefastă a pneumoniilor comunitare. Astfel, dintre agenții diagnosticați pe prim-plan s-a plasat *Legionella pneumophila* – două cazuri, urmată de *Staphylococcus aureus* – un caz, *Klebsiella pneumoniae* – un caz, și *Pseudomonas aeruginosa* – un caz.

Ca și cauză nemijlocită a decesului PC a fost considerată la 53,8% (14/26) dintre pacienți, la care moartea a survenit prin insuficiență cardiacă și respiratorie acută. În 42,3% (11/26) din cazuri PC a contribuit esențial la deces, procesul pneumonic dezvoltându-se pe fundal de cord pulmonar cronic – 7,7% (2/26); valvulopatia reumatică, cu insuficiență cardiacă congestivă și cu dereglări de ritm – 7,7% (2/26); degerăturile membrelor inferioare cu gangrenă – 7,7% (2/26); ciroza hepatică – 15,4% (4/26); insuficiența renală cronică în stadiul uremic – 7,7% (un pacient cu glomerulonefrită cronică, o pacientă cu nefropatie diabetică).

Examenul necropsic a relevat modificări de tipul hepatizării cenușii în 23,1% (6/26) din cazuri; supurație pulmonară – în 19,2% (5/26) din cazuri; empiem pleural – în 3,8% (1/26) din cazuri; edem pulmonar – în 88,5% (23/26) din cazuri; edem cerebral – în 30,8% (8/26); fistulă pleuropulmonară – în 3,8% (1/26) din cazuri; meningită – în 3,8% (1/26) din cazuri; pericardită – în 15,4% (4/26); sindrom al coagulării intravasculare diseminate – în 34,6% (9/26) din cazuri.

Cele mai frecvente modificări descoperite la examenul histopatologic al plămânilor (fig. 3-8) au fost: exsudatul

în alveole deseori repartizat neuniform – 53,8% (14/26); edemațierea și îngroșarea septurilor interalveolare – 19,2% (5/26); bronșiolita cu aglomerările leucocitare în alveolele peribronhiolare adiacente – 7,7% (2/26); focarele de abcedare și necroza cu autoliza septurilor interalveolare – 7,7% (2/26); infiltrația pleurei viscerale cu leucocite și acoperirea ei cu depozite de fibrină – 11,5% (3/26).

În baza analizei discriminante pas cu pas, am evidențiat opt factori de prognostic nefavorabil al pneumoniilor la pacienții de vârste tânără și medie (tab. 1). Aceștia au cuprins deficit ponderal, etilism, insuficiență renală cronică, afecțiune hepatică cronică, temperatură corporală, statut mental alterat, tensiune arterială (TA) sistolică sub 90 mm Hg, afectare multilobară și/sau bilaterală a plămânilor.

Tabelul 1

Factorii de prognostic ai evoluției nefavorabile a pneumoniei comunitare, %

| Factorii | Lotul I (n = 26), % | Lotul II (n = 224), % | P |
|---|---------------------|-----------------------|---------|
| Deficit ponderal | 65,4 | 2,2 | < 0,001 |
| Etilism | 73,1 | 14,7 | < 0,001 |
| Insuficiență renală cronică | 7,7 | 0 | < 0,001 |
| Afecțiune hepatică cronică | 50 | 14,7 | < 0,001 |
| - hepatită cronică | 34,6 | 13,4 | < 0,01 |
| - ciroză hepatică | 15,4 | 1,3 | < 0,001 |
| Temperatura corpului | | | |
| - t < 37°C | 26,9 | 5,8 | < 0,05 |
| - t 38°C- 38,9°C | 26,9 | 43,3 | < 0,05 |
| Statut mental alterat | 46,2 | 9,4 | < 0,001 |
| TA sistolică <90 mm Hg | 69,2 | 14,7 | < 0,001 |
| Extindere a infiltratului multilobară și/sau bilaterală | 57,7 | 13,8 | < 0,001 |

Cazul clinic prezentat în continuare vine să demonstreze importanța factorilor de prognostic evidențiați.

Pacientul C., 49 de ani, internat în mod urgent în secția Reanimare și Terapie Intensivă a SCM „Sfânta Treime”. Se știa bolnav a 5-a zi, boala debutând acut cu febră 39°C, junghi toracic pe stânga, tuse seacă. Tratament la domiciliu nu a făcut. Am stabilit că pentru moment nu era angajat în câmpul muncii, era fumător (30 an/ pachete) și consumator cronic de alcool.

La examenul primar avea dispnee în repaus, tuse mucopurulentă, febră 38,8°C, cianoză, transpirații, era în subnutriție. Semnele unui posibil infiltrat pulmonar descoperite la examenul fizic (murmur vezicular diminuat subscapular pe stânga, raluri crepitante la acest nivel) au fost sprijinite de prezența pe radiograma toracelui a opacității în câmpul mediu stâng, cu extindere polisegmentară (fig. 1, 2).

Pneumonia a fost considerată severă, deoarece pacientul avea semne de insuficiență respiratorie acută (FR 32 pe minut), șoc septic (TA 80/60 mm Hg, frecvența contracțiilor cardiace – 120 pe minut, oligurie). Datele paraclinice obținute în continuare au plecat pentru o eventuală insuficiență multiplă de organe, pacientul având hipoxemie (PaO_2 – 52 mm Hg, $PaCO_2$ – 33 mm Hg, SaO_2 – 88%, pH – 7,36), ureea – 12,8 mmol/l, creșterea de 2 ori a ASAT, de 1,5 ori a ALAT. Au fost prezente, de asemenea, semnele sindromului de răspuns inflamator sistemic: leucocitoză $10,3 \times 10^9/l$ cu nesegmentate



Fig. 1. Pacientul C., 49 de ani. Radiografia toracică în incidență posteroanterioară la internare: opacitate alveolară neomogenă cu tendință spre confluare, situată pe stânga în câmpul mediu stâng.



Fig. 2. Pacientul C., 49 de ani. Radiografia toracică în incidență laterală stângă la internare: opacitatea este situată în proiecția lobului superior stâng.

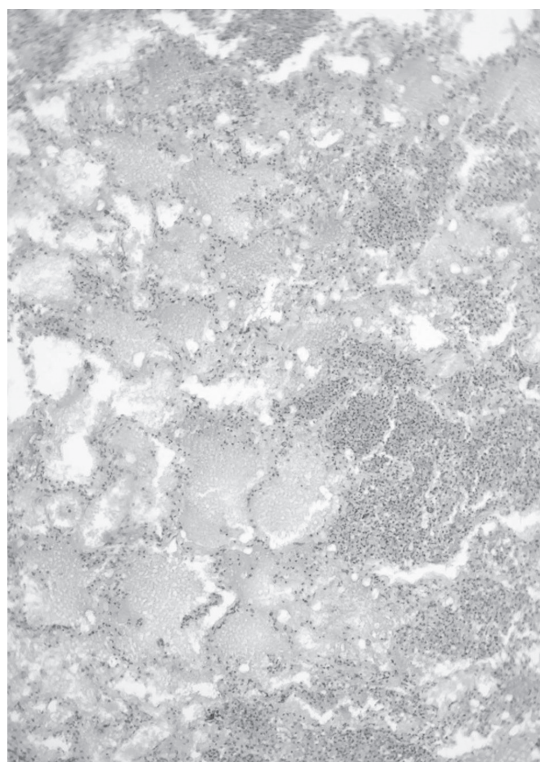


Fig. 3. Microfotografie. Pacientul C., 49 de ani. În alveolele din partea stângă a câmpului vizual - exsudat predominant seros, în dreapta - exsudat predominant leucocitar. Ob. 7, oc. 10. Colorație hematoxilină și eozină.

19%, VSH 28 mm/oră, fibrinogen 7,6 g/l, LDH 513,3 Un/l (N 200-400 Un/l), proteină C-reactivă 48 mg/l. În continuare pacientul a fost consultat de ftziatru, fiind exclus diagnosticul de tuberculoză. S-a colectat sânge pentru: hemocultură, SIDA, diagnosticul agenților atipici și markerii hepatitelor virale (rezultatele obținute ulterior au fost negative).

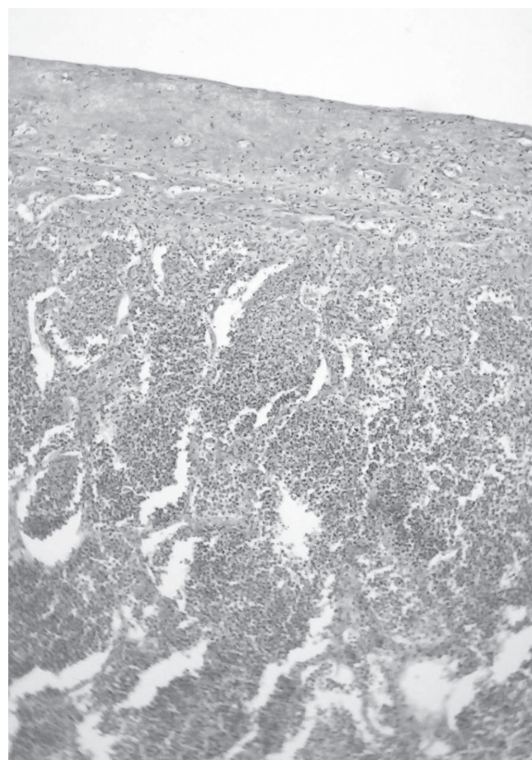


Fig. 4. Microfotografie. Pacientul C., 49 de ani. În zona subpleurală în alveole exsudat constituit din fibrină și neutrofile, pleura viscerală este hiperemiată, edemațiată, acoperită cu depozite de fibrină. Ob. 7, oc. 10. Colorație hematoxilină și eozină.

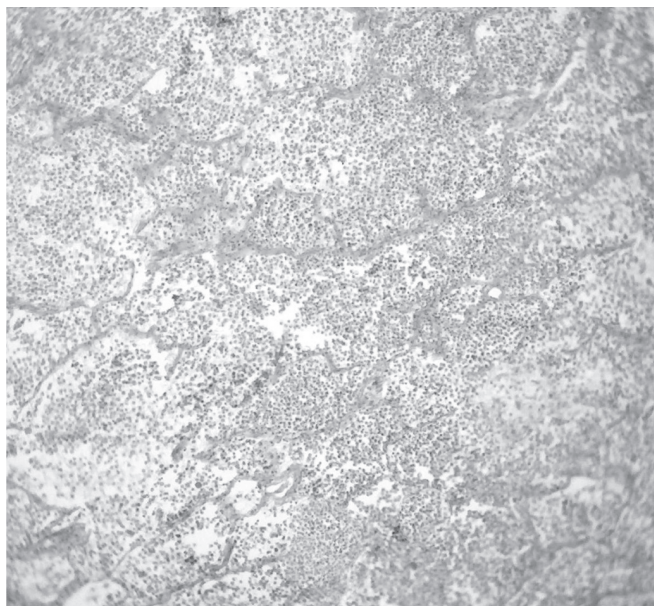


Fig. 5. Microfotografie. Pacientul P., 51 de ani. Exsudatul din alveole este constituit predominant din leucocite și neutrofile. Ob. 7, oc. 10. Colorație hematoxilină și eozină.

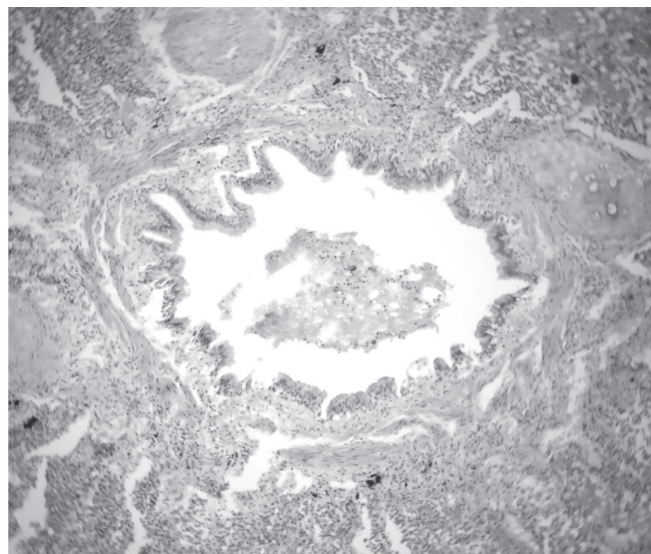


Fig. 6. Microfotografie. Pacientul P., 51 de ani. În lumenul bronhiei exsudat cataral-seros cu elemente celulare, inclusiv macrofage cu hemosiderină, în alveolele peribronhiale adiacente aglomerări de leucocite neutrofile. Ob. 7, oc. 10. Colorație hematoxilină și eozină.

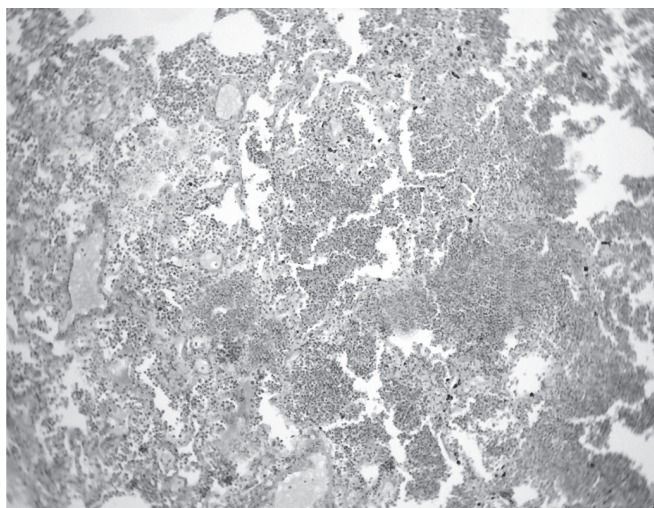


Fig. 7. Microfotografie. Pacientul T., 54 de ani. În alveole exsudat constituit predominant din leucocite neutrofile și macrofage alveolare, în dreapta – o zonă extinsă de abcedare cu necroza, autoliza septurilor alveolare și formarea unei cavități. Ob. 7, oc. 10. Colorație hematoxilină și eozină.

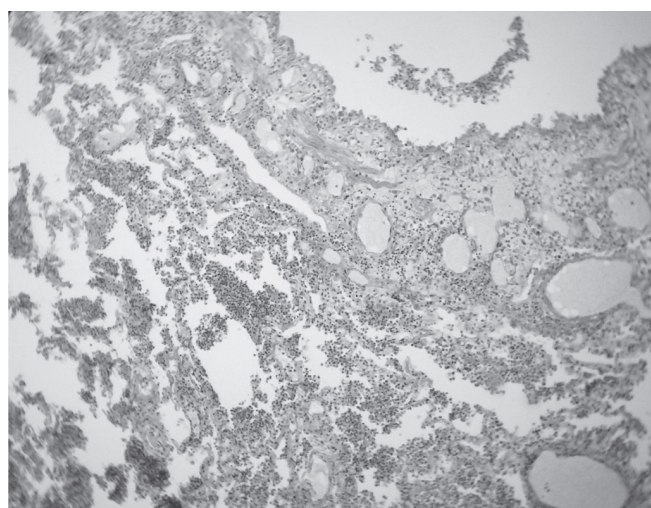


Fig. 8. Microfotografie. Pacienta M., 50 de ani. Epiteliul mucoasei bronhiolare complet descuamat, peretele edemațiat, hiperemiat, infiltrat cu leucocite și limfocite, în lumen - detritus celular (bronșiolită). În alveolele peribronhiolare adiacente aglomerări leucocitare. Ob. 7, oc. 20. Colorație hematoxilină și eozină.

A fost inițiată antibioterapia combinată (cefotaxim și ciprofloxacină), oxigenoterapia, au fost administrate dopamină, dexametazonă, perfuzii cu soluții macromoleculare. Aceasta a contribuit la o oarecare stabilizare a stării pacientului, TA atingând 90/60 mm Hg, frecvența contracțiilor cardiace 110 bătăi pe minut, frecvența respirațiilor 24-26 pe minut, t° 37,8-38,2 $^{\circ}$ C.

A doua zi, în pofida tratamentului aplicat, starea s-a agravat, pacientul a devenit obnubilat, au progresat semnele insuficienței respiratorii și cardiace, decesul survenind la 36 de ore de la internare.

Examenul morfopatologic a relevat: pneumonia cu afectare aproape completă a lobului superior stâng, pleurezie

fibrinoasă din stânga, edem pulmonar (fig. 3, 4), edem cerebral (edem perivascular și pericelular, distrofie proteică a neurocitelor), distrofie proteică a cardiomiocitelor, sindromul coagulării intravasculare diseminate (sludge eritocitar, trombusuri eritrocitare și fibrinoeritrocitare în rețeaua microcirculatorie), steatohepatita alcoolică (distrofie proteică a hepatocitelor, infiltrare grăsoasă sub formă de picături mici, țesut fibros în zonele centrolobulare).

Analizând cazul dat prin prisma datelor literaturii de specialitate, considerăm că, pe lângă afectarea poliorganică în cadrul etilismului cronic (inclusiv boala alcoolică a ficatului), subnutriția, dereglarea clearance-lui mucociliar sub influența

fumatului, a avut importanță și faptul că apelul la ajutorul medical s-a realizat atunci, când pacientul era practic la așa-numitul *point of no return* [9]. În cazul prezentat examenul morfofopatologic a confirmat diagnosticul clinic și a adus dovezi în favoarea pneumoniei severe complicate cu sindromul insuficienței multiple de organe.

Concluzii

1. Prognosticul nefavorabil al pneumoniilor comunitare la pacienții cu vârsta sub 60 de ani este determinat în egală măsură de factorii de teren (etilismul, deficitul ponderal, afecțiunea hepatică cronică, insuficiența renală cronică) și factorii clinico-radiologici (extinderea procesului pneumonic, hipotensiunea arterială, lipsa reacției febrile, conștiența alterată).

2. Spectrul modificărilor histopatologice ale pneumoniilor cu evoluție nefavorabilă a cuprins exsudatul alveolar, edemațiunea și îngroșarea septurilor interalveolare, focarele de abcedare, infiltrația pleurei viscerale cu leucocite și acoperirea ei cu depozite de fibrină.

Bibliografie

- Menendez R., Torres A., Zalakain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*, 2004; 59: 960-965.
- Botnaru V., Rusu D., Panfil L. et al. Pneumonia comunitară – actualități clinico-evolutive. Materialele celui de al II-lea Congres de Medicină internă cu participare internațională 24-26 octombrie 2007, Chișinău, Republica Moldova, p. 177-178.
- Migliorati P., Boccoli E., Bracci L. A survey on hospitalized community-acquired pneumonia in Italy. *Monaldi. Arch. Chest. Dis.*, 2006; 65 (2): 82-88.
- Buising K. L., Thursky K. A., Black J. F. et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax*, 2006; 61: 419-424.
- Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova”, Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar, anii 1996-2007.
- Tse G., Lee J. A 12-month review of autopsies performed at a university-affiliated teaching hospital in Hong Kong. *HKJM*, 2000; 6: 190-194.
- Macfarlane J., Boswell T., Douglas G. et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Thorax*, 2001; 56 (4): 1- 64.
- Fine M. J., Auble T. E., Yaely D. M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336: 243-250.
- Mortensen E., Coley C., Singer D. et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.*, 2002; 162: 1059-1064.
- Логвиненко А. С., Логвиненко Н. И., Иванова Т. И. Факторы риска летального исхода при внебольничных пневмониях. Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва 29, ноября -2 декабря, 2005, с. 100.
- Balica I. Pneumoniile comunitare severe – septicemie pulmonară acută. *Curierul medical*, 2006, Nr.1 (289), p. 23-27.

Tatiana Dumitraș, dr., asistent universitar
Catedra Medicină Internă nr. 5
Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Alecu Russo, 11
Tel.: 442073
E-mail: tatiana_dumitras@yahoo.com

Recepționat 01.07.2009

Хирургическое лечение бедренных грыж

А. Ботезату, А. Коцюрба, Е. Маракуца

Клиническая больница, Тирасполь

Surgical Treatment of Femoral Hernias

The research examined current methods of surgical treatment for the femoral hernia. Long-term results of autoplasmic methods of hernioplasty resulting in frequent relapses of disease are clearly unsatisfactory. The new method of hernioplasty combines autoplasty with the use of a relaxing incision of the front wall of the rectus sheath and autodermoplasty. 8 patients, 6 women and 2 men, were surgically treated. Both immediate and long-term results of treatment (3 months and 5 years) are good. None of the patients has suffered a relapse.

Key words: femoral hernioplasty, combination of autoplasty with autodermoplasty.

Tratamentul chirurgical al herniilor femurale

Au fost supuse unei analize metodele cunoscute de tratament chirurgical al herniilor femurale. Rezultatele hernioplastiilor tisulare din cauza recidivilor frecvente sunt nesatisfăcătoare, fapt pentru care a fost propusă o nouă metodă de hernioplastie femurală care prevede autoplastie cu incizie de relaxare a tecii mușchiului abdominal rect asociată cu autodermoplastie în scop de consolidare a zonei afectate. După metoda propusă au fost operați 8 pacienți: 6 femei și 2 bărbați, spitalizați în mod programat cu indicații la internare planice. Hernii femurale pe dreapta s-au depistat la 5 bolnavi, pe stânga – la 3. Rezultatele postoperatorii la externare și cele tardive (catameză – 3,5 ani) fiind bune. Recidive nu s-au înregistrat.

Cuvinte-cheie: hernioplastie femurală, asociere de autoplastie cu autodermoplastie.

Введение

К бедренным грыжам относятся грыжи, которые выпячиваются медиальнее бедренных сосудов через бедренный канал. Они встречаются значительно реже паховых грыж, составляя всего 2-4% от числа, паховых; чаще всего – в 75% случаев – у женщин; у 10% пациентов бедренные грыжи возникают после грыжесечения паховой грыжи. Так как бедренный канал окружен ригидными структурами (паховая, гребешковая, лакунарная связки, подвздошно-поясничная мышца), бедренные грыжи часто ущемляются и примерно в 35% случаев оперируются в ургентном порядке. Вообще альтернативы оперативному лечению бедренных грыж отсутствуют. Ношение бандажа, что применяется при паховых грыжах, здесь исключено. Из-за редкости встречаемой патологии отсутствует общепринятая тактика оперативного лечения. Наряду с классическими операциями [1, 2], предлагаются современные способы с использованием эндопротезов: операции Bendavid, Lichtenstein-plug, Trabucco-plug, лапароскопическое эндопротезирование [3, 4, 5].

Внебрюшные доступы герниопластики бедренных грыж разделяются на бедренные и паховые. При бедренном доступе в бедренном треугольнике выделяют грыжевой мешок, иссекают или вправляют его в брюшную полость. При ущемлениях или невправимой бедренной грыже прибегают к рассечению лакунарной связки на глубину до 1,5-2,0 см. Грыжевые ворота закрывают узловыми швами на уровне глубокого кольца бедренного канала путем наложения 3-4 узловых швов с фиксацией паховой связки к гребешковой – так называемый способ Bassini-Kirschner [1]. Описанный способ наиболее простой и сегодня хирурги широко его используют, особенно в ургентной хирургии. Вместе с тем способ не позволяет полностью удалить грыжевой мешок и прочно закрыть грыжевые ворота, в результате большое число рецидивов, которые достигают 36% [6, 7], в связи с чем были высказаны мнения, что бедренный доступ не оправдал себя и должен быть заменен паховым.

При паховом доступе вскрывается паховый канал, рассекается поперечная фасция параллельно паховой связке и выполняется герниопластика со стороны глубокого бедренного кольца. Наиболее известен способ G. Ruggi [2], при котором грыжевой мешок после перевода через бедренный канал в паховую область высоко иссекают, а глубокое бедренное кольцо закрывают сшиванием узловыми швами паховой и гребешковой связок с последующей аутопластикой передней стенки пахового канала. И данный способ, несмотря на кажущуюся радикальность, не всегда позволяет надежно закончить бедренную пластику. Как справедливо отмечают некоторые авторы [8], не редки случаи, когда не удается подтягивать паховую связку к гребешковой, особенно когда между ними имеется широкое пространство. При этом фиксация проводится с натяжением, что может привести к прорезыванию швов и рецидивам. Кроме того, при этом возникает и другая реальная опасность – сдавление бедренных

сосудов, что вызывает затруднение кровотока по бедренным венам, опасность тромбообразования.

Таким образом, становится очевидным, что без применения дополнительных пластических материалов реально улучшить результаты бедренной герниопластики невозможно.

Нет сомнений, что применение эндопротезов существенно улучшает результаты хирургического лечения бедренных грыж. Так, в клинике Shouldice, где ежегодно в плановом порядке оперируют около 1400 больных с бедренными грыжами, применяя различные виды эндопротезирования, рецидивы заболевания составляют 2,4% [9]. Вместе с тем необходимо согласиться, что эндопротезирование при бедренных грыжах имеет пока ограниченное применение по двум причинам: как уже было сказано, не менее 35% грыженосителей оперируются в ургентном порядке, во-вторых, что также немаловажно, дороговизна эндопротезов. Лапароскопическое эндопротезирование, кроме того требует специальной техники и подготовленных к этому специалистов, может производиться только в специализированных стационарах.

Другой пластический материал, который не безуспешно около 100 лет применяется в герниологии, это аутокожа, из которой приготавливают аутодермальные трансплантаты непосредственно во время операции.

Известен способ комбинированной многослойной пластики при бедренной грыже паховым доступом с применением аутодермального трансплантата [8], суть которого сводится к иссечению лоскута кожи и подкожной клетчатки в виде эллипса в паховой области, приготовлению из него аутодермального трансплантата. Вскрывается паховый канал, выделяется грыжевое выпячивание в бедренном треугольнике и переводится в паховую область, где грыжевой мешок отсекается. Паховый промежуток и интерлигаментарное пространство (внутреннее бедренное кольцо) консолидируются аутодермальным трансплантатом, который сшивается фиксированным по периметру: медиально и сверху – к сухожильным образованиям прямой, поперечной и внутренней косой мышц, внизу – к пупартовой связке, а посередине – к гребешковой связке, после чего выполняют пластику апоневроза наружной косой мышцы в виде дубликатуры или край в край и осуществляют послойное ушивание послеоперационной раны.

Недостатки метода заключаются в том, что он, во-первых, сложный в исполнении, во-вторых, аутодермальный трансплантат, фиксированный посередине к гребешковой связке, сильно деформируется, принимает «воронкообразную» форму, а наложение при этом множества швов только ухудшает адекватные условия для его приживания, следовательно, теряется эффективность герниопластики и возможно рецидивирование заболевания.

Цель работы – улучшить результаты лечения бедренных грыж путем надежного закрытия внутреннего бедренного кольца, консолидации интерлигаментарного промежутка и в целом укреплению задней стенки пахового канала.

Материал и методика

Нами разработан метод¹ комбинированной бедренной герниопластики, сочетающий аутопластику и аутодермопластику, при котором трехслойная консолидация задней стенки пахового канала и укрытие внутреннего бедренного кольца предотвращают рецидивы заболевания. Способ осуществляется следующим образом. Производят два полуовальных разреза в паховой области и иссекают лоскут кожи и подкожной клетчатки в виде эллипса, из которого приготавливают аутодермальный трансплантат по экспресс-методу В. Н. Янова [10]. Выделяют грыжевое выпячивание в бедренном треугольнике, после чего рассекают апоневроз наружной косой мышцы, и приступают к переводу грыжи с бедра в паховую область. Для этого, как правило, требуется не только рассечение поперечной фасции параллельно паховой связке, но и лакунарной связки на протяжении 1-1,5 см, после чего грыжевой мешок из-под пупартовой связки свободно переводится через бедренный канал в паховую область (рис. 1).

Выполняют высокую обработку грыжевого мешка с прошиванием и иссечением его у основания. Производят релаксирующий разрез переднего листка влагалища прямой мышцы от лонного бугорка до границы апоневротической и мышечной части внутренней косой мышцы, после чего латеральный край рассеченного влагалища прямой мышцы вместе с поперечной фасцией подшивают к гребешковой связке (рис. 2).

При этом в проекции внутреннего бедренного кольца в узловую шов захватывают и гребешковую связку, и нижний край пупартовой связки, закрывая вход в бедренный канал. Латеральнее продолжают фиксацию к

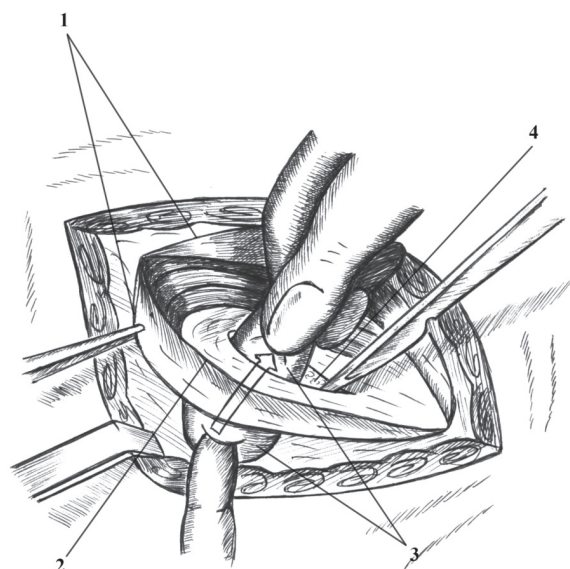


Рис. 1. Перевод грыжевого мешка из-под пупартовой связки в паховую область.

- 1 – рассеченный апоневроз наружной косой мышцы живота;
- 2 – пупартовая связка;
- 3 – грыжевой мешок;
- 4 – внутреннее бедренное кольцо.

влагалищу подвздошных сосудов и пупартовой связке. Благодаря этому приему мышечные волокна прямой мышцы живота перемещаются латерально, прикрывая паховый промежуток (рис. 3).

Консолидацию выполненной аутопластики осуществляют аутодермальным трансплантатом, который

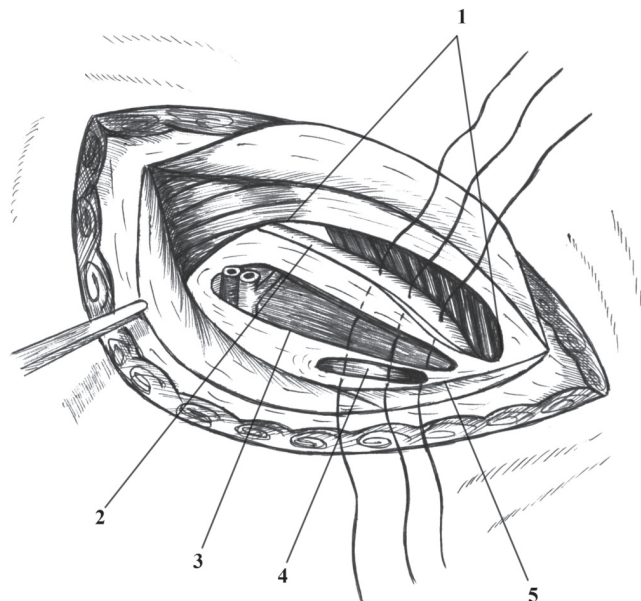


Рис. 2. Начало фиксации латерального края рассеченной стенки влагалища прямой мышцы к гребешковой связке узловыми швами.

- 1 – релаксирующий разрез влагалища прямой мышцы живота;
- 2 – латеральный край рассеченного влагалища;
- 3 – гребешковая связка;
- 4 – внутреннее бедренное кольцо;
- 5 – пупартовая связка.

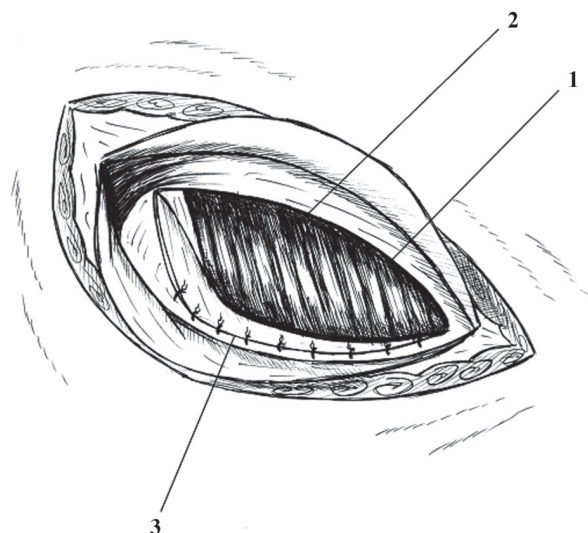


Рис. 3. Фиксация латерального края рассеченного влагалища прямой мышцы к гребешковой и пупартовой связкам на завершающем этапе.

- 1 – медиальный край рассеченного влагалища прямой мышцы живота;
- 2 – прямая мышца живота;
- 3 – латеральный край рассеченного влагалища прямой мышцы живота.

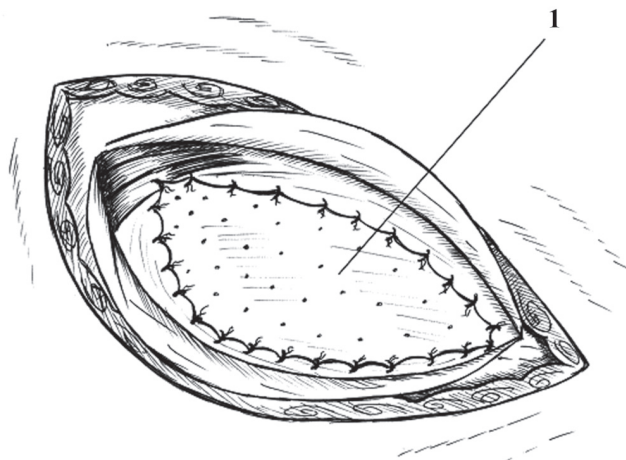


Рис. 4. Замещение образовавшегося дефекта влагалища прямой мышцы аутодермальным трансплантатом.

1 – аутодермальный трансплантат.

укладывают по периметру образовавшегося дефекта влагалища прямой мышцы и фиксируют узловыми швами по верхнему контуру к медиальному краю рассеченного влагалища прямой мышцы, внизу к пупартовой связке (рис. 4).

Аутодермальный трансплантат укладывают и фиксируют в хорошо растянутом положении, что создает оптимальные условия для адаптации и приживания. Над аутодермальным трансплантатом выполняют пластику апоневроза наружной косой мышцы живота в виде дубликатуры и осуществляют послойное ушивание послеоперационной раны.

По описанной методике в I хирургическом отделении КБ г. Тирасполя с 2006 по 2009 год. оперировано 8 больных: 6 женщин и 2 мужчин, средний возраст пролеченных больных 64,3 года. Все пациенты госпитализированы в плановом порядке. Левосторонняя локализация грыжи имелась у 3, правосторонняя – у 5 больных. Во всех случаях имелись невосприимчивые первичные бедренные грыжи. У одного больного констатирована пахово-фemorальная грыжа: рецидив правосторонней пахово-мошоночной грыжи (после аутопластики) и первичная бедренная грыжа.

Результаты лечения: непосредственные результаты лечения – удовлетворительные. Все пациенты выписаны. Послеоперационных осложнений не было. В отдаленные сроки (катамнез 3,5 года) рецидивов заболевания не зарегистрировано.

Выводы

1. Предложенный способ комбинированной герниопластики бедренных грыж предусматривает укрытие пахового промежутка мышечной тканью, закрытие межлигаментарного промежутка фасциально-апоневротическими образованиями и консолидацию аутопластики аутодермопластикой.

2. Трехслойная пластика надежно закрывает внутреннее бедренное кольцо, укрепляет паховый промежуток, способствует улучшению результатов лечения бедренных грыж и предотвращает образование паховых грыж.

Литература

1. Bassini E. Nuovo Metodo Operativo per La Cura Radicale dell'Ernia Crurale (1893) edit. Angelo Draghi, Padova.
2. Ruggi G. Metodo operativo nuovo per la cura radicale dell'ernia crurale. Bull. Soc. Med., Bologna, Ser (1892): 7: 223.
3. Bendavid R. A femoral "umbrella" for femoral hernia repair. Surg. Gynecol. Obstet., 1990 171: 111-112.
4. Lichtenstein I. L., Shore J. M. Simplified repair of femoral and recurrent inguinal hernias by a "plug" technique. Am. J. Surg., 1974; 128: 439-444.
5. Trabucco E. E. Femoral and preperitoneal plugs in Bendavid R. Prosthesis and Abdominal Wall Hernias, 1994; 411-412, 446-449, edit. Austin Landes.
6. Коваль А. А. Способы бедренного грыжесечения по Абражанову и Бассини (в эксперименте). Сб. научн. тр. Днепропетровского мед. института. Днепропетровск, 1957, т. 3, с. 143-146.
7. Alvarez D. et al. Aproposito de Las recidivas herniaras. Rev. Esp. Enferm. Apar. dig., 1974, 43; 6: 649-656.
8. Просяный Э. В. Многослойная аутодермальная пластика пахово-бедренного сгиба при бедренной грыже. Канд. дисс. М., 1980.
9. Gavrilăş F. Hernia femurală. În «Chirurgia peretelui abdominal», vol. 1, Cluj-Napoca, 2006.
10. Янов В. Н. Термическая обработка аутодермальных имплантатов. Вестник хирургии, 1975, №.9, с. 90-91.

Александр Ботезату, к.м.н., доцент
 Зав. хирургическим отделением № 1
 Клиническая больница г. Тирасполя
 Тирасполь, ул. Мира, 33
 Тел.: (+373533) 23704

Receptionat 27.06.2009

Ранние стадии развития внепеченочных желчных протоков

А. В. Цигикало

Кафедра анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Early Stages of the Development of the Extrahepatic Bile Ducts

The article describes the critical periods of the development and dynamics of spatio-temporal transformations of the extrahepatic bile ducts observed through a study of 12 series of histological sections of embryonic specimens. The extrahepatic and intrahepatic bile ducts are separated at the moment of their anlage, but by the end of the embryonal period display a tendency toward their union.

Key words: extrahepatic bile ducts, development.

Etapele precoce de dezvoltare ale ductelor biliare extrahepatice

Prin studierea a 12 serii de secțiuni histologice ale embrionilor de 4,0-13,0 mm lungime, au fost investigate sursele primordiilor, perioadele critice de dezvoltare și dinamica modificărilor canalelor biliare extrahepatice în spațiu și în timp. S-a stabilit că ductele biliare extra- și intrahepatice, din momentul apariției primordiilor, sunt dispersate, iar spre finele perioadei intrauterine se observă o tendință de concentrare a acestora.

Cuvinte-cheie: căile biliare extrahepatice, dezvoltare.

Введение

Совершенствование методов диагностики и внедрение новых малоинвазивных технологий в билиарной хирургии невозможны без исчерпывающих сведений об эмбриогенезе и анатомии внепеченочных желчных протоков [1], включая варианты кровоснабжения и архитектуру их сфинктерного аппарата [2]. Понимание этиопатогенеза врожденных пороков системы панкреатических и желчных протоков нуждается в выяснении их эмбрионального развития [4-6]. Между тем данные современной научной литературы фрагментарны и противоречивы. Всестороннее изучение пренатального развития сфинктерного аппарата внепеченочных желчных протоков в свете современных потребностей практической медицины является весьма важным, своевременным и актуальным вопросом морфологической науки [6-8].

Цель работы – установить источники закладки и динамику пространственно-временных преобразований внепеченочных желчных протоков в раннем периоде пренатального онтогенеза человека.

Материал и методы исследования

Исследование проведено с помощью световой микроскопии 12 серий гистологических тотальных срезов зародышей 4,0-13,0 мм теменно-пяточной длины (ТПД) из эмбриологической коллекции Буковинского государственного медицинского университета. Полученные цифровые изображения гистологических препаратов изучались методами трехмерного и графического реконструирования средствами компьютерной программы «Виртуальный анатомист» (Харьков). В случаях, когда более чем один эмбрион представлял одинаковый возрастной период, препараты сравнивались относительно морфологической схожести или отличия в пределах своего возраста, а также сопоставлялись с предыдущим и следующим по возрастной шкале препаратами. Это позволило более точно соотносить эмбрионы к определенной хронологической группе.

Исследование начато с эмбриона 4,0 мм ТПД, у которого зачаток печени и внепеченочных желчных протоков уже хорошо идентифицировался. Морфологическое развитие было прослежено в хронологической последовательности серийных срезов гистологических препаратов эмбрионов от 4 до 6 недель гестации.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что зачатком желчных протоков и печени является печеночный дивертикул, который четко прослеживается у зародыша 4,0 мм ТПД. Эта печеночная почка является выпячиванием эндобластического эпителия вентральной стенки верхней части передней кишки (будущей двенадцатиперстной кишки) в поперечную перегородку, которая представляет собой мезодермальную пластинку между полостью перикарда и ножкой желточного мешка. Клетки дивертикула быстро пролиферируют и врастают в каудальную часть мезодермы поперечной перегородки между правой и левой кардинальными венами в так называемую печеночную мезодерму. Печеночный дивертикул, разрастаясь широкими клеточными тяжами, в свою очередь быстро делится на краниальную и каудальную части. В конце 4-й недели форма печеночной почки постепенно трансформируется и в печеночном дивертикуле можно выделить головку (в краниальной, большей, части) и шейку (в каудальной, меньшей, части). Краниальная часть имеет размеры 500x315 мкм и представляет собой зачаток печени, а каудальная достигает 250x125 мкм.

С конца 4-й - начала 5-й недели внутриутробного развития, за счет удлинения каудальной части печеночного дивертикула, образуется внепеченочная часть желчного протока. Каудальная часть печеночного дивертикула (пузырный дивертикул) трансформируется в желчный пузырь, а его «шейка» формирует пузырный проток. Было прослежено, что клетки, которые формируют желчный пузырь и пузырный проток, происходят из гистологически отличной популяции клеток энтодермы. Ножка печеночного дивертикула между первичной

кишкой, которая дифференцируется в двенадцатиперстную кишку, и пузырьным дивертикулумом трансформируется в общий желчный проток. Итак, в течение 4-й недели происходят интенсивные процессы трансформации печеночного дивертикула и формообразование желчной системы человека, поэтому любые неблагоприятные факторы внутренней или внешней среды могут послужить причиной появления вариантов строения или врожденных пороков желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков [5, 7].

В течение 5-й недели происходит интенсивная пролиферация клеток печени и удлинение внепеченочных желчных протоков. Кишечная трубка начинает закрываться, формируя двенадцатиперстную кишку. В конце 5-й недели просвет этих трубчатых структур заполняется эпителиальными клетками и исчезает. В этот период хорошо прослеживается пузырьный дивертикул, размеры которого составляют 250x130 мкм. Зачаток желчного пузыря окружен со всех сторон слоем мезенхимы, из которой формируется его мышечная и соединительнотканная оболочки, и тканью печени. Из дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки, напротив места возникновения печеночного дивертикула, формируется дорсальный панкреатический дивертикул, а вскоре появляется вентральный панкреатический дивертикул из зачатка желчного протока, каудальнее зачатка желчного пузыря. Хотя печеночный дивертикул возникает из вентральной стенки передней кишки, процессы роста и ротации двенадцатиперстной кишки приводят к смещению места впадения желчного протока и вентрального канала панкреатического зачатка на дорзальную стенку кишки и размещение их в пределах дорзальной брыжейки.

В начале 6-й недели внутриутробного развития размеры зачатка печени продолжают интенсивно возрастать (поперечный размер - 900 мкм, дорзовентральный - 425 мкм, краниокаудальный - 455 мкм), он занимает краниоventральный отдел брюшной полости, его правый отдел превышает по размерам левый, достигая задней стенки брюшной полости. Зачаток органа все четче отделяется от диафрагмальной части поперечной перегородки и становится настоящей абдоминальной структурой между листками вентральной брыжейки, которые образовались благодаря закрытию кишки и брюшной стенки. Из остатков поперечной перепонки и из вентральной брыжейки формируются связи печени и малый сальник. Вентральная брыжейка обеспечивает своеобразный мягкий остов протокам и сосудам, которые идут к воротам печени, но она дегенерирует в каудальном от них направлении. Печеночно-двенадцатиперстникокишечная связка, как компонент малого сальника, проводит воротную вену, печеночную артерию и общий желчный проток (портальную триаду). В этот период развития возможно формирование вариантов топографии и пороков развития печеночных сосудов, например, возникновение дополнительной или перемещенной левой печеночной артерии из левой желудочной (в случае, когда та проходит в краниальной части печеночно-желудочной связки), или дополнительной (перемещенной) правой печеночной артерии, когда последняя является ветвью верхней брыжеечной артерии, размещенной в этой связке.

На 6-й неделе развития происходит вакуолизация и реканализация внепеченочных желчных протоков вследствие дегенерации клеток в просвете трубчатых структур, причём

этот процесс инициируется в дуоденальном сегменте кишечной трубки. Нарушение процессов реканализации (неполная реканализация) на данном этапе развития, например, вследствие вирусных воспалительных инфекций, которые приводят к склеротическим изменениям протоков, может вызвать появление перепончатого общего желчного протока с дальнейшим развитием атрезии. В начале 6-й недели развития вентральный и дорсальный панкреатические зачатки контактируют между собой в пределах дорзальной брыжейки, а в конце той же недели происходит их полное слияние с образованием дефинитивной поджелудочной железы.

Прослежено, что печеночный проток развивается из верхней, краниальной, части печеночного дивертикула. Каудальные части правого и левого печеночных протоков возникают из внепеченочных протоков и четко определяются в конце 6-й недели развития. Реконструкция внепеченочных желчных протоков продемонстрировала их независимое развитие от внутрипеченочной протоковой системы, как и то, что обе желчные системы с момента их закладки разрозненные, но в конце зародышевого периода прослеживается тенденция к их соединению.

Выводы

1. Интенсивные процессы трансформации печеночного дивертикула и формообразование желчной системы в течение 4-й недели развития можно считать критическим периодом.

2. Внепеченочные желчные протоки с 6-й недели развития прослеживаются в виде четкой трубчатой структуры, тогда как внутрипеченочные желчные протоки представлены примитивной трубчатой пластинкой.

3. Внепеченочные и внутрипеченочные желчные протоки с момента их закладки разрознены, но в конце зачаточного периода прослеживается тенденция к их соединению.

Литература

1. Ахтемйчук Ю.Т. Органогенез забрюшинного пространства. Черновцы: "Прут", 1997, 148 с.
2. Колесников Л. Л. Сфинктерология. Г.: "Геотар-медиа", 2008, 152 с.
3. Roskams T. Embryology of Extra- and Intrahepatic Bile Ducts, the Ductal Plate. T. Roskams, V. Desmet. Anat. Rec., 2008, V. 291, p. 628-635.
4. Strazzabosco M. Functional Anatomy of Normal Bile Ducts. M. Strazzabosco, L. Fabris. Anat. Rec., 2008, V. 291, p. 653-660.
5. Adkins R. B. Jr. Embryology, anatomy, and surgical applications of the extrahepatic biliary system / R.B. Adkins Jr, W.C. Chapman, V.S. Reddy. Surg. Clin. N. Am., 2000, V. 80, N. 1, p. 363-379.
6. Karaliotas C. Ch. Liver and biliary tract surgery: embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations. C.Ch. Karaliotas, C.E. Broelsch, N.A. Habib. Wien: Springer-Verlag, 2006, 640 p.
7. Skandalakis J. E., Skandalakis L. J., Skandalakis P. N. et al. Hepatic surgical anatomy. Surg. Clin. N. Am., 2004, V. 84, p. 413-435.
8. Matsumoto A. Occlusion and subsequent recanalization in early duodenal development of human embryos: integrated organogenesis and histogenesis through a possible epithelial-mesenchymal interaction. A. Matsumoto, K. Hashimoto, T. Yoshioka, H. Otani. Anat. Embryol. (Berl.), 2002, Vol. 205, N. 1, p. 53-65.

Александр Виталиевич Цигикало, к.м.н., доцент
 Кафедра анатомии, топографической анатомии и
 оперативной хирургии.

Буковинский государственный медицинский университет
 Украина, Черновцы, Театральная площадь, 2
 Тел.: (0372) 555561

Receptionat 7.09.2009

Vigilența stomatologului în raport cu manifestările orale ale infecției HIV

D. Uncuța

Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială Pediatrică și Pedodontie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Stomatologist's Vigilance and HIV Infection with Oral Manifestations

Major and sometimes common problems of the AIDS patients, especially the oral manifestations associated to this disease, must be recognized by the generalist doctor or dentist who must be trained in the detection of seropositive patients whether or not they have tested positive for the disease. It is very important that seropositive patients with specific oral phenomena obtain proper treatment as soon possible.

Key words: AIDS, HIV, oral manifestations.

Предосторожность стоматолога в связи с проявлениями ВИЧ-инфекции в полости рта

Автор статьи касается важной проблемы – ВИЧ-инфицированные пациенты и больные СПИД-ом с симптоматикой со стороны слизистой оболочки полости рта. Данный контингент больных обращается к врачам различного профиля, начиная с семейного врача. Следовательно, врач любой специальности должен быть заинтересован в ранней диагностике и лечении этой патологии. Одним больным следует назначить незамедлительно обследование на ВИЧ-инфекцию, для других нет такой необходимости.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция с проявлениями в полости рта, меры предосторожности при приеме больных.

Actualitatea temei

La nivelul cavității bucale pot apărea o serie de manifestări din cadrul afecțiunilor generale. Aceste leziuni pot fi, uneori, chiar semnele unice de debut ale unor boli, ceea ce face deosebit de importante pentru diagnosticul maladiei generale. Prezența leziunii la acest nivel este repede sesizată de pacient, datorită sensibilității speciale a mucoasei bucale, dar nu întotdeauna vine și urmarea firească de a se prezenta la un control de specialitate pentru precizarea diagnosticului și beneficierea de un tratament adecvat [4, 7, 9, 15].

Cavitatea bucala este colonizată de o mare varietate de germeni, cei mai mulți comensuali, dar care pot deveni patogeni atunci când imunitatea organismului scade. Acest detaliu trebuie și este luat în calcul de orice specialist care examinează cavitatea bucală și remarcă fenomene circumspecte [5, 8, 10].

În contextul avalanșei de infecții noi, în special al ofensivei moderne declarate umanității de către virusurile de toate felurile, medicii stomatologi au nevoie de cunoștințe clare pentru a depista la momentul oportun fenomenele bucale ce asociază infecțiile sau sunt preludivul unor grave maladii, inclusiv de sistem. Datorită expansiunii progresive a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și nu în ultimul rând, fiind responsabilitatea uriașă pe care medicii o au față de sănătatea pacienților, este foarte importantă instruirea competentă și suficientă a medicilor generaliști, dar și a celor stomatologi pentru diagnosticarea manifestărilor orale la pacienții seropozitivi. Este o sarcină de mare actualitate și indispensabilă abordării globale a fiecărui pacient [1, 2, 13].

Este bine cunoscut faptul că persoanele cu infecție HIV, în special de stadiu avansat, sunt extrem de vulnerabile la infecții, supranumite “infecții oportuniste”, întrucât acestea se folosesc de sistemul imun compromis al bolnavilor respectivi [3, 6, 12].

Printre cele mai răspândite infecții și boli oportuniste legate de HIV se numără:

- Infecții bacteriene, așa ca tuberculoza, complexul *Mycobacterium avium* (MAC), pneumonia bacteriană și septicemia (infecție purulentă a sângelui).
- Infecții protozoice, așa ca pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (PCP), toxoplasmoza, microsporidioza, criptosporidioza, izosporioza și leishmanioza.
- Infecții fungice, așa ca candidoza, criptococoza și penicilioza.
- Infecții virale, așa ca cele cauzate de cytomegalovirus, virusul herpes simplex și Herpes Zoster.
- Tumori asociate HIV, așa ca sarcomul Kaposi, limfomul și carcinomul cu celule scuamoase.

De menționat din start că leziunile orale sunt în multe cazuri prima formă clinică de manifestare a infecției cu virusul HIV, de aceea circumspecția pentru această maladie trebuie să planeze. Aceste modificări apărute în sfera orală determină dureri marcate, însoțite de disfație și conducând la o stare de malnutriție. De asemenea, infecțiile supraadăugate și tumorile orale necesită un diagnostic corect și un tratament adecvat, instituit cu cât mai precoce, cu atât mai eficient [11, 14].

În urma unor dezbateri interdisciplinare, s-a propus următorul protocol de abordare a problemelor amintite:

Examenul oral va include:

- Buzele - în special, comisurile bucale.
- Mucoasa bucală fixă și mobilă.
- Vălul palatin și orofaringele.
- Limba, suprafețe și margini.
- Glandele salivare și secreția salivară.
- Dinții, inclusiv mobilitatea lor.

Educația pacienților va include:

- Periajul dentar zilnic, inclusiv folosirea aței dentare.

Instruirea acestora de a se prezenta de urgență la medic în caz de: dureri orale, xerostomie, sângerări gingivale, disfație, modificări de gust, mobilitatea dinților.

Evitarea fumatului și a consumului de băuturi alcoolice.

Tratamentul profilactic indicat bolnavilor seropozitivi:

1. Tratamente orale:

Examen oral periodic, la 3-6 luni.

Irigații orale antiseptice (clorhexidină 0,12% , de doua ori/zi, 30 sec).

2. Tratamentul antalgic:

Lidocaină vâscoasă 2% (în soluție de metilceluloza 2%)

- badijonaj.

Antiinflamatorii nesteroidiene.

3. Pentru menținerea stării de nutriție:

Principii alimentare nutritive complete.

Vitaminoterapie.

4. Instruirea pacienților despre efectele secundare ale tratamentelor anti-HIV și necesitatea prevenirii complicațiilor acestora: carii dentare, xerostomia, modificări de culoare ale pielii și mucoaselor, ulcerații orale sau esofagiene, parestezii periorale.

Diagnosticul și tratamentul specific al leziunilor orale și conexiunea acestora cu infecția HIV:

Candidoza orală (fig. 1) este o afecțiune comună la 95% dintre pacienții seropozitivi pentru HIV și care poate fi asociată și cu: diabet, xerostomie, tratamente cronice cu antibiotice sau corticosteroizi, stomatite protetice, fumatul sau defecte ale imunității mediate celular. Un moment foarte important ar fi și faptul, că candidoza precede cu unu, doi ani apariția bolii SIDA. Existența unei asemenea leziuni nu obligă toți pacienții la un examen HIV, dar atrage un semnal de alarmă pentru medicul curant.

Forme clinice: pseudomembranoasă, eritematoasă, hipertrofică, cheilita angulară. Tratamentul este sistemic și se indică următoarele preparate: Fluconazol, Funzol, Micosit, Ketokonazol, Nizoral, Pimafucin etc. Concomitent se aplică și tratament local antimicotic până la dispariția simptomelor clinice ale bolii.

Leucoplazia păroasă (fig. 2) apare la pacienți imunocompromiși, de aceea, în aceste cazuri se impune efectuarea unui test HIV. Leziunea are un aspect clinic sugestiv; virusul Epstein-Barr este prezent în interiorul leziunilor. Leucoplazia păroasă indica prognosticul nefavorabil al bolii ca și al stării de imunodepresie. Tratamentul este paliativ, dar leziunea reacționează totuși la gancyclovir, acyclovir sau retinoizi.

Sarcomul Kaposi impune testarea pacienților la testul HIV. Se prezintă sub formă de macule, noduli sau ulcerații, de culoare violacee sau roșie. Apare în special la bărbați, homosexuali. Diagnosticul diferențial include limfomul Hodgkin. Există mai multe variante de tratament: chirurgical, radiant sau chimioterapic (Vinblastin).

Eritem gingival în bandă. Se prezintă ca o bandă continuă eritematoasă la marginea gingiei, de cel puțin 1 mm grosime, extinsă de-a lungul întregii arcade dentare.

Gingivita necrotică. Distrugerii ulcerative sau necrotice ale țesutului gingival, adesea interesând și papila interdentală. O formațiune pseudomembranoasă poate fi, de asemenea,

prezentă. Distrugerile tisulare sunt limitate la țesutul gingival, nu interesează și osul alveolar.

Parodontopatia marginală este poate cea mai frecventă infecție la pacienții cu SIDA și se manifestă prin ulcerații gingivale și eritem marginal liniar. Evoluția este rapidă, cu resorbția osului alveolar, dureri de intensitate mare, sângerări spontane și halenă fetidă. Tratamentul include, pe lângă măsurile clasice, irigații cu clorhexidină sau polividon-iodină.

Ulcerațiile aftoase (fig. 3, 4) sunt mai mari, mai dureroase și mai persistente decât cele întâlnite la pacienții imunocompetenți. Tratamentul include irigații cu substanțe antiseptice și anestezice, corticosteroizi locali și sistemici care au o influență pozitivă, talidomida pe cale sistemică. Leziunile pot dura 1-2 luni.

Herpes recurent labial. Vezicule solitare sau ulcerații (cu cruste) dispuse la nivelul roșului buzelor sau pe tegumentul adiacent. Forma recurentă poate fi mult mai severă, extensivă și persistentă la pacienții HIV pozitivi.

Stomatita herpetică. Leziuni solitare, multiple sau confluențe, care se pot însoți de vezicule la nivelul mucoasei cheratinizate, incluzând zona palatină anterioară, gingia și suprafața dorsală a limbii. Ocazional poate fi implicată și mucoasa necheratinizată.

Dintre afecțiunile glandelor salivare întâlnite în SIDA, *hipertrofia parotidiană* este citată mai frecvent la copiii infectați cu HIV. De asemenea, *xerostomia* apare des, favorizând exploziile de carii dentare și parodontopatiile marginale. Tratamentul este simptomatic și include salivă artificială, medicamente colinergice (pilocarpina-Salagen).

Infecțiile virale se manifestă ca niște noduli albi sau rozi și au suprafață netedă. Sunt localizate preferențial pe gingie, palat, mucoasa bucală, limbă sau buze. Frecvent se întâlnește Herpes Zoster facial și al trunchiului (fig. 5, 7, 8).

Cheilita angulară se manifestă prin fisuri dispuse în dreptul comisurilor labiale. Uneori sunt acoperite cu membrane albe și se îndepărtează prin ștergere. Mai frecvent sunt indicate tratamente antimicotice. Este întâlnită și glosita mediană romboidă (fig. 6).

Atenție: Diagnosticul definitiv al multora dintre aceste leziuni include examen macroscopic, morfologic asociat cu un examen histopatologic.

Problemele majore și comune pacienților cu SIDA impun poate mai mult decât în alte situații complexe, necesitatea colaborării stomatolog-medic generalist, în special pentru depistarea (ulterior, educarea și tratarea) pacienților seropozitivi, prin clasificarea acestora în doua categorii în funcție de necesitatea sau nu a efectuării testului HIV:

- Cu testare HIV obligatorie: pentru leucoplazia păroasă și sarcomul Kaposi
- Fără testare HIV obligatorie, dar cu necesitatea de dispensarizare periodică și continuă a pacienților care prezintă una din leziunile descrise anterior.

Precauții medicale în tratarea persoanelor infectate HIV

- Lucrăm cu mască chirurgicală, cu mănuși și ochelari de protecție, iar instrumentele folosite urmează un circuit aparte de "sterilizare".

Fenomenele herpetice din contextul infecției cu HIV-SIDA

| Criterii clinico-diagnostice | | | | | | | |
|------------------------------|--|--|---|--|--|---|--|
| Etiologie | Suprafețe afectate | Numărul erupțiilor | Manifestare clinică | Veziculele preced ercelele | Manifestări extraorale | Testări clinico-paraclinice | Afecțiuni de departajat |
| Virusul HIV 1 HIV 2 | Lezarea mucoasei orale și a tegumentului cutanat | Elemente variate, multiple ce degradează spre ulcerări bucale întinse. | Pacienții sunt febrili, acuză fenomene de diaree cronică, oboseală, slăbire marcată, limfo-adenopatie persistentă. În aria bucală pot apărea afte bucale gigante, cu evoluție trenantă, complicate de infecții bacteriene intercurrente, pot evolua și candidoze bucale, leucoplazie, tumori etc. | Erupțiile bucale preced sau însoțesc manifestările generale. | Adenopatii generalizate cronice, encefalite, maladii infecțioase, neoplasme secundare. | 1. Hemoleucograma 2. Teste virusologice: analiza cu imunofluorescență 3. Imunobloting | Cu mai toate afecțiunile la care ne-am referit |

- Instrumentele folosite la un pacient seropozitiv se pun la dezinfectie și sterilizare cu vapori prin căldură uscată, prin fierbere.
- Se poate face o sterilizare chimică, care va distruge în 30 de secunde agentul patogen (dezinfectie prin scufundare într-un produs chimic).
- Trusa de consultație a seropozitivilor se sterilizează separat, dar metoda cea mai modernă este utilizarea trusei de unică folosință (tab. 1).

În loc de concluzie pentru o orientare rapidă în aprecierea variantei de afect herpetic punctăm o serie de caractere calitative și cantitative ale fenomenelor herpetice aparente pe mucoasa oro-nazo-faringee și sugestii pentru ordonarea rapidă a testelor ce se impun pentru definitivarea diagnosticului și adoptarea terapiei corecte (tab.1).

Bibliografie

1. Bartellet J. G., Gallant J. E. 2001, 2002 Medical Management of HIV infection. Physicians and Scientists Publishing, Inc., Illinois, 2004.
2. Benea O., Streinu-Cercel A. și al. Modificările profilului lipidic și glucidic la pacienții aflați în tratament antiretroviral. *Terapeutică. Farmacologie și Toxicologie clinică*, 2006, nr. 3, 9.
3. Caumes E. Manifestations dermatologiques in VIH, ed. 2004, Doin, Paris, p. 155-165.
4. Dupon M., Bismuth M. J., Parneix P. et al. Human immunodeficiency virus infection in patients over 60 years of age. A cohort study of 31 patients followed-up at the Regional University Hospital Center of Bordeaux. *Rev. Med. Interne*. 1991; 12: 419-23.
5. Diaconu J.D., Coman O., Benea V. *Tratat de terapie dermatovenerologică*. Editura Viața Medicală Românească, București, 2002.

6. Greenspan J. S., Greenspan D. Oral Manifestations of HIV Infection *Quintessence*, 1995, p. 381.
7. Kilbourne A. M., Justice A. C., Rabeneck L. et al. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. *J. Clin. Epidemiol.*, 2001; 54 Suppl. 1: S 22-8.
8. Luminos M., Jugulete G., Mărdărescu M., Petrea S. Aspecte clinice ale reacțiilor adverse observate la copiii cu infecție HIV/SIDA tratați cu antiretrovirale. *Terapeutică. Farmacologie și Toxicologie clinică*, 2006, nr. 3, 9.
9. Mărdărescu M. 25 de ani de istorie HIV/SIDA, în lume, în Europa și în România. *Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică*, 2006, nr. 3, 9.
10. Nechifor M., Gradinaru I. și al. Manifestări clinice orale ale infecției cu HIV la pacienții aflați sub terapie cu antiretrovirale. *Viața stomatologică*. București, 2007, nr. 2, p. 29.
11. Wooten-Bielski K. HIV&AIDS in older adults. *Geriatr Nurs.*, 1999; 20: 268-72.
12. Pop A., Roman A., Cîmpean S., Sîngeorsan D. Manifestări orale în infecția cu HIV. *Patologia mucoasei orale, partea II*, București, p. 79-87.
13. Țovaru Ș. Manifestări orale în SIDA. *Patologie medicală stomatologică*. București, 1999, p. 201-216.
14. Банченко Г. В., Максимовский Ю. М., Гринин Ю. М. СПИД- ВИЧ инфекция. Язык- «зеркало» организма. Москва, 2000, с. 132-139.
15. Барер Г. М., Волков Е. А., Гемонов В. В. и др. ВИЧ инфекция. *Терапевтическая стоматология, часть III*, Москва, 2005, с. 76-90.

Diana Uncuța, dr., conferențiar
Catedra Oro-Maxilo-Facială și Pedodonție
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. V. Alecsandri, 2
Tel.: 728144, 728114
E-mail: uncutsa@rambler.ru

Recepționat 02.09.2009

GHID PENTRU AUTORI

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

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

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. **Рефераты** 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