

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

Vladimir Hotineanu	Ministru al Sănătății, dr. h., profesor
Octavian Grama	Viceministru, Ministerul Sănătății
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 Ahtemiiciu , 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)
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 Țibîrnă , 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

Eugenia Mincu	Redactor literar, dr., conferențiar
Steve Worful	English consultant, Louisville, KY, USA
Valentina Bureatinscaia	Redactor coordonator. Tel.: 222715



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.

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 monografii, 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, корреспонденция и др.

Index for subscriptions - 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).
Issued bimonthly since 1958

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

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

L. Saptefrati	3
Interrelations between Mast Cells and Microvessel Density in Neoplastic Lesions of the Uterine Cervix Interrelațiile mastocite și densitatea microvasculară în leziunile neoplazice ale colului uterin	
E. Camis, N. Sorici, V. Mosin	8
Features of Local Immunity at Women with Tubo-Peritoneal Sterility Particularitățile imunologice locale la femeile cu infertilitate tuboperitoneală	
I. Moraru	11
The Effects of Hypoxic Precondition on Vascular Reactivity in vitro Efectele condiționării hipoxice a reactivității vasculare in vitro	
G. Scutelnic	15
Histological Modifications in Strictures of the Urethra Modificările histopatologice în stricturile dobândite de uretră	
S. Turcan, V. T. Dumbrava, S. Barca, R. Tanase	19
Role of Antibacterial Treatment in Ulcerative Colitis Rolul terapiei antibacteriene în colita ulceroasă nespecifică	
I. Ciutac	26
Laparoscopic Cholecystostomy in Treatment of Acute Cholecystitis in Elderly and Senile Patients Colecistostomia laparoscopică în tratamentul colecistitei acute la bolnavii de vârstă avansată	
E. Tofan	33
Optimal Treatment of Chronic Heart Failure with Low Ejection Fraction of the Left Ventricle Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка	
C. A. Mahmoud	38
Particularities of Hemodynamics in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Особенности гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких	
C. Ceban	44
Efficiency of the Ophthalmological Drops Oftaquix in Treatment of Corneal Ulcers Эффективность глазных капель Oftаквикс в лечении язв роговицы	
A. Hotineanu	46
Diagnosis and Treatment of Congenital Cysts of the Biliary Tracts Diagnosticul și tratamentul chisturilor congenitale ale căilor biliare	

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

A. Padure	51
The Judicial Responsibility of Medical Staff Responsabilitatea juridică a personalului medical	
A. Ghereg	55
Acute Pancreatitis at the Beginning of the XXI Century Pancreatita acută la începutul secolului XXI	
A. Visnevschi	61
Molecular Aspects of Hemorrhagic Shock Pathogenesis Aspecte moleculare în patogenia șocului hemoragic	
E. Mincu, L. Lupu, A. Chiriac	66
Greco-Latin Elements in the Medical Terminology Elemente greco-latine în terminologia medicală	

IN MEMORIAM

Boris Parii	69
--------------------------	----

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Vladimir Popa la 75 de ani.....	70
Ion Munteanu la 70 de ani.....	71

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	72
--	----

Interrelațiile mastocite și densitatea microvasculară în leziunile neoplazice ale colului uterin

L. Șaptefrați

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

Interrelations between Mast Cells and Microvessel Density in Neoplastic Lesions of the Uterine Cervix

This study examined targeted biopsies of the uterine cervix and specimens taken from cold knife conisation in patients with macroscopically detectable lesions. Lesions were stratified as follows: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), microinvasive carcinoma (n=10) and invasive carcinoma (n=49). Normal uterine cervix samples taken from conisation specimens were used as control (n=5). We applied a double stain method for mast cells and vessels identification. Vessels were revealed with a CD34 antibody QBEnd 10 clone, and mast cells with a tryptase antibody, A1 clone. We noticed a higher number of mast cells, which are disposed in small groups or isolated around tumoral cells and blood vessels, in microinvasive carcinomas than in the normal cervix. In invasive carcinomas we found high number of vessels with variable morphology.

Key words: mast cells, blood vessels, angiogenesis, immunohistochemistry, cervix uteri.

Взаимосвязь между тучными клетками и плотностью микрососудов в неопластических образованиях шейки матки

Были изучены ткани, взятые с помощью прицельных биопсий и конизации шейки матки у пациенток с патологическими участками шеечного эпителия, выявленные макроскопически. Поражения были классифицированы следующим образом: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), микроинвазивная карцинома (n=10) и инвазивная карцинома (n=49). В качестве контроля (n=5) были изучены конизации шейки матки с неизменной гистологической картиной. Было применено двойное иммуногистохимическое исследование с идентификацией тучных клеток и сосудов. Сосуды были выявлены с помощью антител CD34 клон QBEnd 10, тучные клетки – соответственно при помощи антител антитриптазы клон А1. Большее количество тучных клеток выявлено у пациенток с микроинвазивной карциномой. Тучные клетки располагались мелкими группами или изолированно вокруг опухолевых клеток, или кровеносных сосудов. Большее количество сосудов микроциркуляторного русла различного строения было выявлено у пациенток с инвазивной карциномой шейки матки.

Ключевые слова: тучные клетки, кровеносные сосуды, ангиогенез, иммуногистохимия, шейка матки.

Introducere

Diagnosticul histopatologic are o importanță deosebită în evaluarea pacientei cu cancer de col uterin, nu numai pentru confirmarea sau infirmarea suspiciunii clinice, dar și din punct de vedere al prognosticului. Având în vedere particularitățile de evoluție a acestei neoplazii, numeroși autori și-au pus întrebarea dacă examinarea microscopică poate avea și valoare predictivă. Până în prezent nu există argumente certe asupra acestui punct de vedere, poate și datorită faptului că majoritatea studiilor s-au concentrat asupra componentei epiteliale a tumorii, iar referirile la elementele stromale sunt rare și cu rezultate discordante.

Mastocitele (bazofilele tisulare), grație complexului de substanțe biologice active pe care le sintetizează și le secretă, se implică într-un spectru larg de procese: imune, inflamatorii, reparative, în diverse schimbări fiziologice și patologice [1]. Pentru aprecierea implicării mastocitelor în patogenia diferitelor afecțiuni, este necesar să se precizeze datele histologice – distribuția, modificările numărului de mastocite și prezența degranulării acestor celule [2]. În colul uterin, mastocitele sunt distribuite în stroma conjunctivă, sub masivele epiteliale, în nemijlocita apropiere de vasele sangvine, ce condiționează accesibilitatea mediatorilor mastocitari pentru un șir întreg de celule – fibroblaste, epiteliocite glandulare, celule endoteliale, miocite, celulele imunocompetente etc. În pofida celor menționate, particularitățile numerice și de structură ale mastocitelor în neoplaziile colului uterin devin obiectul

cercetărilor numai în ultimii ani [3], prezentând un teren științific sumbru, practic neexplorat.

Pe de altă parte, în stroma colului uterin, normal și patologic, sunt prezente numeroase vase sangvine. Vasele au o morfologie și o distribuție particulară, în funcție de leziunea investigată. Studiile lui Folkman J. din ultimele patru decenii au polarizat atenția cercetătorilor asupra vaselor sangvine. Printr-o serie de experimente elegante (majoritatea confirmate pe material uman), Folkman J. a demonstrat caracterul angiogen-dependent al proliferării și al diseminării tumorilor maligne. Altfel spus, fără cooptarea vaselor sangvine și angiogeneză (formarea de noi vase sangvine din vase preexistente), proliferarea tumorală este imposibilă.

Datele recente atestă că unele subtipuri de mastocite sunt capabile să sintetizeze VEGF (*vascular endothelial growth factor*), regulatorul-cheie al angiogenezei fiziologice și patologice [4].

Astfel, scopul lucrării a fost studiul comparativ al distribuției și al densității mastocitelor și al vaselor sangvine din cervixul uterin în funcție de sporirea severității neoplaziilor colului uterin.

Material și metodă

Specimenele și procesia primară. În studiul prezent au fost prelevate și incluse biopsiile țintite din leziuni evidente macroscopic și piesele de conizație. Biopsiile au fost prelucrate după tehnica histologică uzuală, fixate în formalină și incluzionate în parafină.

Histopatologie. Din fiecare bloc au fost efectuate secțiuni în serii cu grosimea de 3 μ m. Secțiunile inițiale au fost colorate prin metoda hematoxilină-eozină, pentru diagnosticul patologiei și pentru stabilirea gradului de diferențiere a tumorii. Leziunile au fost clasificate după cum urmează: CIN1 (*cervical intraepithelial neoplasia 1*) (n = 17), CIN2 (n = 11), CIN3 (n = 7), carcinom microinvaziv (n = 10) și carcinom invaziv (n = 49). Cazurile control (n = 5) au fost reprezentate de speciamentele normale rezultate în urma procedurii de conizație. La subgrupurile de carcinom microinvaziv și invaziv, gradul de diferențiere (G) a fost: G1 la 29 de cazuri, G2 la 22 de cazuri și G3 la 8 cazuri.

Imunohistochimie. Dubla imunocolorare anti-CD34/antitriptază mastocitară. În această dubla imunocolorare am folosit 2 anticorpi monoclonali: anti-CD34, clona QBEnd-10, pentru evidențierea endoteliului vaselor microcirculației, și anticorpi antitriptază mastocitară clona AA1, pentru identificarea mastocitelor. Sistemul de lucru *Envision Doublestain (DakoCytomation)* a inclus anticorpi secundari antișoarece/ iepure/berbec, metoda HRP (peroxidază) pentru CD34 și AP (fosfatază alcalină) pentru triptază. Produsul final de reacție pentru CD34 s-a colorat în brun cu DAB, iar mastocitele au avut afinitate pentru *Fast Red*, colorându-se în roșu.

Particularitatea metodei a constat în utilizarea CD34 la o diluție de 1:25, urmată de incubarea 30 de minute la temperatura camerei. Diluția anticorpilor antitriptază a fost 1:200, urmată de incubarea 30 de minute la temperatura camerei, fără a folosi un sistem de amplificare sau sistemele de tip Envision+ sau LSAB+. Contracolorarea nucleară s-a realizat cu hematoxilină *Lille* modificată. Montarea s-a realizat în mediu apos, fără a se realiza deshidratarea și clarefierea uzuală în etanol absolut urmat de benzen, datorită solubilității cromogenului *Fast Red* în alcool.

Interpretarea CD105 și scorul Ki67. În toate cazurile s-a calculat densitatea mastocitelor și a vaselor la microscopul optic, după metoda *hot spot*, utilizând următorul protocol: pentru fiecare secțiune, la amplificare mică, au fost selectate trei câmpuri cu densitate maximă a mastocitelor și a vaselor, numărarea fiind efectuată la obiectivul $\times 20$. Media aritmetică

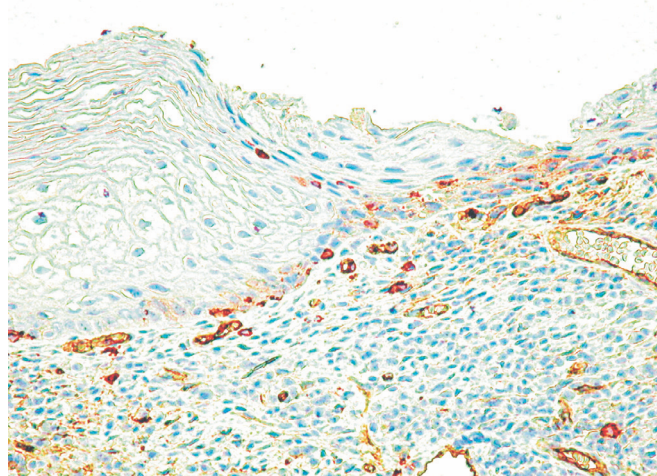


Fig. 1. Amplasarea mastocitelor în regiunea joncțiunii scuamocolumnare a cervixului uterin, $\times 200$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/Fast Red.

a acestor trei câmpuri alcătuia rezultatul final. Pe parcursul numărării au fost respectați toți pașii recomandați de Weidner *et al.* [5]. Examinarea preparatelor s-a efectuat cu microscopul optic Nikon Eclipse E 600, cu capturarea imaginilor în formatul JPEG.

Analiza statistică. A fost realizată cu ajutorul programului statistic SPSS13.0, utilizând criteriile *Chi patrat* și *Student*, unde $p < 0,05$ era considerat semnificativ.

Rezultate

Specificitatea dublei imunocolorări anti-CD34/antiactină de mușchi neted. În cervixul uterin normal stroma subepitelială a fost pozitivă pentru CD34. Altfel spus, controlul pozitiv intern pentru CD34 a fost reprezentat de reacția pozitivă a fibrocitelor și a fibroblastelor stromale. Produsul final de reacție pentru CD34, fibrocitele dar și celulele endoteliale, s-au colorat în brun cu DAB. Produsul final de reacție pentru antitriptaza mastocitară, mastocitele pozitive la triptază, s-au colorat în roșu cu *Fast Red*.

Distribuția vaselor sangvine CD34 pozitive și a mastocitelor în cervixul uterin normal. În speciamentele normale mastocitele erau prezente în toate tunicile cervixului, de la mucoasă până la musculară. Mastocitele erau mai numeroase în jurul vaselor sangvine și la interfața stromei cu epiteliul stratificat. Destul de frecvent aceste celule aderau intim la membrana bazală a endoteliului vascular. Sub epiteliul stratificat scuamos și în papilele conjunctive mastocitele erau omniprezente, însoțind vasele sangvine ale microcirculației.

În mai multe cazuri a fost constatată infiltrarea mastocitelor în epiteliul cervixului uterin. În aceste cazuri mastocitele puteau fi întâlnite în toate straturile epiteliului exocolului: de la stratul bazal până la stratul superficial. Aceleași legități de amplasare a mastocitelor, cum ar fi situarea la interfața stromei cu epiteliul cervixului, apropierea lor de vasele sangvine, infiltrarea epiteliului, au fost perfect valabile și pentru joncțiunea scuamocolumnară a cervixului uterin (fig. 1).

Vasele sangvine CD34 pozitive și mastocitele în leziunile precursore. În CIN1 distribuția și numărul vaselor sangvine

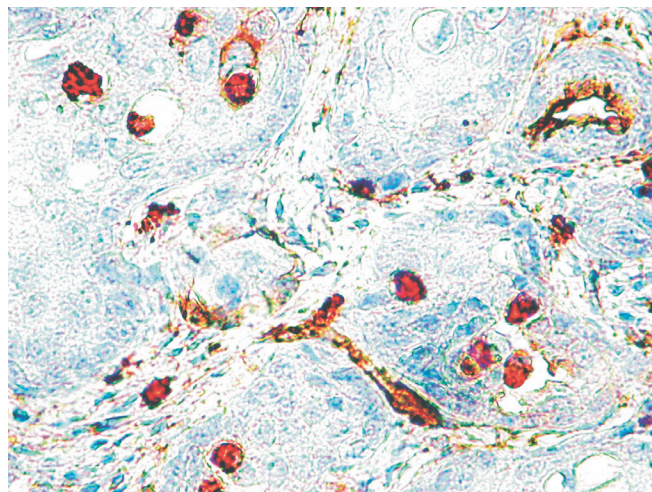


Fig. 2. Mastocite peri- și intratumorale în frontul de invazie a tumorii, $\times 400$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/Fast Red.

CD34 pozitive nu se deosebeau semnificativ de rezultatele obținute în cervixul normal. Astfel, densitatea vaselor sangvine CD34+ a fost de $12,3 \pm 1,2$. Densitatea mastocitelor în aceste leziuni, de asemenea, nu varia în comparație cu cazurile de control, fiind de $39,4 \pm 2,8$. În CIN2 densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive și a mastocitelor era mai mare, respectiv $18,8 \pm 2,4$, și $43,4 \pm 3,6$. Și în aceste cazuri distribuția mastocitelor era similară cu cazurile control, ocazional mastocitele infiltrau epiteliul stratificat al cervixului uterin.

O creștere semnificativă a numărului de vase sangvine CD34 pozitive și de mastocite a fost observată în cazurile cu CIN3. În aceste cazuri densitatea vaselor CD34 pozitive a fost de $23,4 \pm 4,8$, iar a mastocitelor – de $49,3 \pm 4,3$. Atât vasele sangvine CD34 pozitive, cât și mastocitele erau situate mai ales la interfața stromei cu epiteliul neoplazic, ocazional infiltrat cu mastocite.

Vasele sangvine CD34 pozitive și mastocitele în carcinoamele microinvasive și invazive. În carcinoamele microinvasive densitatea vaselor CD34 pozitive creștea considerabil, atingând valori de $28,4 \pm 4,0$. Vasele erau concentrate în special în apropierea neoplaziei, fiindacompaniate de un număr sporit de mastocite, unde densitatea acestora era de $65,5 \pm 10,0$.

În frontul de invazie a carcinomului stroma devenea mai săracă în fibroците CD34 pozitive. Numărul de mastocite în frontul de invazie a tumorii atingea valori maxime. Mastocitele, pozitive la triptază, erau localizate de o manieră variată: în stroma peritumorală, în imediata apropiere a plajelor tumorale și chiar intratumoral (fig. 2.). Vasele sangvine CD34 pozitive peri- și intratumorale din regiunea frontului de invazie a tumorii aveau un traiect sinuos, un lumen mic sau nedefinit, frecvent având aspectul unui cordon de celule endoteliale CD34 pozitive.

Densitatea vaselor sangvine în carcinoamele invazive scuamocelulare ale cervixului uterin atingea valori maxime – $37,9 \pm 3,4$. Surprinzător, însă densitatea mastocitelor stromale în cazurile cu carcinoame invazive a fost mai mică decât în cazurile cu carcinoame microinvasive, fiind de

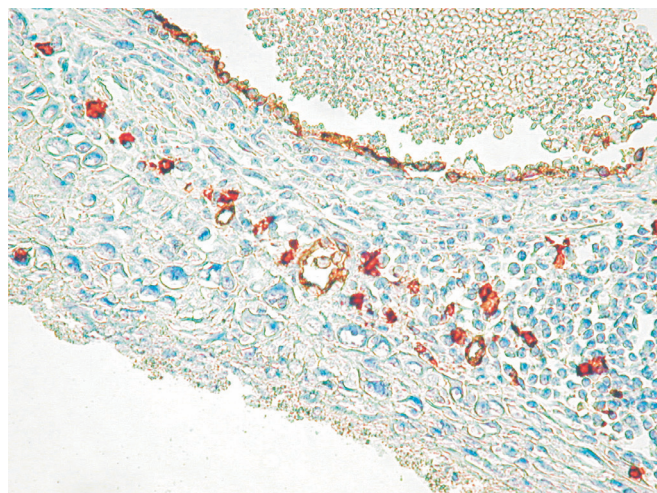


Fig. 3. Mastocite distribuite la interfața între celulele tumorale și stromă, $\times 200$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/Fast Red.

$47,9 \pm 4,0$. Mai mult, *hot spoturile*, pentru aceste două elemente histologice nu coincideau. Altfel spus, în majoritatea cazurilor studiate ariile densității maxime a vaselor sangvine CD34 pozitive nu coincideau cu ariile densității maxime a mastocitelor.

Ariile cu densitate maximă a mastocitelor mai des erau depistate la periferia tumorii, în jurul insulelor tumorale și, mai ales, la interfața între celulele tumorale și stroma tumorală (fig. 3).

Vasele sangvine CD34 pozitive, în carcinoamele microinvasive și în carcinoamele invazive, aveau un aspect diferit comparativ cu vasele patului microcirculator din cervixul normal. În ariile peritumorale puteau fi întâlnite și vase sangvine mari, morfologic similare cu vasele limfatice. Mult mai frecvent însă erau vizualizate vase sangvine cu lumen mic, uneori nedefinit sub formă de cordoane de celule endoteliale sau/și celule endoteliale solitare CD34 pozitive. Remarcăm că vasele sangvine mici CD34 pozitive frecvent erau ramificate cu aspect de „înmugurire” (fig. 4.).

În ariile intratumorale densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive era mult mai mică, comparativ cu densitatea vaselor peritumorale. Lumenul acestor vase era mic, se întâlneau vase sangvine neperfuzabile și celule endoteliale solitare CD34 pozitive. În 14 cazuri de carcinoame scuamocelulare invazive am observat prezența embolurilor tumorale în vasele sangvine peri- și intratumorale CD34 pozitive.

În rezultatul acestui studiu am stabilit că, în cazurile cu carcinoame scuamocelulare microinvasive, în stroma subepitelială dispar fibroците CD34 pozitive. Lipsa sau numărul redus de fibroците CD34 pozitive este caracteristică și pentru stroma tumorală în cazurile cu carcinoame scuamocelulare invazive de cervix uterin.

Datele despre densitatea mastocitelor, cât și despre densitatea microvasculară a vaselor sangvine CD34 pozitive în cadrul progresiei neoplaziei de col uterin, sunt oglindite în tabelele 1-3.

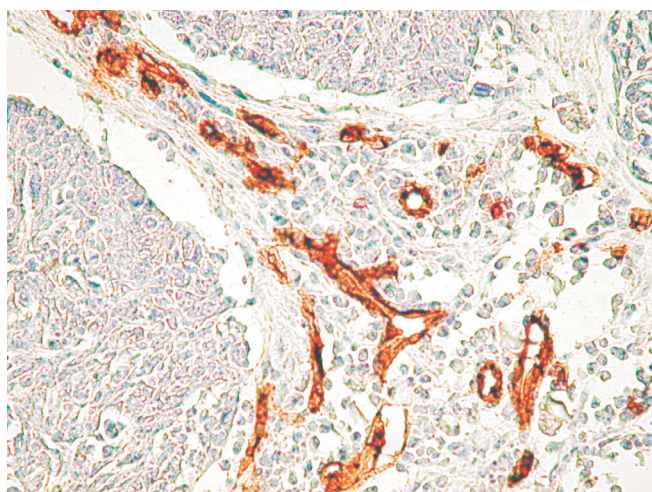


Fig. 4. Vase sangvine CD34 pozitive cu lumen îngust în stroma peritumorală în carcinom scuamocelular invaziv de cervix uterin. Cordoane de celule endoteliale neperfuzabile și celulele endoteliale solitare CD34 pozitive în aria peritumorală, prezența fenomenului de „înmugurire” a vaselor sangvine, $\times 200$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/Fast Red.

Tabelul 1

Densitatea microvasculară a vaselor sangvine CD34+ din stroma conjunctivă/tumorală în cadrul progresiei neoplaziei de col uterin

	Cazuri control (normă)	CIN1	CIN2	CIN3	Carcinom micro-invaziv	Carcinom invaziv
Mastocite	39,1 ± 1,5 n = 5	39,4 ± 2,8 n = 17	43,9 ± 3,6 n = 11	49,3 ± 4,3 n = 7	60,5 ± 10,0 n = 10	47,9 ± 4,0 n = 49
Vase CD31+	11,4 ± 2,4 n = 5	12,3 ± 1,2 n = 17	17,8 ± 2,4 n = 11	23,4 ± 4,8 n = 7	28,4 ± 4,0 n = 10	37,9 ± 3,4 n = 49

Tabelul 2

Compararea densității microvasculare a vaselor sangvine CD34+ în cazurile control, CIN1-3, carcinom microinvaziv și carcinom invaziv scuamocelular al colului uterin

Diagnosticul histologic	t	p
Control, CIN1	0,98	1*
Control, CIN2	5,56	<0.001
Control, CIN3	5,90	<0.001
Control, carcinom microinvaziv	10,94	<0.001
Control, carcinom invaziv	26,10	<0.001
CIN1, CIN2	7,03	<0.001
CIN1, CIN3	5,99	<0.001
CIN1, carcinom microinvaziv	12,33	<0.001
CIN1, carcinom invaziv	45,21	<0.001
CIN2, CIN3	2,85	<0.05
CIN2, carcinom microinvaziv	7,24	<0.001
CIN2, carcinom invaziv	22,98	<0.001
CIN3, carcinom microinvaziv	2,25	<0.05
CIN3, carcinom invaziv	7,67	<0.001
Carcinom microinvaziv, carcinom invaziv	9,51	<0.001

* Între grupurile comparate nu au fost stabilite deosebiri statistice veridice.

Datele obținute în studiul prezent atestă că, pe măsura sporirii severității neoplaziei de cervix uterin, crește ponderea vaselor sangvine CD34 pozitive (tab. 1, 2). Mai mult, această creștere are un caracter liniar. Densitatea mastocitelor în neoplazia de cervix uterin creștea până la stadiul de carcinom microinvaziv. În cazurile cu carcinoame invazive scuamocelulare densitatea mastocitelor scădea, atingând valori similare cu cele din CIN3 (tab. 1, 3).

Densitatea mastocitelor s-a corelat direct cu densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive, în cazurile cu CIN3 ($p = 0,016$), și indirect ($p = 0,032$), în cazurile cu carcinoame scuamocelulare invazive.

Discuții

Cancerul nu constă doar din celulele canceroase, dar și din infrastructura stromală. Componenta stromală a tumorii nu este un sistem inert simplu, destinat nutriției stromale, dar

Tabelul 3

Compararea densității mastocitelor triptază pozitive cu cazurile control, CIN1-3, carcinom microinvaziv și carcinom invaziv scuamocelular al colului uterin

Diagnosticul histologic	t	p
Control, CIN1	0,12	1*
Control, CIN2	2,18	<0.05
Control, CIN3	4,10	<0.01
Control, carcinom microinvaziv	5,81	<0.001
Control, carcinom invaziv	4,41	<0.001
CIN1, CIN2	3,58	<0.01
CIN1, CIN3	5,72	<0.001
CIN1, carcinom microinvaziv	6,55	<0.001
CIN1, carcinom invaziv	9,67	<0.001
CIN2, CIN3	2,81	<0.05
CIN2, carcinom microinvaziv	4,98	<0.001
CIN2, carcinom invaziv	3,29	<0.01
CIN3, carcinom microinvaziv	3,18	<0.01
CIN3, carcinom invaziv	0,85	1*
Carcinom microinvaziv, carcinom invaziv	3,94	<0.001

* Între grupurile comparate nu au fost stabilite deosebiri statistice veridice.

și un element regulatoriu activ [6]. Altfel spus, fără stromă nu există cancer. În procesul evoluției tumorale are loc perturbarea interacțiunii populația neoplazică și anturajul ei – stroma, compusă din celulele țesutului conjunctiv, celule inflamatorii, vase sangvine și matrice intercelulară. Într-o astfel de manieră, celulele canceroase creează un cerc vicios, unde sunt antrenate și celulele stromale.

Inhibiția apoptozei, pierderea controlului asupra ciclului celular, stimularea și proliferarea celulelor infectate cu papilomavirusuri (HPV) – sunt evenimente esențiale în proliferarea carcinomului invaziv de col uterin [7]. După unele date, mastocitele și neutrofilele potențiază acțiunea oncogenilor codate de HPV16 [8], prin sinteza metaloproteinazei-9 (MMP-9), factor esențial în progresia tumorii. În afară de metaloproteinaze, în literatura de specialitate, sunt descriși și alți mediatori mastocitari care pot favoriza proliferarea tumorală, inclusiv prin stimularea angiogenezei [8]. Printre ei pot fi menționați, în special, triptaza și chimaza mastocitară care, cu certitudine, sunt implicați în evenimentele timpurii ale progresiei neoplazice, adică în activarea fibroblastelor, remodelarea matricei extracelulare, activarea angiogenezei [8]. Pe de altă parte, în literatură sunt date cu privire la implicarea heparinei și a histaminei mastocitare în inhibiția proliferării celulare, mai ales este discutat rolul heparinei în inhibiția creșterii tumorii primare, invaziei tumorale, metastazării și angiogenezei [9]. Mai mult, există încercări de a corela numărul mare de mastocite cu prognosticul favorabil al tumorii glandei mamare, cu diferențierea ei tumorală și expresia receptorilor hormonală [10].

Datele noastre atesta că densitatea mastocitelor crește pe măsura progresiei neoplaziei de col uterin, cu o scădere în

carcinomul invaziv de col uterin la nivelul neoplaziei CIN3. În carcinomul microinvaziv de col uterin densitatea mastocitelor este cea mai mare, ele fiind concentrate în jurul celulelor carcinoatoase.

Pe de altă parte, densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive înregistrează o creștere liniară pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin, atingând valori maxime în carcinomul scuamocelular invaziv de col uterin. Mai mult, în această neoplazie vasele CD34 pozitive sunt de o morfologie variabilă, fiind frecvente cordoanele de celule endoteliale neperfuzabile și de celulele endoteliale solitare CD34 pozitive, prezența fenomenului de „înmușurire” a vaselor sangvine.

Semnificația acestor aspecte este deocamdată incertă și necesită studii ulterioare aprofundate. Reieșind din cele expuse, devine clar că utilizarea densității populației mastocitare drept criteriu de prognostic în evoluția carcinomului de col uterin este prematură.

Concluzii

1. Densitatea mastocitelor crește în neoplaziile severe de col uterin, atingând valori maxime în carcinomul scuamos microinvaziv.

2. În carcinoamele scuamoase microinvazive și invazive mastocitele sunt mult mai numeroase în frontul de invazie a tumorii, fiind dispuse în grupuri mici sau izolat în jurul celulelor tumorale și/sau al vaselor sangvine.

3. Densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive crește pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin.

4. Densitatea mastocitelor s-a corelat direct cu densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive, în cazurile cu CIN3, și indirect, în cazurile cu carcinoame scuamocelulare invazive.

Bibliografie

1. Galli S. J. Mast cells and basophils. *Current opinion in hematology*. 2000; 7: 32-39.
2. Overveld F. J. Van. Some aspects of mast cell subtypes from human lung tissue. A comparison between normal individuals and patients with chronic obstructive lung disease. *Rijkuniversiteit Utrecht*, 1988.
3. Naik R., Pai M. R., Poornima Baliga B., Nayak K. S., Shankarnarayana., Dighe P. Mast cell profile in uterine cervix. *Indian. J. Pathol. Microbiol.*, 2004; Apr, 47(2): 178-80.
4. Detoraki A., Staiano R. I., Granata F. et al. Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2009; May, 123(5): 1142-9, 1149.e1-5, Epub. 2009; Mar 10.
5. Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1995; 36(2): 169-80.
6. Bosman F. T., De Brune A., Flohil C. et al. Epithelial/stromal interactions in colon cancer. *Int. J. Dev. Biol.*, 1993; 37: 203-11.
7. Tjalma W. A. A., Van Wayes T. R., Van de Eeden L. E. M., Bogers J. J. P. M. Role of humanpapillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2005; 19: 469-83.
8. Coussens L. M., Raymond W. W., Bergers G. et al. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes. Dev.*, 1999; 13: 1382-97.
9. Niers T. M., Klerk C. P., Dinisio M. et al. Mechanism of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2006; 60: 1-88.
10. Dabiri Sh., Huntsmann D., Makretsov N. et al. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Modern Pathol.*, 2004; 17: 690-95.

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

Recepționat 23.11.2009

Particularitățile imunologice locale la femeile cu infertilitate tuboperitoneală

E. Camiș, N. Sorici, V. Moșin

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Chișinău

Features of Local Immunity in Women with Tubo-Peritoneal Sterility

A study of women with tubo-peritoneal sterility demonstrated that local immunity (peritoneal liquid) negatively affects the spermatozoid's mobility and its consequent ability to fertilize the egg. Peritoneal liquid was studied in 110 women with tubo-peritoneal sterility and in 120 fertile women, and in infertile women was shown to create an unfavourable microhabitat characterized by T-cellular-immunodeficiency system, and B-lymphocytosis.

Key words: tubo-peritoneal sterility, local immunity.

Особенности локального иммунитета у женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием

Цель данного исследования состояла в изучении особенностей локального (перитонеальной жидкости) иммунитета у женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием. На основании исследований перитонеальной жидкости у 110 женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием и у 120 женщин с сохранённой фертильностью, было установлено, что у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, в отличие от пациенток с нормальной репродуктивной функцией, выявляются существенные нарушения локального (перитонеальной жидкости) иммунитета: Т-клеточный иммунодефицит, нарушение физиологического иммунорегуляторного баланса, В-лимфоцитоз.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, локальный иммунитет.

Actualitatea temei

Modificările care apar la nivelul sistemului imun local în infertilitatea tuboperitoneală constituie un proces cu mecanisme controversate și deocamdată insuficient demonstrate. Studiile efectuate recent au demonstrat că disfuncțiile imune locale favorizează progresia procesului infecțios, cu dezvoltarea modificărilor ireversibile în organele reproductive feminine. Au apărut publicații ce atestă că funcția reproductivă a femeii poate fi alterată de schimbările proprietăților imunologice ale lichidului peritoneal. Astfel, se presupune că un factor important care determină sterilitatea, la femeile cu endometrioza, este creșterea activității macrofagelor peritoneale care inhibă migrația spermatozoizilor și diminuează proprietăților lor de fecundare a oocitelor [1, 4, 6].

În prezent însă rămâne nedeterminat aportul dereglărilor funcționale ale lichidului peritoneal în caz de inflamație pelvină. Aspectele imunologice ale lichidului peritoneal în caz de infertilitate tuboperitoneală de origine inflamatorie, de asemenea, nu sunt elucidate.

Supoziția de bază a cercetărilor efectuate de noi a fost că, în caz de boală inflamatorie pelvină, pe lângă afectarea permeabilității trompelor uterine și formarea procesului adheziv, poate duce și la dereglări imunologice locale, fapt ce împiedică procesul de fecundare a gameților și diminuează șansele de procreare a femeii.

Reieșind din aceste considerente, **scopul prezentului studiu** este determinarea dereglărilor imunologice ale lichidului peritoneal la femeile ce suferă de infertilitate tuboperitoneală.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus au fost supuse unui studiu 230 de persoane care au fost împărțite în două loturi:

lotul I (de bază) – alcătuit din 110 femei, cu sterilitate tuboperitoneală stabilită prin efectuarea laparoscopiei: proces aderențial în bazinul mic, gradul I-II, trompe uterine impermeabile în regiunea ampulară și modificări ale trompelor uterine de tip hidrosalpinx), și lotul II (de control) – 120 de femei, care au fost supuse laparoscopiei pentru sterilizare chirurgicală voluntară.

Divizarea în loturi clinice s-a efectuat luând în considerare rezultatul testului de inhibiție a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal: lotul I a – 35 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție minimă (până la 30%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal; lotul Ib – 43 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție moderată (31-70%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal; lotul Ic – 32 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție severă (71-100%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

La toate pacientele din loturile I și II a fost extras, pe cale laparoscopică, lichidul peritoneal acumulat în perioada ovulatorie, în spațiul Douglas, care a fost împărțit în două eprubete a câte 4,0 și 2,0 ml, fără anticoagulant și, respectiv, cu anticoagulant (heparină Richter, 20 UI/ml lichid peritoneal).

Statutul imunologic local a fost apreciat prin numărul de leucocite, limfocite (T-limfocite, cu anticorpi monoclonali la CD3; B-limfocite, cu anticorpi monoclonali la CD19; limfocite T-helperi, cu anticorpi monoclonali la CD4; limfocite T-supresoare, cu anticorpi monoclonali la CD8), LTI – raportul dintre numărul total de leucocite și cel al limfocitelor T-totale, și indicele de imunoreglare – Th/Ts.

Toate datele anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale au fost supuse unei analize minuțioase. În prelucrarea statistică a materialului s-au calculat valori medii, eroarea deviației standard, criteriul statistic Student („t”), gradul de

veridicitate. Deosebiriile dintre mărimile comparate se considerau statistic veridice în cazul valorilor $p < 0,05$.

Rezultate

Originea și compoziția lichidului peritoneal au fost studiate în anii '80 ai secolului XX. Lichidul peritoneal reprezintă un micromediu specific care este alcătuit în mare măsură din lichidul folicular, exsudatul ovarian, secrețiile peritoneului, trompelor uterine și ale cavității uterine [5, 7].

Pentru a exclude procesul inflamator cronic în acutizare, am studiat numărul de leucocite în lichidul peritoneal la femeile incluse în studiu. Rezultatele obținute au demonstrat că numărul de leucocite în lichidul peritoneal, la pacientele din loturile Ia ($6,65 \pm 0,22 \times 10^9/l$), Ib ($6,04 \pm 1,15 \times 10^9/l$), Ic ($6,44 \pm 0,09 \times 10^9/l$) și de control ($6,58 \pm 0,14 \times 10^9/l$) nu s-a deosebit semnificativ ($p > 0,05$).

La pacientele din lotul Ia, cantitatea de limfocite ($30,37 \pm 1,02\%$ și $1,89 \pm 0,009 \times 10^9/l$) de T-celule ($49,77 \pm 0,83\%$ și $1,48 \pm 0,02 \times 10^9/l$) a fost veridic mai scăzută, decât nivelul de limfocite ($34,42 \pm 0,98\%$ și $2,00 \pm 0,06 \times 10^9/l$; $p < 0,05$) și al T-limfocitelor ($56,66 \pm 0,87\%$ și $1,68 \pm 0,03 \times 10^9/l$; $p < 0,05$) la femeile din lotul de control.

Subpopulațiile de T-helperi ($34,76 \pm 0,37\%$ și $0,55 \pm 0,05 \times 10^9/l$) și de T-supresoare ($12,97 \pm 0,9\%$ și $0,25 \pm 0,04 \times 10^9/l$), în acest lot de femei, s-au dovedit a fi mai scăzute, comparativ cu cele ale femeilor cu funcția reproductivă neafectată (T-helperi $44,36 \pm 0,67\%$ și $0,71 \pm 0,02 \times 10^9/l$ ($p < 0,01$), T-supresoare $14,21 \pm 0,19\%$ și $0,37 \pm 0,005 \times 10^9/l$ ($p < 0,05$)).

Concentrația de B-limfocite ($18,96 \pm 0,37\%$ și $0,38 \pm 0,02 \times 10^9/l$) la femeile din lotul Ia a fost similară cu cea atestată la pacientele cu funcția reproductivă neafectată ($18,91 \pm 0,36\%$ și $0,34 \pm 0,01 \times 10^9/l$) ($p > 0,05$) (fig. 1). Indicele de imunoreglare a constituit în lotul Ia $2,68 \pm 0,01$, fiind veridic mai sporit, comparativ cu femeile din lotul II ($2,46 \pm 0,08$) ($p < 0,05$).

La pacientele din lotul Ib, indicele de imunoreglare ($3,02 \pm 0,13$) a fost, de asemenea, veridic mai înalt decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($2,46 \pm 0,08$) ($p < 0,05$). La aceste paciente s-a depistat o insuficiență limfocitară ($29,66 \pm 1,02\%$ și $1,7 \pm 0,09 \times 10^9/l$) și T-limfocitară ($46,56 \pm$

$0,99\%$ și $1,27 \pm 0,04 \times 10^9/l$), confirmată prin indexul T-celular mai sporit ($4,75 \pm 0,19$), în comparație cu femeile din lotul II (limfocite – $34,42 \pm 0,98\%$ și $2,00 \pm 0,06 \times 10^9/l$, $p < 0,05$; T-limfocite – $56,66 \pm 0,87\%$ și $1,68 \pm 0,03 \times 10^9/l$, $p < 0,05$ și indexul T-celular – $3,14 \pm 0,15$, $p < 0,01$).

Pe acest fundal al insuficienței limfocitare, s-a constatat o scădere veridică a nivelurilor de T-helperi – ($36,62 \pm 0,92\%$ și $0,65 \pm 0,07 \times 10^9/l$) și de T-supresoare ($12,12 \pm 0,6\%$ și $0,22 \pm 0,04 \times 10^9/l$), comparativ cu cele atestate la pacientele cu funcția reproductivă neafectată (T-helperi – $44,36 \pm 0,67\%$ și $0,71 \pm 0,02 \times 10^9/l$, $p < 0,05$); T-supresoare – $14,21 \pm 0,19\%$ și $0,37 \pm 0,005 \times 10^9/l$, $p < 0,05$). La pacientele din lotul Ib s-a observat un nivel mai sporit al B-limfocitelor ($23,22 \pm 0,43\%$ și $0,58 \pm 0,01 \times 10^9/l$), în comparație cu cel al femeilor, ale căror funcție reproductivă este neafectată ($18,91 \pm 0,36\%$ și $0,38 \pm 0,01 \times 10^9/l$, $p < 0,05$) (fig. 2).

La pacientele din lotul Ic, indicele de imunoreglare ($3,6 \pm 0,15$) s-a dovedit a fi mai înalt, comparativ cu cel al femeilor din lotul II ($2,46 \pm 0,08$) ($p < 0,01$). Nivelurile de T-helperi ($38,92 \pm 0,46\%$ și $0,66 \pm 0,04 \times 10^9/l$) și de T-supresoare ($10,79 \pm 0,5\%$ și $0,21 \pm 0,05 \times 10^9/l$) au fost veridic mai scăzute decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată

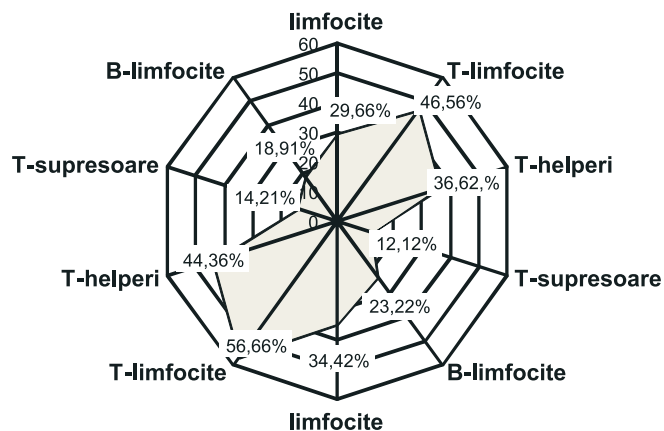


Fig. 2. Indicii imunologici ai imunității celulare și ai B-limfocitelor în lichidul peritoneal la pacientele din loturile Ib și II.

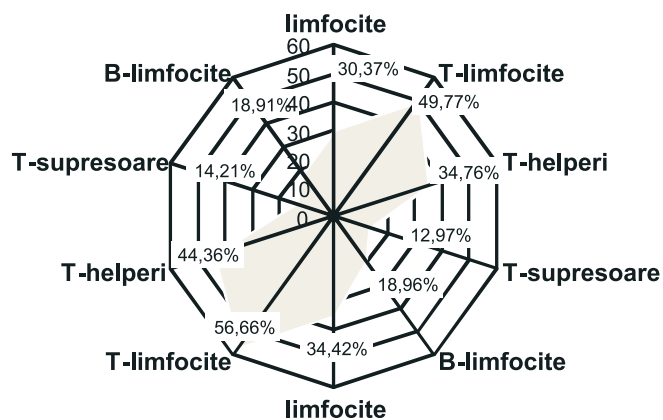


Fig.1. Indicii imunologici ai imunității celulare și ai B-limfocitelor în lichidul peritoneal la pacientele din loturile Ia și II.

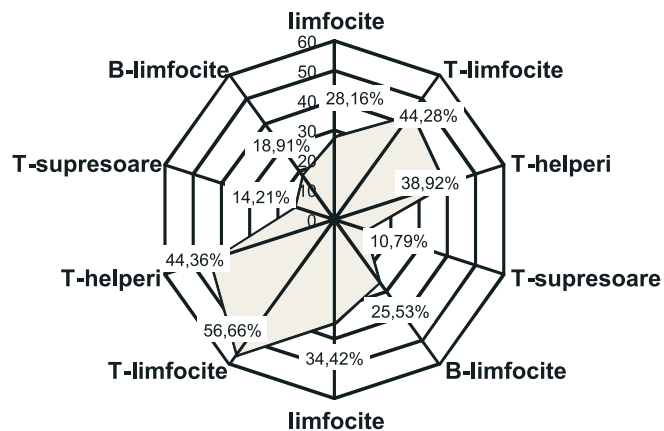


Fig. 3. Indicii imunologici ai imunității celulare și ai B-limfocitelor în lichidul peritoneal la pacientele din loturile Ic și II.

(T-helperi – $44,36 \pm 0,67\%$ și $0,71 \pm 0,02 \times 10^9/l$, $p < 0,05$ și T-supresoare – $14,21 \pm 0,19\%$ și $0,37 \pm 0,005 \times 10^9/l$, $p < 0,01$). Numărul de B-limfocite, la pacientele din lotul Ic, a fost mai sporit ($25,53 \pm 0,42\%$ și $1,3 \pm 0,01 \times 10^9/l$), în comparație cu femeile din lotul II ($18,91 \pm 0,36\%$ și $0,39 \times 0,01 \times 10^9/l$, $p < 0,01$).

La pacientele din lotul Ic, precum și la pacientele din loturile Ia și Ib, s-a constatat o insuficiență limfocitară ($28,16 \pm 1,03\%$ și $1,3 \pm 0,002 \times 10^9/l$, $p < 0,05$) și T-limfocitară ($44,28 \pm 1,25\%$ și $1,2 \pm 0,04 \times 10^9/l$) ($p < 0,01$), comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată (limfocite – $34,42 \pm 0,98\%$ și $2,00 \pm 0,06 \times 10^9/l$; T-limfocite – $56,66 \pm 0,87\%$ și $1,68 \pm 0,03 \times 10^9/l$) (fig. 3), care se confirmă prin indicele leuco-T-celular mai sporit ($5,37 \pm 0,21$) comparativ cu femeile din lotul cu funcția reproductivă neafectată ($3,14 \pm 0,15$, $p < 0,05$) (fig. 3).

Discuții

Efectuând analiza imunității celulare și celei umorale, s-a evidențiat un dezechilibru și o stare de dependență celulară în lichidul peritoneal la pacientele cu sterilitate tuboperitoneală, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată. Fapt confirmat și de datele literaturii de specialitate [8, 9].

Conform unor autori [9], fiziologic, în perioada ovulației are loc o sporire nesemnificativă a nivelului de B-celulele și de T-helperi și o creștere veridică a numărului de T-supresoare, confirmat și de rezultatele studiului nostru. Acești autori [9] au afirmat că, la femeile cu sterilitate tuboperitoneală în lichidul peritoneal, are loc scăderea neînsemnată a T-celulele. Pe când, conform rezultatelor noastre, această scădere a fost semnificativă la femeile cu infertilitate tuboperitoneală din lotul Ic, comparativ cu pacientele din lotul de control ($p < 0,01$), și nesemnificativă față de femeile din loturile Ia și Ib ($p > 0,05$). În rezultatul cercetărilor efectuate de noi s-a constatat că, la pacientele cu sterilitate tuboperitoneală nivelul de T-helperi și de T-supresoare din lotul cu inhibiția de migrație a spermatozoizilor de grad sever în lichidul peritoneal a fost veridic mai scăzut decât cel al femeilor cu funcția reproductivă neafectată (T-helperi ($p < 0,05$) și T-supresoare ($p < 0,01$)), dar față de femeile din loturile cu inhibiția de migrație a spermatozoizilor, grad mediu și grad minim, această diferență nu a fost statistic concludentă. La pacientele cu sterilitate tuboperitoneală în lichidul peritoneal s-a înregistrat și o creștere autentică a indicelui de imunoreglare, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,05$), fapt confirmat și de datele Sadykova M. III. și colab. (2002).

Rezultatele studiului nostru corelează cu datele literaturii [6, 9]: gradul de micșorare a activității funcționale a T-celulelor în lichidul peritoneal este direct proporțional cu durata procesului inflamator și a infertilității.

Conform autorilor [9], conținutul de B-celulele nu s-a deosebit la pacientele cu funcția reproductivă neafectată față de femeile cu sterilitate tuboperitoneală. În rezultatul studiului

efectuat de noi, s-a constatat că nivelul de B-limfocite la pacientele din lotul Ic a fost semnificativ mai sporit, comparativ cu femeile din loturile cu funcția reproductivă neafectată ($< 0,01$) și cu inhibiția de migrație a spermatozoizilor de grad minim ($p < 0,05$), și nesemnificativ mai mare versus pacientele cu inhibiția migrației spermatozoizilor de grad mediu ($p > 0,05$).

Este evident că evoluția procesului inflamator cronic, la pacientele cu infertilitate tuboperitoneală, este însoțită de o imunodeficiență secundară care micșorează rezistența organismului la infecții [6, 8, 9]. Astfel, evoluția și rezolvarea procesului inflamator este determinată de starea imună locală.

Concluzii

1. Lichidul peritoneal la femeile cu sterilitate tuboperitoneală suportă modificări imunologice locale exprimate prin: insuficiență limfocitară și T-limfocitară; scădere semnificativă a nivelurilor T-helperi și T-supresoare; sporire autentică a B-limfocitelor, în comparație cu femeile din lotul de control.

2. Cele mai pronunțate dereglări imunologice ale lichidului peritoneal au fost atestate la femeile cu grad sever de inhibiție a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

Bibliografie

1. Bruse C., Bergqvist A., Carlstrom K. et al. Fibrinolytic factors in endometriotic tissue, endometrium, peritoneal fluid and plasma from women with endometriosis and in endometrium and peritoneal fluid from healthy women. *Fertil. Steril.*, 2008; V 70, 821-826.
2. Corchado Gomez A., Hinojosa Cruz J. C. The peritoneal environment physiopathogenesis of endometriosis. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 2007; v. 65, 123-125.
3. Diah El-Mowafi., Umnia El-Hendy., Roshdan Arafa., Wafaa El-Mosalamy., Emad Basony., El-Sayed Abdel Ghany. Peritoneal fluid mediated embryotoxicity in unexplained infertility. *Fertil. Steril.*, 2007; v. 39, n. 5, 21.
4. Geva E., Amit A., Lerner-Geva L. et al. Autoimmunity and reproduction. *Fertil. Steril.*, 2007; v. 67, n. 4, 599-609.
5. Алиханова З. М. Биологические свойства перитонеальной жидкости в норме и патологии репродуктивной системы. *Акуш. и гинек.*, 1991; №. 6, 3-6.
6. Посисеева Л. В., Герасимов А. М. Роль перитонеальной жидкости в фертильности женщин. *Сб. науч. тр. „Новые технологии охраны здоровья семьи”*. Иваново, 2007; 108-114.
7. Посисеева Л. В., Герасимов А. М., Шор А. Л. Иммунный статус перитонеальной жидкости у женщин с наружным эндометриозом, страдающих бесплодием. *Акуш. и гинек.*, 2006; №. 6, 27-30.
8. Медведев Б. И., Астахова Т. В., Теплова С. Н. и др. Особенности иммунологического гомеостаза у женщин с бесплодием трубно-перитонеального и смешанного генеза. *Акуш. и гинек.*, 2004; №. 2, 28-31.
9. Садыкова М. Ш., Аюпова Ф. М., Калегин А. В., Ким О. Б. Клинико-иммунологические аспекты трубно-перитонеального бесплодия у женщин. *Вестник врача общей практики*, 2002; №. 1, 5-9.

Natalia Sorici, dr., cercetător științific

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală Chișinău, MD-2062, str. Burebista, 82

Tel.: 567931

E-mail: nsorici@yahoo.com

Recepționat 23.11.2009

Efectele precondiționării hipoxice a reactivității vasculare *in vitro*

I. Moraru

Laboratorul de Cardiomiopatii și Miocardite, Institutul de Cardiologie, Chișinău

The Effects of Hypoxic Precondition on Vascular Reactivity *in vitro*

The hypoxic precondition was created in rats in order to study its effects on the vascular constriction and relaxation of the isolated aortic rings. The hypoxic precondition led to a significant decrease of the constrictor plateau induced by phenylephrine, norepinephrine, angiotensin II and endothelin-1 in a concentration range of 10^{-8} - 10^{-5} M with an average of 12-33%. This effect results in a stronger blunting (from 15 up to 25%) of the Phe-induced aorta constriction when rings were stimulated by carbachol (10^{-7} - 10^{-5} M). Thus, the hypoxic precondition the endothelium-dependent aortic relaxation, perhaps due to stimulation produced by the synthesis of nitric oxide, a phenomenon closely linked to the diminished plateau of vascular reactivity created by the constricting agents.

Key words: hypoxic precondition, vascular reactivity *in vitro*.

Эффекты гипоксического preconditionирования сосудистой реактивности *in vitro*

Гипоксическое preconditionирование было моделировано на крысах с целью изучения его действия на сосудистую реактивность изолированных колец аорты в условиях воздействия сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов. Гипоксическое preconditionирование вызвало достоверное снижение в среднем на 12-33% констрикторного плато фенилэфрина, норадреналина, ангиотензина II и эндотелина-1, использованных в диапазоне концентраций 10^{-8} - 10^{-5} M. Данный эффект ассоциировался с более выраженным уменьшением (от 15 до 25%) сокращения колец аорты при стимуляции карбахолом (10^{-7} - 10^{-5} M). Таким образом, гипоксическое preconditionирование потенцирует эндотелий и зависимое расслабление аорты. Возможно, благодаря стимуляции синтеза окиси азота, феномен тесно связан с уменьшением констрикторного плато, индуцированного сосудосуживающими агентами.

Ключевые слова: гипоксическое preconditionирование, реактивность сосудов *in vitro*.

Introducere

Impactul hipoxic s-a impus asociativ evoluției filogenetice a organismului uman, fiind, totodată, un factor de optimizare și de modulare a sistemelor de stres, remanierea metabolică și funcționale ale cărora au definit vestigiile genotipice și fenotipice de durată [1, 2].

Hipoxia durabilă și de intensitate severă din cadrul unor maladii somatice avansate se consemnează drept un factor de disfuncție organică și de lezare celulară și poate, în anumite circumstanțe, provoca exacerbarea dinamicii clinice.

În același timp, hipoxia moderată, repetitivă condiționează modificări adaptogene complexe, care se opun acțiunii nocive a diferiților factori intrinseci și extrinseci, ce se încadrează în sindromul clasic de adaptare generală, expus de către H. Selye (1970). La această conotație se aliază și morbiditatea redusă, inclusiv prin afecțiunile cardiovasculare, la populații montane, în special la cei care locuiesc la altitudini de sub 3000 m.

Actualmente sunt descifrate unele mecanisme subtile implicate în formarea sindromului adaptogen (stimularea angiogenezei și a regenerării celulare, optimizarea metabolismului energetic și a influențelor vegetative, modularea imună și a expresiei citokinelor și a factorilor de creștere, potențarea sistemului antioxidant etc.), care stau la baza conceptului de implementare a precondiționării hipoxice în profilaxia și în tratamentul diferitelor patologii [4, 5, 6].

În cadrul celor mai reprezentative manifestări celulare ale precondiționării hipoxice (PH), poate fi consemnată acțiunea ei protectoare asupra viabilității endotelului vascular, cât și efectul de stimulare a procesului natural de reendote-

lizare. Ultimul se datorează cu precădere capacității hipoxiei moderate și repetate de a crește expresia factorului endotelial vascular de creștere (VEGF), care amplifică sechestrarea celulelor endoteliale progenitoare derivate din măduva oaselor, fiind astfel importantă și activarea expresiei enzimei endoteliale constitutive de sinteză a monoxidului de azot (NOsec) [7-10]. În circumstanțele de rezervare a stocului de NO se prezumă integral și efectele de modulare și de contracarare a promotorilor vasoconstricției, proliferației și a hipertrofiei structurilor vasculare și cardiace ale catecolaminelor, endotelinei-1 și angiotensinei II.

Scopul lucrării

Evaluarea efectelor precondiționării hipoxice asupra reactivității vasculare *in vitro*.

Material și metode

Pentru realizarea protocoalelor experimentale au fost folosiți 25 de șobolani albi proveniți de la crescătoria Laboratorului Central de Cercetări Științifice, USMF „Nicolae Testemițanu”. Animalele au avut condiții standarde de întreținere: t° mediului constantă (21-22 °C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric – lumină (12:12 ore), plasate solitar în cușcă.

Lotul martor a fost constituit din 10 șobolani albi, cărora nu li s-au aplicat ședințe de hipoxie normobarică.

Lotul de studiu s-a constituit din 15 șobolani expuși la 10 ședințe consecutive, a câte 30 min durată, de hipoxie normobarică, în cameră specială de sticlă. Concentrația de oxigen a fost monitorizată prin sistemul PO₂ Monitoring System PE (Germania). Panta de declin O₂ – de la 19 până la 10%.

Studiul s-a efectuat în baia de perfuzie a organului izolat. Acțiunea diferitor agenți vasotropi a fost evaluată folosind ca model experimental inelul izolat din aortă.

Animalele au fost decapitate și exangvinate. După deschiderea cutiei toracice, aorta a fost prelevată și plasată în baia de preparare a țesutului, care conținea mediul Krebs-Henseleit, ce avea compoziția în mM: NaCl – 118; KCl – 4,8; CaCl₂ – 2,5; KH₂PO₄ – 1,2; MgSO₄ – 1,6; NaHCO₃ – 25,0; glucoza – 5,5; pH 7.4

Minuțios a fost înlăturat țesutul conjunctiv adiacent adventiceii, apoi vasul a fost separat în inele cu lățimea 2-3 mm. Preparatele astfel obținute, au fost montate în baia de organ izolat (10 ml volum) (TSE Data Acquisition Software Package, Germania), în condiții de temperatură constantă (37°C) și barbotată cu carbogen (95% O₂ + 5% CO₂). Pretensionarea inelelor de aortă a fost efectuată la 2 g.

Preparatele au fost ținute la echilibrare timp de 90-120 min, în funcție de gradul relaxării inelelor după pretensionarea repetată. Mediul de perfuzie din băițe a fost înlocuit peste fiecare 15 min. Depolarizarea inelelor aortice pentru estimarea platoului constrictor maxim s-a efectuat cu soluția de KCl (50 mM). Cu acesta s-au comparat (în %) niveluri constrictoare induse prin administrarea în perfuzat a Phe, NE, ET-1 (Sigma) și a Ang II în diapazonul de concentrații 10⁻⁸ – 10⁻⁵ M. Răspunsul contractil a fost recepționat cu traductoare izometrice (modelul 837004, TSE), utilizând programul computerizat BMON.

Relaxarea endotelii dependentă a inelelor de aortă s-a atestat prin administrarea în platoul constrictor indus prin Phe (10⁻⁵ M) a carbacolului (Sigma) în diapazonul de concentrații 10⁻⁷ – 10⁻⁵ M.

Rezultate și discuții

Reactivitatea vasculară definește capacitatea funcțională a vasului de a răspunde prin constricție sau dilatare la acțiunea agenților neurohumorali, care în condiții naturale provoacă aceste efecte. Coraportul efectelor constrictoare și dilatatoare la acțiunea constitutivă a factorilor vasotropi determină în fond tonusul bazal vascular și, respectiv, valorile de moment ale tensiunii arteriale sistemice sau în limitele unui organ.

Catecolaminele, ET-1 și Ang II reprezintă cei mai potenți factori vasoconstrictori, acțiunea lor de supremație fiind individualizată pe artere, în special dotate cu un strat muscular bine dezvoltat, deci artere de calibru mic sau rezistive.

Efectul de vasorelaxare este propriu unui șir mare de factori și de substanțe biologice active, care acționează preponderent mediat prin endoteliu, stimulând eliberarea de NO, EDHF, prostacilină etc., cum ar fi acetilcolina, bradikinina, adenzina ș.a. Stimularea parasimpatică a vasului este factorul vasorelaxant constitutiv important, întrucât modulează activitatea stresului hemodinamic prin eliberarea rapidă a NO și a altor factori derivați de endoteliu.

În cadrul studiului dat am estimat *in vitro* caracterul influenței precondiționării hipoxice asupra valorii platoului constrictor al inelelor de aortă de șobolan, indus prin Phe, NE, ET-1 și Ang II, pe de o parte, precum și asupra efectului

vasorelaxant inerent stimulării parasimpatice prin Cb, pe de altă parte.

Drept indici de referință au servit evidențele obținute pe inelele vasculare ale animalelor, care nu au fost expuse precondiționării hipoxice, dar care au urmat toate cele 10 ședințe, inhalând aer atmosferic neschimbat.

În contextul atestării răspunsului constrictor al moștelor aortice, de menționat că toate măsurările efectuate se vor raporta procentual la valoarea platoului constrictor al inelelor aortice indus prin depolarizare cu soluție de KCl, 50 mM și acceptat drept 100%. Contractia prin depolarizare consemnează capacitatea maximă a stratului muscular de a-și realiza funcția contractilă consecventă depolarizării totale a membranei la un influx superior al ionilor de calciu predilect prin canalele voltaj dependente.

Valorile relative (estimate din nivelul depolarizării) ale platoului constrictor al inelelor aortice, indus la diferite concentrații de Phe, sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Dinamica platoului constrictor la acțiunea diferitelor concentrații de Phe

Lot	% platoului de Phe din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	Phe, 10-8 M	Phe, 10-7 M	Phe, 10-6 M	Phe, 10-5 M
Referință N = 10	19 ± 1,2	42 ± 2,8	57 ± 3,2	89 ± 4,6
Precondiție hipoxică n = 15	14 ± 0,9 -26% p < 0,05	37 ± 2,1 -12% p > 0,05	51 ± 3,2 -11% p > 0,05	76 ± 4,1 -15% p < 0,05

Legendă: -% – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

În ambele loturi, valoarea platoului constrictor al Phe s-a majorat în medie de 5 ori, pe măsura creșterii concentrației adrenomimetice de la 10⁻⁸ M până la 10⁻⁵ M. La această conotație este concludent evidențiată reducerea răspunsului constrictor al inelelor de aortă la concentrația joasă de Phe (10⁻⁸ M) în lotul unde s-a aplicat precondiția hipoxică. Astfel, față de referință, decalajul a constituit 26% (p < 0,05). În diapazonul concentrațiilor Phe cuprinse între 10⁻⁷ și 10⁻⁶ M această diferență s-a redus până la 11-12% (p > 0,05), dar a crescut până la o discrepanță semnificativă de 15% la acțiunea Phe în concentrația superioară, de 10⁻⁵ M.

Datele obținute pot indica efectul inerent al precondiționării hipoxice de diminuare a contractiei aortice mediat prin receptorii alpha-1-adrenergici, apoi și micșorarea plauzibilă a sensibilității și/sau a densității acestora, dat fiind că în concentrația joasă a Phe (10⁻⁸ M), platoul constrictor în lotul PH este cu 26% sub nivelul constrictor de referință.

Acțiunea NE s-a manifestat printr-o contractie a inelelor de aortă mai moderată comparativ cu cea atestată de la aplicarea agonistului selectiv alpha-1-adrenergic (tab. 2).

Platoul constrictor maxim al NE, apreciat la concentrația de 10⁻⁵ M, a fost în lotul de referință cu cca 24% mai mic decât efectul constrictor maxim al Phe. Acest fenomen poate fi datorat faptului că NE este un agonist alpha-adrenergic

neselectiv, deci acționează și prin intermediul receptorilor alpha-2-adrenergici, cantonați pe endoteliu, stimularea căror provoacă eliberarea factorului endotelial vasorelaxant, NO. Raportul subtipurilor alpha-1/alpha-2 este în condiții fiziologice de circa 4:1.

Tabelul 2

**Dinamica platoului constrictor
la acțiunea diferitelor concentrații de NE**

Lot	% platoului de NE din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	NE, 10-8 M	NE, 10-7 M	NE, 10-6 M	NE, 10-5 M
Referință N = 10	10 ± 0,6	30 ± 2,5	49 ± 3,1	68 ± 4,0
Precondiție hipoxică n = 15	7 ± 0,3 -30% p < 0,01	23 ± 1,4 -23% p < 0,05	39 ± 2,2 -20% p < 0,05	51 ± 3,7 -25% p < 0,01

Legendă: % – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

Precondiționarea hipoxică a cauzat micșorarea semnificativă a platoului constrictor norepinefrinic versus dinamica de referință la toate concentrațiile aplicate ale adrenomimeticii.

Diferența maximă s-a constatat, ca și în cazul stimulării prin Phe, la concentrația joasă a NE, aceasta constituind în medie 30%. În diapazonul concentrațiilor 10^{-7} - 10^{-6} M diferența s-a redus până la 20-23%, dar a rămas semnificativă vs indicele de referință. La stimularea alpha-adrenergică prin concentrația maximă de NE, platoul constrictor al inelelor de aortă este în lotul PH decelat cu 25% mai mic ($p < 0,01$).

Datele ce evidențiază acțiunea preconționării hipoxice asupra reactivității NE a inelelor de aortă confirmă, în fond, ipoteza unei activități diminuate a receptorilor alpha-1-adrenergici, dar, totodată, sugerează și prezența unor revendicări funcționale benefice ale endoteliului mediate de PH. Altfel spus, preconționarea hipoxică amorsează anumite aranjamente adaptive realizate asupra endoteliului vascular, care la conotația datelor noastre pot fi concepute prin contracararea mai pronunțată a acțiunii vasoconstrictoare a NE comparativ cu cea a Phe. Drept urmare, gradul diferenței platoului constrictor indus prin NE vs cel de referință crește considerabil față de cel constatat în cazul acțiunii Phe: cu 30% la concentrația de 10^{-8} M și cu 67% la concentrația de 10^{-5} M.

Efectul constrictor al endotelinei 1 (ET-1) asupra inelelor de aortă în loturile comparate este redat în tabelul 3.

Merită de menționat că efectul constrictor propriu endotelinei-1 a fost în ambele loturi superior vasoconstricției adrenergice la oricare concentrație evaluată, fapt ce vine în concordanță cu opinia conceptuală ce titreză ET-1 drept unul dintre cei mai potenți factori vasoconstrictori naturali.

Preconționarea hipoxică a redus notabil platoul constrictor al ET-1, devierea semnificativă fiind depistată în diapazonul concentrațiilor de oligopeptid de la 10^{-7} M până la 10^{-5} M. La concentrația minimă a ET-1 (10^{-8} M) PH a condus la deprecierea platoului constrictor cu 14% ($p > 0,05$). Reculul de 18% și, respectiv, 22% față de lotul de referință este stabilit

la concentrația de 10^{-7} M și, respectiv, 10^{-6} M. În condițiile aplicării ET-1 în concentrația de 10^{-5} M deprecierea platoului constrictor constituie în medie 17%.

Tabelul 3

**Dinamica platoului constrictor
la acțiunea diferitelor concentrații de ET-1**

Lot	% platoului de ET-1 din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	ET, 10-8 M	ET, 10-7 M	ET, 10-6 M	ET, 10-5 M
Referință N = 10	44 ± 3,3	61 ± 4,5	79 ± 5,1	92 ± 6,3
Precondiție hipoxică n = 15	38 ± 2,1 -14% p > 0,05	50 ± 3,4 -18% p < 0,05	62 ± 3,9 -22% p < 0,05	77 ± 4,2 -17% p < 0,05

Legendă: % – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

Acțiunea vasotropă a ET-1 este mediată, după cum se știe, prin 2 subtipuri de receptori: ETA, localizați pe miocitul neted vascular, și ETB, cantonați atât pe miocit, cât și pe endoteliocit (coraportul relevant fiind 1:4 sau chiar 1:5). Activarea receptorilor ETB endoteliali cauzează eliberarea de NO, deci au menirea să contracareze acțiunea vasoconstrictoare a ET-1 realizată prin intermediul situsurilor miocitare ETA și ETB. Întrucât diminuarea platoului constrictor al ET-1 sub acțiunea PH este minimă la concentrația joasă a oligopeptidului, nu putem proba efectul expresiei în jos a receptorilor ETA. Se poate mai degrabă pune în evidență aportul receptorilor ETB de origine endotelială, care preiau în condițiile PH un raport mai mare decât 5:1 față de receptorii miocitari ETB și/sau invocă o capacitate sporită a funcționării sistemului de promovare a efectului lor, deci vizavi de NOsec.

Această evidență susține ipoteza beneficiului funcțional al preconționării hipoxice asupra endoteliului vascular confirmată și în cazul testării răspunsului vasoconstrictor indus prin Ang II (tab. 4).

Tabelul 4

**Dinamica platoului constrictor
la acțiunea diferitelor concentrații de Ang II**

Lot	% platoului de Ang II din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	Ang II, 10-8 M	Ang II, 10-7 M	Ang II, 10-6 M	Ang II, 10-5 M
Referință N = 10	9 ± 0,3	16 ± 0,7	27 ± 1,4	30 ± 1,5
Precondiție hipoxică n = 15	8 ± 0,2 -12% p > 0,05	12 ± 0,4 -25% p < 0,01	22 ± 1,3 -19% p < 0,05	24 ± 1,3 -20% p < 0,05

Legendă: % – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

Acțiunea Ang II asupra inelelor de aortă s-a remarcat prin cel mai slab efect vasoconstrictor, comparativ cu stimularea adrenergică și endotelinică. Mai mult, efectul vasoconstrictor maxim al Ang II este atins deja la concentrația

de 10^{-6} M, întrucât incrementul platoului constrictor de la concentrația 10^{-6} la 10^{-5} M a fost în ambele loturi neînsemnat, măsurând în medie 10%. În cadrul aplicării Phe sau a NE, de exemplu, acesta a constituit la treapta dată de concentrație 56% și, respectiv, 39%.

La concentrația de 10^{-8} M Ang II a indus în ambele loturi platouri similare de contracție, care reprezintă 8-9% din nivelul constrictor al depolarizării inelelor de aortă prin soluția KCl (50 mM). La celelalte concentrații aplicate de Ang II preconditionarea hipoxică s-a asociat cu micșorarea semnificativă a răspunsului constrictor. Diferența maximă a fost decelată la acțiunea Ang în concentrația de 10^{-7} M cu valoarea de circa 25%. În cadrul altor 2 concentrații superioare (10^{-6} M și 10^{-5} M) decalajul dintre loturi nu a depășit 20%.

Efectul funcțional final al Ang II asupra tonusului vascular este, de asemenea, în mare măsură dependent de viabilitatea endoteliului, dat fiind că activarea receptorilor AT_2 limitează vasoconstricția. Și, invers, în condițiile denudării vasului prin răzuire mecanică a endoteliului efectul vasoconstrictor al Ang II crește semnificativ.

Așadar, se poate conchide că unul dintre mecanismele oportune ale preconditionării hipoxice, cel care promovează efectul acesteia de limitare concludentă a răspunsului constrictor al inelelor de aortă la stimulări adrenergică, endotelinică și angiotensinică, poate fi indispensabil de endoteliul vascular.

La această conotație se anunță importantă acțiunea PH asupra capacității endoteliului de sinteză a NO, molecula de semnalizare care contracarează nu numai efectele vasoconstrictorii ale agenților explorați, dar și pe cele legate de remodelarea vasculară, vizate prin efectele mitogene, de creștere, hipertrofie, expresie a citokinelor, moleculelor de adeziune etc.

Am estimat caracterul modificării răspunsului vaso-relaxant endoteliu dependent parasimpatic sub influența preconditionării hipoxice.

Analogul acetilcolinei, carbacolul (Cb) a fost administrat în platoul contracției vasculare indus prin Phe (tab. 5). Gradul dilatării inelelor de aortă s-a apreciat drept decrementul procentual al platoului fenilefrinic (10^{-5} M), acceptat drept 100%, în vârful acțiunii agonistului parasimpatic.

Tabelul 5

Valorile relaxării inelelor de aortă contactate prin Phe la acțiunea carbacolului

Lot	% platoului constrictor de Phe la acțiunea carbacolului (Mol)		
	Cb, 10^{-7} M	Cb, 10^{-6} M	Cb, 10^{-5} M
Referință N = 10	79 ± 1,8 -21% vs platoul Phe	73 ± 3,6 -27% vs platoul Phe	68 ± 4,1 -34% vs platoul Phe
Precondiție hipoxică n = 15	64 ± 1,1 -36% vs platoul Phe -25% vs referință p < 0,01	62 ± 1,7 -38% vs platoul Phe -15% vs referință p < 0,05	58 ± 3,7 -42% vs referință -15% vs referință p < 0,05

Legendă: semnificația discrepantei vs indicele de referință.

Important că stimularea parasimpatică a inelelor de

aortă s-a impus printr-o relaxare mai pronunțată a acestora în lotul cu PH la fiecare dintre concentrațiile aplicate de Cb.

La acțiunea Cb în concentrația de 10^{-7} M platoul constrictor de Phe s-a micșorat cu 36%, ceea ce înseamnă 71% peste decrementul lotului de referință, unde platoul s-a redus numai cu 21%. Respectiv nivelul final al contracției induse prin Phe este depreciat cu 25% față de indicele de referință. Raporturi de așa gen s-au consemnat și în cadrul creșterii concentrației de Cb. Astfel, decrementul platoului constrictor al Phe observat în cadrul PH la concentrațiile de 10^{-6} M și 10^{-5} M a fost cu 41% și, respectiv, 23,5% superior dinamicii de referință la acțiunea Cb. Drept urmare, valorile finale ale platourilor constrictoare sunt semnificativ mai joase – cu circa 15% (p < 0,05) comparativ cu indicii de referință.

În ansamblu, evidențele menționate relevă cu certitudine că preconditionarea hipoxică reduce semnificativ răspunsul constrictor al inelelor de aortă, indus prin stimuli adrenergici, ET-1 și Ang II, iar în cadrul stimulării parasimpatice determină o vasorelaxare veritabil mai pronunțată.

Un mecanism oportun al beneficiilor PH realizate asupra vasului ar fi potențarea capacității endoteliului de a elibera NO, plauzibil prin creșterea expresiei NOsec, iar stocul majorat de NO contracarează eficient acțiunea constrictoare a agenților, efectul vasotrop al cărora este suma componentelor aranjamentelor de acțiune atât asupra miocitului neted vascular, cât și asupra endoteliocitului, ultima fiind preponderent mediată prin NO.

Aceste aspecte de reviriment funcțional al motricității vasculare ar sta la baza efectelor clinice ale PH aplicate asupra pacienților cu hipertensiune arterială [11,12] și cu afecțiune ischemică a cordului [13].

Concluzii

1. Preconditionarea hipoxică a suscitată *in vitro* o depreciere semnificativă a platoului constrictor al inelelor aortice de șobolan la stimulări adrenergică, endotelinică și angiotensinică. Decalajul vs martor la concentrația de 10^{-5} M a agenților a constituit în medie: Phe – 15%; NE – 25%; ET-1 – 17% și Ang II – 20%.

2. Diminuarea platoului constrictor indus de agenții naturali poate fi cauzată de acțiunea stimuloare a preconditionării hipoxice asupra sintezei de NO, întrucât relaxarea colinergică a inelelor de aortă mediată prin carbacol (10^{-7} - 10^{-5} M), contractate prin Phe, a fost semnificativ mai pronunțată – cu 15-25%.

Bibliografie

1. Vrba E., Denton G., Partridge T. et al. *Paleoclimate and Evolution with Emphasis on Human Origins*. New Haven, CT: Yale Univ. Press, 1994; p. 501-547.
2. Hochachka P., Gunga, H. et al. Our ancestral physiological phenotype: An adaptation for hypoxia tolerance and for endurance performance? Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 1998; vol. 95(4): 1915-1920.
3. Selye H. *Experimental cardiovascular diseases*. New York, Heidelberg, Berlin: Springer, 1970; 102 p.
4. Burtcher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *International J. of Cardiology*, 2004; vol. 96, p. 247-254.
5. Bernardi L., Passinio C., Serebrovskaya Z. et al. *Respiratory and cardiovas-*

- cular adaptations to progressive hypoxia. *European Heart Journal*, 2001; vol. 22, p. 879-886.
6. Povea C., Schmitt L., Brugniaux J. et al. Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise. *High Altitude Medicine and Biology*, 2005; vol. 6 (3): 215-225.
 7. Sasaki H., Fukuda S., Otani H. et al. Hypoxic Preconditioning Triggers Myocardial Angiogenesis: a Novel Approach to Enhance Contractile Functional Reserve in Rat with Myocardial Infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002; vol. 34 (3): 335-348.
 8. Wasserfuhr D., Cetin S., Yang J. et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2008; vol. 378: 27-32
 9. Faleo G., Neto J., Kohmoto J. et al. Carbon monoxide ameliorates renal cold ischemia-reperfusion injury with an upregulation of vascular endothelial growth factor by activation of hypoxia-inducible factor. *Transplantation*. 2008; vol. 85, p. 1833-1840.
 10. Arany Z., Foo S., Ma Y. et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Nature*, 2008; vol. 451, p. 1008-1012.
 11. Mukharliamov F., Smirnova M., Bedritskii S., Liadov K. Interval hypoxic training in arterial hypertension. *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.*, 2006; vol 2, p. 5-6.
 12. Serebrovskaya T., Manukhina E., Smith M. et al. Intermittent Hypoxia: Cause of or Therapy for Systemic Hypertension? *Experimental Biology and Medicine*, 2008; vol 233, p. 627-650.
 13. Valle M., Garcia-Godos F., Woolcott O. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2006; vol. 13 (1): 69-74.

Ion Moraru, cercetător științific
Laboratorul de Cardiomiopatii și Miocardite
Institutului de Cardiologie
Chișinău, str. Testemițanu, 20
Tel.: 727566
E-mail: moraruion@mail.ru

Recepționat 26.11.2009

Modificările histopatologice în stricturile dobândite de uretră

G. Scutelnic

Spitalul Clinic Republican

Histological Modification in Strictures of the Urethra

To determine an optimal program of preventative surgery in treating acquired urethral strictures the author studied 112 morphological specimens from patients who had suffered from the condition for periods of 3 months to 14 years and who had received the classical form of surgical treatment. 15 (13.4%) patients were operated on during the first 3 months of the disease, 26 (23.2%) patients – at 3-12 months and 71 (63.4%) patients – after more than 1 year. The pathological process continued at the strictural level even in patients with absent or minimal clinical manifestations. Acute inflammatory changes predominated in affected tissues during the first 3 months, the proliferative phase at 3-12 months and the remodeling of cicatricial tissue and aggravation of local fibrosis after 1 year. Therefore, a planned 2-stage surgery with special regard to the prevention of recurrence represents the optimal operative strategy in such patients.

Key words: morphological specimen, strictures, urethra.

Гистопатологические изменения при приобретенных стриктурах уретры

Было изучено 112 морфологических препаратов стриктур уретры пациентов, прооперированных классическими методиками. Длительность заболевания варьировала от 3 месяцев до 14 лет. 15 (13,4%) пациентов было прооперировано в первые 3 месяца после начала болезни, 26 (23,2%) пациентов – через 3-12 месяцев и 71 (63,4%) пациентов – более чем через 1 год после дебюта заболевания. Следует отметить, что активный патологический процесс в области стриктуры был обнаружен даже у пациентов без клинических проявлений обострения. В течение первых 3-х месяцев после начала заболевания преобладали воспалительные изменения, в период 3-12 месяцев – продуктивные изменения, через 1 год и более – было отмечено ремоделирование рубцовой ткани и нарастание местного фиброза. Соответственно, операцией выбора является 2-х этапная хирургическая коррекция стриктур уретры с обязательным осуществлением профилактики послеоперационных рецидивов.

Ключевые слова: морфологические препараты, стриктура уретры.

Introducere

Stricturea uretrei are o prevalență sporită atât în țările economic dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare. Datele statistice din SUA demonstrează 5 000 de internări anual și circa 200 000 de consultații ambulatorii anual, cauzate de stricturile de uretră. În SUA 6 din 1000 de bărbați suferă de stricturile de uretră [1]. În Republica Moldova anual se apreciază aproximativ 100-120 de internări pentru tratamentul

chirurgical al stricturilor de uretră (circa 5-7% din spitalizări în staționarul urologic) – indicând o morbiditate circă de 2 ori mai sporită în comparație cu SUA. Selectarea momentului optim pentru efectuarea intervenției chirurgicale de corecție în stricturile de uretră este o problemă dificilă. Soluționarea acestei probleme poate fi eventual realizată prin studierea modificărilor histopatologice la nivelul segmentului stricturat.

Material și metode

Au fost cercetate 112 preparate histologice, prelevate de la pacienții operați deschis cu stricturi posttraumatice, iatrogene și postinflamatorii. Durata maladei înainte de intervenție chirurgicală a variat de la 3 luni până la 14 ani. Au fost supuse studiului histologic porțiunile de uretră stricturată, țesutul parauretral proximal și distal calusului de strictură propriu-zis. Țesuturile rezectate, cu dimensiuni aproximative de 2-5 cm, în lungime, și de 1,5-2,5 cm, lățime, după excizie au fost supuse fixării în soluție de formalină de 10% și apoi prelucrate după metode morfologice uzuale până la obținerea blocurilor tisulare parafinate, din care s-au obținut secțiunile histologice cu grosimea de 5-6 micrometri, plasate pe lame histologice, colorate cu coloranți clasici: hematoxilină-eozină, hematoxilină ferică și după metoda Van Gieson. Vizualizarea secțiunilor prepapatalui s-a efectuat la microscopul optic cu amplificare 10 x 10, 10 x 40, 10 x 90.

Rezultatele obținute

Analizând modificările histopatologice la nivelul stricturii uretrale (112 pacienți) am determinat schimbările patologice în epiteliul uretral, stratul muscular, adenocarcinom și în glandele secretorii, în rețeaua vasculară, țesutul periuretral și în modificările caracteristice infiltratului inflamator. Aceste modificări au fost cercetate în funcție de timpul trecut de la traumatismul suportat (strictură posttraumatică – 64 de pacienți) manopera chirurgicală sau diagnostică (stricturi iatrogene – 12 pacienți) consecințele infecției urogenitale (stricturile postinflamatorii – 36 de pacienți) (tab. 1 și 2). Procentele indicate în continuare reprezintă raportul dintre numărul de cazuri înregistrate și numărul de pacienți în fiecare categorie aparte (tab. 1 și 2).

Descuamarea epiteliului a fost mai pronunțată la etapa intermediară, de 3-12 luni după acțiunea factorului patologic, când a fost înregistrată la 12 (46,2%) pacienți. Această manifestare histopatologică a fost mai rară în alte perioade de timp: până la 3 luni – 14 (9,3%) cazuri; și la distanță – mai mult de 12 luni după acțiunea factorului patologic – 3 (4,2%) cazuri (tab. 1).

Incidența atrofiei mucoasei a fost în creștere progresivă simultan cu avansare în timp – de la 3 (20%) cazuri, în primele 3 luni; 9 (34,6%) cazuri, în perioada de 3-12 luni, după acțiunea factorului patologic, și până la 34 (47,9%) cazuri, la în momentul > 12 luni după acțiunea factorului patologic ($p < 0,05$, în comparație cu datele din primele 3 luni) (tab. 1). Metaplazia epiteliului s-a dezvoltat mai des în perioada 3-12 luni după acțiunea factorului etiologic, fiind depistată la 17 (65,4%) pacienți din această perioadă ($p < 0,01$). În primele 3 luni a fost rară – 1 (6,7%) caz. La o distanță de mai mult de un an după acțiunea factorului patologic, incidența ei nu a supranivelat 7 (9,9%) cazuri (tab. 1).

Modificările atrofile ale tunicii musculare au fost atestate cu o incidență relativ stabilă: 2 (13,3%), în primele 3 luni; 5 (19,2%), la o distanță de 3-12 luni; și 14 (19,7%), la o distanță mai mult de 12 luni după acțiunea factorului patologic. În schimb, incidența fibrozei a fost în creștere progresivă: de la 1 (6,7%), în primele 3 luni; 15 (57,7%); la o distanță de 3-12

luni; și 65 (91,5%); timp de peste 1 an după acțiunea factorului patologic. Aceeași tendință a fost înregistrată în caz de atrofie glandulară: 0% – în primele 3 luni; 19,2% – în perioada de 3-12 luni după acțiunea factorului patologic și 40,8% – la o distanță de mai mult de un an după acțiunea lui. În schimb, hiperplazia glandulară a fost cel mai frecvent înregistrată în perioada 3-12 luni, când această modificare histopatologică a fost depistată la 19 (73,1%) pacienți, în comparație cu 5 pacienți (33,3%) în primele 3 luni, și 5 pacienți (7,0%), la o distanță mai mult de 12 luni din momentul acțiunii factorului provocator. Hipersecreția glandulară a fost depistată la 35 (31,3%) versus 13 (86,7%) versus 18 (69,2%) versus 4 (5,6%) pacienți. Incidența dilatării glandulare în funcție de timp a fost: 1 (6,7%) caz, la o distanță de până la 3 luni; 6 (23,1%) cazuri, în perioada 3-12; luni și 11 cazuri (15,5%), la o distanță de mai mult de 12 luni. Rata de pacienți cu pseudochisturi a demonstrat o tendință certă de creștere odată cu avansarea în timp: 0% din cazuri – în primele 3 luni; 11,5% din cazuri – la o distanță de 3-12 luni, și 15,5% din cazuri la o distanță de mai mult de un an (tab. 1).

Infiltratul inflamator limfoplasmocitar a dominat la o distanță de mai mult de un an din momentul acțiunii factorului patologic, fiind depistat în 56 (78,8%) de cazuri, incidența lui a fost semnificativ mai redusă la o distanță de 3 luni – 3 (20%) cazuri și de 3-12 luni – 3 (11,5%) cazuri ($p < 0,01$). În schimb, infiltratul leucocitar a fost caracteristic pentru perioada precoce de 3 luni – 12 (80%) cazuri și de 3-12 luni – 22 (84,6%) de cazuri, ceea ce a fost statistic veridic mai frecvent în comparație cu perioada de peste 12 luni, când au fost înregistrate numai 3 (4,2%) cazuri. Infiltratele inflamatoare cu componentă gigantocelulară, precum și cele granulematoase s-au dezvoltat la o distanță de peste 12 luni după acțiunea factorului patologic. Conform localizării, infiltratul inflamator uretral a fost diagnosticat la 15 (100%) pacienți în primele 3 luni, la 25 (96,2%) pacienți – la o distanță de 3-12 luni și numai la 37 (52,1%) de pacienți – la distanță de peste 12 luni după traumatism manoperă chirurgicală/infecție. A fost observată o creștere continuă a incidenței infiltratului inflamator, cu o localizare periuretrală: de la 4 (26,7%), cazuri în primele 3 luni; 20 (76,9%) de cazuri, la distanță de 3-12 luni, și până la 49 (69%) de cazuri la distanță de peste 12 luni după acțiunea factorului etiologic. Infiltratul patologic a fost determinat în regiunea suturilor la pacienții cu stricturile iatrogene de uretră, incidența lui a fost maximă în perioada precoce – 5 (33,3%) cazuri, la o distanță de 3 luni, și 5 (19,2%), la o distanță de 3-12 luni. Însă, dacă aceste cazuri ar fi fost raportate numai la pacienții cu stricturi iatrogene, atunci incidența lor ar fi fost 86,6% în ambele cazuri. Incidența infiltratului inflamator perivascular de asemenea, a corelat cu severitatea procesului inflamator și s-a caracterizat printr-o descreștere continuă odată cu avansare în timp, de la 12 (80%) cazuri, 19 (73,1%) cazuri și, ulterior, până la 4 (5,6%) cazuri, la o distanță de mai mult de 12 luni din momentul acțiunii factorului patologic (tabelul 2).

Fibroza interstițială și colaginizarea stromei au fost indicii cei mai puternici asociați cu avansarea în timp după acțiunea impactului patologic: creșterea incidenței de la 0 (0%)

Tabelul 1

Modificările morfopatologice la posttraumatism după nivelul uretrei în funcție de timpul intervenția chirurgicală după ultima acutizare a infecției urinare

Modificările morfopatologice		Total nr = 112	La o distanță de până la 3 luni nr = 15	La o distanță de până la 12 luni nr = 26	La o distanță de mai mult de 12 luni nr = 71
Epiteliul	Descuamare	29 (25,9%)	14 (93%)	12 (46,2%)	3 (4,2%)
	Atrofie	46 (41,1%)	3 (20%)	9 (34,6%)	34 (47,9%)
	Metaplazie	25 (22,3%)	1 (6,7%)	17 (65,4%)	7 (9,9%)
Stratul muscular, fibros și glandele secretorii	Atrofie	21 (18,8%)	2 (13,3%)	5 (19,2%)	14 (19,7%)
	Fibroză	81 (72,3%)	1 (6,7%)	15 (57,7%)	65 (91,5%)
	Atrofie glandulară	34 (30,4%)	0 (0%)	5 (19,2%)	29 (40,8%)
	Hiperplazie glandulară	29 (25,9%)	5 (33,3%)	19 (73,1%)	5 (7%)
	Dilatare glandulară	18 (16,1%)	1 (6,7%)	6 (23,1%)	11 (15,5%)
	Hipersecreție glandulară	35 (31,3%)	13 (86,7%)	18 (69,2%)	4 (5,6%)
	Pseudochisturi	14 (12,5%)	0 (0%)	3 (11,5%)	11 (15,5%)
Fibroza a stromei	62 (55,4%)	0 (0%)	7 (26,9%)	55 (77,5%)	

Notă: Ponderea diferitelor manifestări histopatologice este calculată pentru fiecare categorie aparte în (total, la distanță de 3 luni, 12 luni, mai mult de 12 luni).

din cazuri, în primele 3 luni; 10 (38,5%) cazuri, în perioada de 3-12 luni; și 65 (91,5%) de cazuri, la o distanță mai mult de un an, a fost caracteristică pentru fibroza periuretrală ($p < 0,01$). Evoluția unei astfel de semn histopatologic ca fibroza stromei a fost similară: de la 0 (0%) cazuri, în primele 3 luni; 7 (26,9%) cazuri, la o distanță de 3-12 luni și 55 (77,5%) de cazuri, la o distanță mai mult de un an din momentul acțiunii factorului patologic ($p < 0,01$) (tab. 2).

Vasculita proliferativă a corelat cu activitatea procesului local reparativ și a fost cel mai frecvent raportată la o distanță de 3-12 luni după acțiunea factorului patologic – în 19 (73,1%) cazuri ($p < 0,01$), fiind semnificativ mai rară în perioada precoce, până la 3 luni – numai într-un caz (6,7%) și în 7 (9,9%) cazuri, la o distanță mai mult de 12 luni. Prezența intumescenței mucoide a corelat cu activitatea procesului inflamator, cel mai pronunțat în primele 3 luni, când acest

Tabelul 2

Infiltratul inflamator, reacția vasculară și modificările în țesutul interstițial în funcție de timpul care s-a scurs de la acțiunea factorului etiopatogenetic

Modificările morfopatologice		Total nr = 112	La o distanță până la 3 luni nr = 15	La o distanță până la 12 luni nr = 26	La o distanță mai mult de 12 luni nr = 71
Infiltratul inflamator	Limfoplasmocitar	62 (55,4%)	3 (20%)	3 (11,5%)	56 (78,8%)
	Leucocitar	37 (33%)	12 (80%)	22 (84,6%)	3 (4,2%)
	Cu componenta giganto-celular	4 (3,6%)	0 (0%)	1 (3,8%)	3 (4,2%)
	Granulematos	4 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,6%)
	Uretral	77 (68,8%)	15 (100%)	25 (96,2%)	37 (52,1%)
	Periuretral	73 (65,2%)	4 (26,7%)	20 (76,9%)	49 (69%)
	În regiunea suturilor	10 (8,9%)	5 (33,3%)	5 (19,2%)	0 (0%)
Vasele	Perivascular	35 (31,3%)	12 (80%)	19 (73,1%)	4 (5,6%)
	Vasculita proliferativă	27 (24,1%)	1 (6,7%)	19 (73,1%)	7 (9,9%)
	Intumescența mucoasă	35 (31,3%)	12 (80%)	18 (69,2%)	5 (7%)
	Obliterarea lumenului arterial	19 (17%)	0 (0%)	3 (11,5%)	16 (22,5%)
Țesutul interstițial	Staza venoasă	61 (54,5%)	15 (100%)	24 (92,3%)	22 (31%)
	Fibroza periuretrală	75 (67%)	0 (0%)	10 (38,5%)	65 (91,5%)
	Fibroza stromei	62 (55,4%)	0 (0%)	7 (26,9%)	55 (77,5%)

Notă: Ponderea diferitelor manifestări histopatologice este calculată pentru fiecare categorie aparte în (total, la o distanță de 3 luni, de 12 luni, mai mult de 12 luni).

semn a fost determinat la 12 (80%) pacienți. Incidența ei a fost în descreștere continuă în perioadele ulterioare de timp – 18 (69,2%) cazuri, la o distanță de 3-12 luni și 5 (7%) cazuri – la o distanță de mai mult de 12 luni din momentul acțiunii factorului patologic ($p < 0,01$). Aceeași evoluție a fost determinată și pentru staza venoasă: 100% din cazuri (la o distanță de mai puțin de 3 luni) *versus* 92,3% din cazuri (la distanță de 3-12 luni) și 31% din cazuri timp de peste un an după acțiunea factorului patologic. Obliterarea lumenului arterial a fost semnificativ mai frecventă în cazurile cu o distanță mai mult de 12 luni din momentul acțiunii impactului patologic – 16 (22,5%) cazuri *versus* 0 (0%) cazuri, în primele 3 luni și 3 (11,5%) cazuri în perioada 3-12 de luni posttraumatism după acutizarea infecției manoperă chirurgicală (tab. 2).

Discuții

Am demonstrat faptul că modificările histopatologice caracteristice stricturilor dobândite ale uretrei sunt nemijlocit asociate cu complicațiile locale ale acestor stricturi. Spongiofibroza duce la obliterarea lumenului uretrei cu obstrucția fluxului urinar. Ulterior, apare extravazarea urinei, formarea de abcese periuretrale, de fistule urinare. Prezența modificărilor inflamatorii cronice în porțiunile proximale și distale ale stricturilor explică cazurile de recidivă care apar după intervenții chirurgicale, excizia și anastomoza terminoterminală.

Actualmente este acceptat faptul că strictura uretrală reprezintă un proces fibros asociat cu diferite grade de spongiofibroză, care scade complianța peretelui uretral și duce la obstrucția lumenului uretral. Procesul de formare a stricturii uretrale constă în descuamarea epitelului și în activarea miofibroblastelor locale sub acțiunea diferitor factori patogenetici [5]. Acumularea sau modificarea subtipurii de colagen condiționează dezvoltarea țesutului fibros dens [6, 7]. Studiul altor autori a demonstrat distorsionarea arhitectonicii locale, cu dereglări de raport între mușchii netezi, sinusurile și matrice extracelulară [8]. Cele mai pronunțate modificări fibrotice au fost depistate în stricturile posttraumatice [1].

Examenul morfopatologic, efectuat în actualul studiu, a furnizat multe date de valoare. A fost confirmată prezența aproape permanentă a infiltratului inflamator la nivelul segmentului stricturat (107 din 112 cazuri (95,5%)), cu toate că semnele de inflamație locală clinic manifestată a fost raportată numai de 64 de pacienți din 562 (11,4%). Astfel, putem conchide, că procesul inflamator local reprezintă o trăsătură morfopatologică caracteristică stricturii dobândite de uretră [1]. Conform opiniei mai multor autori, numai tratamentul radical este capabil să dezlănțuiască procesul patologic autosusținut la nivelul stricturii uretrale, cu precădere se recomandă cel endourologic la etapa precoce [2]. Această recomandare este confirmată și de studiul morfopatologic comparativ al preparatelor histopatologice la o distanță de 3, 12 și mai mult de 12 luni după acțiunea factorului patologic, care a demonstrat sporirea procentajului infiltratului limfoplasmocitar, caracteristic pentru procesul inflamator cronic, de la 20%, la o distanță de 3 luni, până la 78,8%, la distanță de peste 12 luni, simultan cu micșorarea incidenței infiltratului inflamator leucocitar, de la 80%, la o distanță de 3 luni până la 4,2%, la o distanță de peste un an. La circa 8,4% dintre bolnavi, la o distanță

de peste un an a fost constatată inflamația granulomatoasă sau un infiltrat inflamator cu componenta gigantocelulară. De asemenea, a fost constatată redistribuția infiltratului din regiunea uretrală (incidența a scăzut de la 100% până la 52,1%) în cea periuretrală (incidența a crescut de la 26,7% până la 69%), ceea ce indică caracterul autosusținut al procesului patologic. Un alt factor, care determină momentul optim pentru intervenție chirurgicală de corecție a stricturii de uretră, este progresia fibrozei periuretrale (de la 0%, în primele 3 luni, 38,5% la distanță de 3-12 luni până la 91,5%, la o distanță de peste 12 luni) și a stromei (de la 0%, în primele 3 luni, 26,9%, la o distanță de 3-12 luni, până la 77,5%, la o distanță de peste 12 luni). Este cert, că sclerozarea locală excesivă micșorează probabilitatea reușitei actului chirurgical, fie deschis, fie endoscopic [3, 4] și oportunitatea intervenției chirurgicale este maximă în momentul în care procesul inflamator este atenuat, iar procesul de scleroză nu are amploare [1].

Concluzii

1. Una dintre concluzii importante ale studiului efectuat este confirmarea posibilității de perpetuare a procesului patologic, dovedit la examenul histopatologic, în condițiile manifestărilor clinice minore.

2. Din punct de vedere al duratei de timp, la pacienții cu stricturi uretrale, în primele 3 luni după acțiunea factorului etiopatogenetic se atestă predominarea proceselor inflamatorii acute la nivelul segmentului stricturat, la o distanță de 3-12 luni – a celor productive și la distanță de peste 12 luni – a proceselor de remodelare restantă a țesutului cicatricial, cu agravarea proceselor locale de fibroză.

3. Prin urmare este recomandată rezolvarea stricturii uretrale în mod de plan în 2 etape, cu o atenție deosebită în profilaxia recidivelor.

Bibliografie

- Brandes S., editor, Urethral reconstructive surgery. In „Current clinical urology” series, Humana press, USA, 2008; 357.
- Ogbonna B. Managing many patients with a urethral stricture: a cost-benefit analysis of treatment options. In Br. J. Urol. 1998; 81(5):741-4.
- Братчиков О. И. Принципы оперативного лечения больных гиперплазией предстательной железы: (Показания, техника, осложнения и их профилактика): Автореферат диссертации доктора мед. наук. Москва, 1995.
- Levine J., Wessells H. Comparison of open and endoscopic treatment of posttraumatic posterior urethral strictures. In World. J. Surg. 2001; 25:1597-1601.
- Scott T., Foote J. Early events in stricture formation in the guinea pig urethra. In. Urol. Int. 1980; 35:334-339
- Singh M., Blandy J. The pathology of urethral stricture. In. J. Urol. 1976; 115:673-676.
- Baskin L., et al. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. In. J. Urol. 1993; 150:642-647.
- Calvacanti A., Costa W., Baskin L. et al. A morphometric analysis of bulbar urethral strictures. In. B.J.U. Int. 2007; 100(2):397-402.

Ghenadie Scutelnic, urolog
Secția Urologie, Spitalul Clinic Republican
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 205525

Recepționat 21.12.2009

Rolul terapiei antibacteriene în colita ulceroasă nespecifică

S. Țurcan, V. T. Dumbrava, S. Bârca, R. Tanase

Catedra Medicină internă nr. 4, laboratorul Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Role of Antibacterial Treatment in Ulcerative Colitis

The aim of the study was to evaluate the role of short-term treatment with ciprofloxacin and metronidazole in the induction and maintenance of remission in moderate and severe ulcerative colitis in 156 patients with secondary intestinal infections. Signs of the secondary intestinal infections were observed at 47 patients (30.1%). Patients with the signs of the secondary intestinal infection were randomized in two groups. Mesalazine, prednisone, ciprofloxacin and metronidazole were administered to a treatment group of 25 patients and mesalazine with prednisone to a control group of 22. The introduction of ciprofloxacin and metronidazole in standard treatment schemes is resulted in a decrease of relative risk of relapse by 72%.

Key words: ulcerative colitis, secondary intestinal infections, antibacterial treatment.

Роль антибактериальной терапии при неспецифическом язвенном колите

Целью исследования было изучение эффективности короткого курса антибактериальной терапии ципрофлоксацином и метронидазолом при среднетяжелом и тяжелом обострении неспецифического язвенного колита у больных с признаками вторичной кишечной инфекции. Исследование являлось открытым, проспективным, рандомизированным и включало 156 больных. Вторичная кишечная инфекция была диагностирована у 47 больных (30,1%). Эти больные были рандомизированы в 2 группы. Пациенты из группы лечения (25 человек) получали месалазин, преднизолон, ципрофлоксацин и метронидазол, а пациенты из группы контроля (22 больных) – месалазин и преднизолон. Введение ципрофлоксацина и метронидазола в стандартные схемы лечения среднетяжелого и тяжелого обострения у больных с признаками вторичной кишечной инфекции существенно улучшает эволюцию заболевания и приводит к снижению относительного риска обострений на 72%.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, вторичная кишечная инфекция, антибактериальная терапия.

Introducere

Colita ulceroasă nespecifică (CUN) este o patologie cronică inflamatorie a intestinului de genă necunoscută, în patogenia căreia rolul principal este atribuit mecanismelor autoimune determinate genetic. Evoluția bolii poate fi foarte variată, de la acută severă până la evoluție subclinică, care afectează doar colonul distal, cu remisiuni spontane de lungă durată. În majoritatea cazurilor patologia are o evoluție cronică recidivantă. Factorii declanșatori ai acutizării la moment sunt insuficient studiați. Se discută rolul posibil al infecțiilor oportune, al medicamentelor, al factorilor alimentari în provocarea recidivelor, însă deseori cauzele acutizărilor nu se depistează și recidivele au un caracter „spontan”.

Mult timp s-a discutat teoria infecțioasă în dezvoltarea colitei ulceroase care, la moment, nu are dovezi veridice, în pofida numeroaselor investigații dedicate studierii rolului etiopatogenic al microorganismelor: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenis*, *paramicovirusilor* etc. În ultimii ani este pe larg discutată microflora obligatorie și facultativă, care poate deține un rol de trigger în dezvoltarea patologiei și în provocarea acutizărilor [1, 2, 3, 4, 5]. Însă frecvența și rolul infecției intestinale secundare în evoluția CUN sunt studiate insuficient.

Datele despre rolul tratamentului antibacterian în colita ulceroasă sunt controversate [6, 7, 8, 9]. Cu toate că antibioticele nu se includ în schemele standard de tratament al colitei ulceroase [10, 11], administrarea lor poate fi utilă în supresiunea infecției condiționat-patogene în intestin și pentru profilaxia complicațiilor infecțioase posibile. O abordare standardizată la moment nu exista. Indicarea fluoro-rohinolonelor în combinație cu metronidazol este o metoda eficientă de inhibare a florei intestinale anaerobe și aerobe

gram-negative și poate fi eficientă în tratamentul CUN.

Scopul studiului

Evaluarea rolului infecției intestinale secundare și a terapiei de scurtă durată cu ciprofloxacină și cu metronidazol în inducția și în menținerea remisiunii în CUN, moderată și severă, asociată cu infecția intestinală secundară.

Material si metode

Designul studiului. Studiul a fost deschis, prospectiv și s-a efectuat în secția Terapie Gastrică, IMSP Spitalul Clinic Republican. Toți pacienții internați în secție în perioada anilor 2005–2008 au fost investigați complex, pentru confirmarea diagnosticului, pentru determinarea gradului de acutizare, a localizării afectării, cât și cu țelul determinării semnelor infecției intestinale secundare și/sau creșterii excesive a florei condiționat-patogene. Depistarea florei patogene (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium*) sau a florei condiționat-patogene în titre înalte ($> 10^5$ - 10^7) în coprocultură au reprezentat criteriile pentru confirmarea infecției secundare intestinale.

Pacienții cu infecția secundară intestinală au fost randomizați în 2 grupuri. Primul grup a administrat tratament cu mesalazină, prednisolon, ciprofloxacină și cu metronidazol (grup de tratament), al doilea grup-tratament standard cu mesalazină, și cu prednisolon (grup de control). Criteriile de excludere din investigație au fost vârsta mai mică de 15 ani, activitatea bolii mai mică de 6 puncte după indexul Truelove & Witts și/sau Mayo, stările severe ale pacienților care necesitau introducerea dozelor înalte de steroizi parenteral, stările cu risc înalt de intervenții chirurgicale, patologia concomitentă decompensată. Tratamentul cu medicamente antibacteriene începea direct după colonoscopie și după examinarea bacteriologică a maselor fecale și a durat timp de 10 zile.

Ciprofloxacină a fost indicat în doza de 1000 de mg în 2 prize, iar metronidazolul – 1500 mg în 3 prize. În acest studiu toți pacienții administrau prednisolon în doze de 40-60 mg, în primele 10 zile; 30-40 – în următoarele 2 săptămâni, cu scăderea treptată a dozei cu 5 mg per săptămâna până la sistarea completă la săptămâna a 12-a de tratament. Mesalazina a fost indicat în doza de 3-4 grame per zi, iar în cazurile afectării distale a fost utilizat tratament combinat: 3-4 grame, *per os*, și un gram, în microclisme sau în supozitoare. După obținerea remisiunii clinice, de obicei peste 4-8 săptămâni, se trecea la tratamentul de menținere: 1-2 grame de mesalazina per zi. Gradul de activitate a bolii se determina la internare, peste 10 zile, peste 6 și peste 12 luni.

Metodele de examinare a pacienților. Diagnosticul de colită ulceroasă nespecifică a fost confirmat endoscopic, histologic și clinic. Pentru aprecierea gradului de activitate a bolii a fost folosit indexul modificat după Truelove & Witts (tab. 1) și indexul de activitate MAYO (tab. 2).

La necesitate, în debutul bolii se excludea infecția acută intestinală (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) prin investigații microbiologice și serologice. Coprocultura se efectua pentru depistarea florei patogene și condiționat-patogene: tulpinile *E. coli* și *Staphylococcus* cu proprietăți hemolizante, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Klebsiella* și altele. Pentru aprecierea activității bolii și pentru determinarea corelațiilor clinico-biologice, s-au cercetat numărul de celule sangvine, nivelul de Hb, creatinina serică, albumină, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, VSH-ul, proteina C-reactivă, nivelul plasmatic al Na, K, Ca, Cl, Fe etc.

Pentru analiza statistică s-au folosit criteriile χ^2 , Fisher, t-criteriul Student și coeficientul de corelație pentru indici parametrici și neparametrici. Pentru toate rezultate s-a cal-

culat veridicitatea statistică și nivelul p mai mic de 0,05 s-a considerat semnificativ.

Rezultate

La studiu au participat 156 de bolnavi cu colită ulceroasă nespecifică: 63 de bărbați (40,4%) și 93 de femei (59,6%), cu vârsta cuprinsă între 16 și 77 de ani, vârsta medie $40,9 \pm 12,4$. În tabelul 3 sunt arătate caracteristicile demografice și clinice în aceste două grupuri de pacienți: A – cu semne de infecție intestinală secundară; și B – fără acestea. La 47 de pacienți (30,1%) a fost determinată infecția secundară intestinală cu depistarea florei patogene (*Stafilococcus aureus* – 7 pacienți; alți *stafilococci hemolitici* – 5; *E. coli hemolitică* – 18) și/sau a titrelor înalte ale unuia sau ale mai multora din microorganismele condiționat-patogene: *Enterococcus* – 11 bolnavi; *Citrobacter* – 10; *Klebsiella* – 6; *Proteus mirabilis* – 7; *Clostridium* – 2; *Acinetobacter* – 2 și altele.

Cum se relevă în tabelul 3, vârsta pacienților în momentul acutizării, vârsta în debutul bolii și durata bolii nu se deosebeau în ambele grupuri. Este inopinat faptul depistării infecției intestinale secundare mai frecvent la bărbați ($p = 0,007$). La bolnavii cu infecția intestinală secundară se depistează mai frecvent afectare mai extinsă a colonului; de exemplu, rata colitei totale și celei subtotale este de 34,04% din cazuri în grupul A și de 19,26% – în grupul B, dar aceasta tendința nu este semnificativă statistic ($p = 0,071$). Indexul activității după Truelove & Witts și după MAYO a fost în medie mai înalt în grupul de pacienți cu infecții intestinale secundare ($p < 0,001$). Numărul de bolnavi cu indexul activității maxim ≥ 11 a fost mai mare, de asemenea, în grupul A: 29,79% și 8,26%, după Truelove & Witts, ($p = 0,001$), 19,15% și 3,67%, după MAYO ($p = 0,004$). Aceste date permit să concluzionăm că suprapunerea unei infecții secundare agravează evoluția bolii.

Cele mai informative criterii ale infecției secundare sunt, după rezultatele noastre, leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga și mărirea VSH-ului. Mărirea VSH-ului

Tabelul 1

Indexul modificat al activității colitei ulceroase nespecifice după Truelove & Witts

Indice	Puncte				
	0	1	2	3	4
Nr. de defecații în 24 de ore	1-2	3-4	5-6	7-9	10
Nr. de defecații nocturne	nu	da			
Sânge în fecalii	nu	rar	50% din defecații	la fiecare defecație	
Chemări imperioase la defecații	nu	da			
Dureri abdominale	nu	ușoare	moderate	puternice	
Starea generală	foarte bună	bună	Satisfăcătoare	severitate medie	severitate înaltă
Necesitatea preparatelor antiidiareice	nu	da			
Încordarea mușchilor peretelui abdominal	nu	ușoară sau moderată localizată	ușoară sau moderată, difuză	exprimată	

Tabelul 2

Indexul activității colitei ulceroase nespecifice după MAYO

Indice	0	1	2	3
Nr. de defecații în 24 de ore	obișnuit	cu 1-2 defecații mai mult	cu 3-4 defecații mai mult	cu 5 defecații mai mult
Sânge în scaun	nu	urme de sânge în mai puțin de 50% din defecații	sânge în 50% din defecații	eliminarea sângelui fără scaun
Starea generală	în normă	boala ușoară	boala moderată	boala severă
Tabloul endoscopic	în normă sau boala neactivă	hiperemie, desen vascular șters, mucoasa ușor traumatică	hiperemie exprimată, desenul vascular lipsește, eroziuni	ulcerații, hemoragii spontane

STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE

Tabelul 3

Caracteristicile demografice și clinico-biologice ale pacienților

Caracteristicile	Pacienții cu infecție secundară intestinală, A (n = 47)	Pacienții fără semne de infecție secundară intestinală, B (n = 109)	P
Sexul			
masculin	27 (57,5%)	36 (33,0%)	= 0,0071
feminin	20 (42,5%)	73 (67,0%)	
Populația			
urbană	20 (42,6%)	48 (44,0%)	N 1
rurală	27 (57,4%)	61 (56,0%)	
Vârsta medie (ani)	39,15±12,82	41,68±12,30	N 2
Vârsta medie în debutul bolii (ani)	35,36±12,84	37,82±13,10	N 2
Durata bolii (ani)	3,82±5,77	3,69±3,61	N 2
Indexul modificat Truelove & Witts	9,34±2,48	6,74±2,35	= 0,0002
Indexul MAYO	8,91±1,87	6,83±2,30	= 0,0002
Numărul de pacienți cu:			
indexul modificat Truelove & Witts ≥11	14 (29,79%)	9 (8,26%)	= 0,0013
indexul MAYO ≥11	9 (19,15%)	4 (3,67%)	= 0,0043
Localizarea afectării:			
colita distală	13 (27,66%)	48 (44,04%)	N 3 = 0,0713
colita pe stânga	18 (38,30%)	40 (36,70%)	
colita subtotală și cea totală	16 (34,04%)	21 (19,26%)	
Numărul de pacienți cu:			
leucocitoză (> 9×10 ⁹ /mm ³)	26 (55,32%)	10 (9,17%)	= 0,0003
deviere spre stânga în leucogramă (> 6%)	31 (65,96%)	9 (8,26%)	= 0,0003
trombocitoză (> 320 × 10 ³ /mm ³)	11 (23,40%)	13 (11,93%)	N 3
VSH – > 10, la bărbați, și > 15, la femei	34 (72,34%)	41 (37,61%)	= 0,0003
majorarea nivelului de α ₂ -globuline	38 (80,85%)	75 (68,81%)	N 3
majorarea nivelului de γ-globuline	30 (63,83%)	57 (52,29%)	N 3
proteina C-reactivă pozitivă	16 (34,04%)	29 (26,61%)	N 3
anticorpi antifosfolipidici pozitivi	3 (6,38%)	36 (33,03%)	= 0,0003
Hemoglobina (g/l)	112,98±17,89	121,04±22,16	N 2
Eritrocitele (10 ¹² /l)	3,91±0,60	4,10±0,63	N 2
Leucocitele (10 ⁹ /l)	9,68±3,04	6,74±1,90	= 0,0002
nesegmentate (%)	11,00±9,09	2,55±2,56	= 0,0002
segmentate (%)	55,24±12,66	61,09±8,06	= 0,0002
limfocite (%)	23,11±9,31	27,80±6,72	= 0,0002
monocite (%)	6,33±3,33	5,83±2,88	N 2
Trombocitele (10 ⁹ /l)	379,75±149,75	285,46±108,45	= 0,0002
VSH-ul (mm/oră)	26,50±16,08	14,57±11,33	= 0,0002
Hematocritul (%)	33,16±5,64	37,06±6,41	= 0,0002
Proteina totală (g/l)	68,39±8,72	71,75±8,39	= 0,0252
albumină (%)	45,28±8,41	48,17±6,88	= 0,0262
globuline (%):			
α ₁ (%)	7,47±2,46	7,21±1,82	N 2
α ₂ (%)	12,48±2,44	11,45±2,38	= 0,0152
β (%)	12,41±2,23	13,31±2,77	N 2
γ (%)	21,61±5,61	19,33±3,71	= 0,0032
ALT (UI/l)	36,55±17,63	40,31±23,05	N 2
AST (UI/l)	26,43±12,56	29,26±13,06	N 2
Fosfatasa alcalină (UI/l)	182,36±57,30	195,56±41,17	N 2
Gamaglutamiltranspeptidaza (UI/L)	26,26±14,83	30,67±17,00	N 2
K ⁺ (nmol/l)	4,33±0,45	4,58±0,41	= 0,0002
Na ⁺ (nmol/l)	140,86±3,79	144,51±6,57	= 0,0002
Fe seric	12,33±9,90	9,41±5,18	= 0,0172
CIC	130,11±40,43	133,63±33,50	N 2
Ig G	1659,50±598,80	1809,81±612,45	N 2
Ig A	261,17±101,17	270,19±107,74	N 2
Ig M	169,75±68,73	170,19±60,77	N 2

N = ne semnificativ; 1 = criteriul χ^2 cu corecție la continuitate; 2 = criteriul Student; 3 = criteriul χ^2 .

Tabelul 4

Caracteristici demografice și clinico-biologice ale pacienților din grupul de tratament și din cel de control

Caracteristici	Grup de tratament (n = 25)	Grup de control (n = 22)	P
Sexul			
masculin	15 (60,00%)	13 (59,09%)	N1
feminin	10 (40,00%)	9 (40,91%)	
Vârsta medie (ani)	38,88±13,35	39,45±12,51	N2
Vârsta medie la debutul bolii (ani)	35,16±13,10	35,60±12,83	N2
Durata bolii (ani)	3,50±6,04	4,18±5,56	N2
Indexul modificat Truelove & Witts	9,44±2,16	9,23±2,84	N2
Indexul MAYO	9,04±1,62	8,77±2,16	N2
Numărul de pacienți cu:			
indexul modificat Truelove & Witts ≥ 11	7 (28,00%)	6 (27,27%)	N3
indexul MAYO ≥ 11	5 (20,00%)	4 (18,18%)	N3
flora patogenă	17 (68,00%)	13 (59,09%)	N3
flora condiționat-patogenă	8 (32,00%)	9 (40,91%)	
Localizarea afectării:			
colita distală	12 (48,00%)	7 (31,81%)	N3
colita pe stânga	8 (32,00%)	10 (45,45%)	
colita subtotală și cea totală	5 (20,00%)	5 (22,73%)	
Numărul de pacienți cu:			
leucocitoză (> 9 × 10 ⁹ /mm ³)	17 (68,00%)	9 (40,91%)	N3
deviere spre stânga în leucogramă (> 6%)	17 (68,00%)	14 (63,64%)	N3
trombocitoză (> 320 × 10 ³ /mm ³)	8 (32,00%)	3 (13,64%)	N4
VSH - > 10, la bărbați, și > 15, la femei	20 (80,00%)	14 (63,64%)	N3
Hemoglobina (g/l)	112,75±21,51	113,23±13,37	N2
Eritrocitele (10 ¹² /l)	4,02±0,72	3,79±0,42	N2
Leucocitele (10 ⁹ /l)	10,42±3,09	9,88±2,84	N2
nesegmentate (%)	12,54±10,68	9,32±6,81	N2
segmentate (%)	52,46±13,97	58,27±10,54	N2
limfocite (%)	23,65±10,08	22,55±8,63	N2
monocite (%)	6,78±3,34	5,86±3,33	N2
Trombocitele (10 ⁹ /l)	390,50±168,61	364,67±101,08	N2
VSH-ul (mm/oră)	27,08±16,57	25,86±15,88	N2
Hematocritul (%)	32,72±5,86	34,67±5,26	N2
Proteina totală (g/l)	66,86±7,24	69,71±8,88	N2
albumină (%)	45,52±9,45	45,12±8,08	N2
globuline (%):			
α1 (%)	7,03±1,97	8,33±2,39	= 0,047
α2 (%)	11,88±2,78	12,84±2,29	N2
β (%)	13,14±1,76	12,98±2,45	N2
γ (%)	23,45±7,33	20,60±4,51	N2
ALT (UI/l)	38,17±9,89	35,85±14,87	N2
AST (UI/l)	27,58±12,86	24,92±12,46	N2
Fosfataza alcalină (UI/l)	143,00±46,51	197,13±56,20	= 0,0002
Gamaglutamiltranspeptidaza (UI/L)	24,33±7,05	26,80±9,88	N2
K+ (nmol/l)	4,21±0,46	4,47±0,41	= 0,048
Na+ (nmol/l)	139,9±3,60	142,01±3,82	N2
Fe seric	10,07±9,07	13,99±8,39	N2
CIC	133,50±55,74	125,60±40,58	N2
Ig G	1558,03±542,36	1720,91±627,71	N2
Ig A	256,25±124,68	272,13±144,02	N2
Ig M	177,03±63,12	153,42±82,12	N2

N = ne semnificativ; 1 = criteriul χ^2 cu corecție la continuitate; 2 = criteriul Student; 3 = criteriul χ^2 ; 4 = criteriul Fisher.

corelează cu indexul activității, îndeosebi cu indexul activității Truelove & Witts ($r = 0,59$, $p < 0,001$). Numărul semnificativ mai mare al bolnavilor cu VSH-ul mărit în grupul A, com-

parativ cu grupul B (72,34% și 37,61%, respectiv; $p < 0,001$) poate fi explicat prin numărul mai mare de bolnavi cu grad înalt al activității bolii în grupul A. Cantitatea de leucocite și

de neutrofile nu are o corelație certă cu gradul activității bolii: coeficientul corelației Pirson între indexul activității Truelove & Witts și nivelul de leucocite/neutrofile este 0,2/0,22, respectiv. În același timp, numărul de pacienți cu leucocitoză și cu deviere spre stânga a formulei leucocitare este mult mai mare în grupul A, comparativ cu grupul B: 55,32% și 65,96%, comparativ cu 9,17% și cu 8,26%, $p < 0,001$. Probabil leucocitoza pronunțată și devierea spre stânga a formulei leucocitare reflectă nu atât grad de activitate a colitei ulceroase, cât suprapunerea unei infecții intestinale secundare.

Numărul de pacienți cu nivel majorat al altor indici ai sindromului inflamator general, așa ca $\alpha 2$ -, γ -globulinele, trombocitele, proteina C-reactivă pozitivă a fost același în ambele grupuri. Însă analiza comparativă a datelor medii a arătat scăderea semnificativă a trombocitelor ($p < 0,005$), a hematocritului ($p < 0,005$), a proteinei generale ($p < 0,05$), a albuminelor ($p < 0,05$) și mărirea nivelului $\alpha 2$ ($p < 0,05$) și al γ -globulinelor ($p < 0,005$) în grupul A. Probele biochimice ale ficatului și indicii imunologici nu se deosebeau veridic în grupurile supuse studiului (tab. 3).

Din 47 de bolnavi cu infecție intestinală secundară, tratamentul antibacterian a fost efectuat la 25 de bolnavi (grupul de tratament) și 22 de bolnavi au constituit grupul de control. Caracteristicile demografice și clinice ale grupurilor sunt expuse în tabelul 4.

Nu a fost depistată o diferență semnificativă în grupurile de tratament și de control în funcție de sex, vârstă, durata a bolii, localizare a procesului patologic în colon și gradul de severitate a bolii. Nu a fost atestată o diferență semnificativă, de asemenea, conform indicilor principali de laborator, ceea ce permite de conchis că randomizarea pacienților a fost adecvată.

În rezultatul tratamentului efectuat starea pacienților s-a ameliorat semnificativ în ambele grupuri (tab. 5).

În grupul de tratament au fost depistate rezultate mai

semnificative: indexul modificat de activitate după Truelove & Witts peste 10 zile s-a redus până la $3,56 \pm 1,92$, în grupul de tratament, și până la $5,09 \pm 3,21$, în grupul de control ($p < 0,05$). Deja peste 10 zile în grupul de tratament nu au fost pacienți cu grad sever de acutizare, au rămas 2 bolnavi (8,0%) cu grad moderat și 11 bolnavi (44,0%) au fost în stare de remisiune clinică. În același timp, în grupul de control au rămas 6 pacienți (27,3%) cu activități severă și moderată, dar remisiune clinică a fost obținută numai la 6 bolnavi (27,3%). În această perioadă nu a fost evidențiată diferență semnificativă în grupuri studiate conform indicilor principali de laborator. Probabil indicele biologice se normalizează mai lent, comparativ cu semne clinice.

Peste 30 de zile a fost obținută o diferență veridic mai semnificativă dintre grupurile de tratament și de control (tab. 5). Indexul modificat de activitate după Truelove & Witts s-a redus până la $2,38 \pm 1,25$, în grupul de tratament, și până la $4,73 \pm 2,41$, în grupul de control ($p < 0,001$). În grupul de tratament pacienți cu grad sever și moderat de acutizare nu au rămas și la 19 bolnavi (79,2%) a fost obținută remisiunea clinică. În același timp, în grupul de control la 6 pacienți (27,3%) se menținea activitatea moderată a CUN și numai la 4 bolnavi (18,2%) a fost obținută remisiunea stabilă ($p < 0,001$). În grupul de tratament peste 30 de zile nu au rămas niciun pacient cu leucocitoză și cu deviere a formulei leucocitare sau cu accelerarea VSH-ul, în timp ce, în grupul de control aceiași indici au fost majorați în $> 25\%$ din cazuri, iar devierea formulei leucocitare s-a păstrat la 54,5% dintre bolnavi. Numărul mediu al leucocitelor în grupul de tratament a fost de $6,15 \pm 3,93 \times 10^9/\text{mm}^3$, în grupul de control – de $9,43 \pm 4,53 \times 10^9/\text{mm}^3$ ($p < 0,01$). Deci remisiunea a fost obținută mai repede și la număr mai mare de pacienți în grupul de tratament, pe când în grupul de control la a 30-a zi de monitorizare 6 bolnavi (27,3%) au fost transferați la alte scheme de tratament din cauza lipsei de răspuns adecvat la terapie.

Tabelul 5

Gradul activității bolii și indicii principali de laborator peste 10 și peste 30 de zile de tratament în grupurile de tratament și de control

Caracteristici	Peste 10 zile			Peste 30 de zile		
	Grup de tratament (n = 25)	Grup de control (n = 22)	P	Grup de tratament (n = 24)	Grup de control (n = 22)	P
Indexul Truelove & Witts	3,56±1,92	5,09±3,21	= 0,051	2,38±1,25	4,73±2,41	= 0,0001
Numărul de pacienți cu:						
indexul Truelove & Witts ≥ 11 (boala severă)	0	1(4,5%)	N2	0	0	= 0,0002
6-10 (boala moderată)	2 (8,0%)	5(22,7%)		0	6(27,3%)	
3-5 (boala ușoară)	12(48,0%)	10(45,5%)		5(20,8%)	12(54,5%)	
≤ 2 (remisiune)	11(44,0%)	6(27,3%)		19(79,2%)	4(18,2%)	
Numărul de pacienți cu:						
leucocitoză ($> 9 \times 10^9/\text{mm}^3$)	8(32,0%)	9(40,9%)	N2	0	6(27,3%)	= 0,0083
deviere spre stânga ($> 6\%$)	8(32,0%)	11(50,0%)	N2	0	12(54,5%)	= 0,0003
trombocitoză ($> 320 \times 10^3/\text{mm}^3$)	8(32,0%)	3(13,6%)	N3	3(12,5%)	5(22,7%)	N3
VSH > 10 , la bărbați, și > 15 , la femei	14(56,0%)	9(40,9%)	N2	0	6(27,3%)	= 0,0083
Leucocitele (109/l)	8,46±4,01	8,98±3,64	N1	6,15±3,93	9,43±4,53	= 0,011
N = nesemnificativ; 1 = criteriul Student; 2 = criteriul χ^2 ; 3 = criteriul Fisher						

Tabelul 6

Evoluția bolii pe parcursul a 12 luni de supraveghere

Indice	Peste 6 luni			Peste 12 luni		
	Grup de tratament (n = 24)	Grup de control (n = 22)	P	Grup de tratament (n = 24)	Grup de control (n = 22)	P
Menținere a remisiunii	20 (83,3%)	9 (40,9%)	= 0,0081	13 (54,2%)	0	= 0,0002
O acutizare	4 (16,7%)	4 (18,2%)	N2	9 (37,5%)	4 (18,2%)	N2
2 și mai multe acutizări sau schimbare a schemei de tratament	0	9 (40,9%)	= 0,0002	2 (8,3%)	18 (81,8%)	= 0,0002
Colectomie	0	0	N2	0	2 (9,1%)	N2

N = ne semnificativ; 1 = criteriul χ^2 ; 2 = criteriul Fisher

Evoluția bolii în grupurile de studiu pe parcursul următoarelor 12 luni este redată în tabelul 6. Observațiile ulterioare au arătat: peste 6 luni în remisiunea menținută se aflau 20 de bolnavi (83,3%), din grupul de tratament, și numai 9 (40,9%), din grupul de control ($p < 0,005$). Pe parcursul primelor 6 luni de supraveghere niciun bolnav din grupul de tratament nu a prezentat mai mult de o acutizare și nici la un pacient nu a fost modificată schema de tratament. În același timp, în grupul de control la 9 bolnavi s-a atestat mai mult decât o acutizare sau nu s-a obținut remisiunea completă; fapt care a necesitat schimbarea schemei de tratament (inclusiv adăugarea tratamentului antibacterian și a corticosteroizilor parenteral).

Peste 12 luni de monitorizare, menținerea remisiunii s-a depistat la 13 bolnavi (54,2%), în grupul de tratament, dar în grupul de control remisiunea nu a fost obținută nici la un pacient ($p < 0,001$). Majoritatea bolnavilor din grupul de control (18 bolnavi, 81,8%) au avut 2 și mai multe acutizări, iar 17 dintre ei (77,3%) au fost transferați la alte scheme de tratament și la 2 bolnavi (9,1%) a fost efectuată colectomia după indicații absolute (la 1 pacient – hemoragie profundă, la altul – perforația colonului). În același timp, în grupul de tratament au fost doar 2 bolnavi cu mai mult decât o acutizare și la ambii în analiza bacteriologică repetată a maselor fecale s-a depistat o disbioză pronunțată, din care cauza a fost efectuat tratamentul antibacterian repetat (cu rifaximină).

Așadar, în grupul de tratament se înregistrează o diminuare mai expresivă a bolii, comparativ cu grupul de control. Introducerea ciprofloxacinei și a metronidazolului în schemele standard de tratament al acutizărilor severe și moderate ale colitei ulceroase nespecifice a contribuit la reducerea relativă a riscului de o acutizare cu 72% (tab. 7), iar riscul de două și mai multe acutizări – cu 89,9%.

Tabelul 7

Reducere absolută și relativă a riscului de acutizări pe parcursul a 12 luni de supraveghere

Risc	Reducere absolută a riscului	Reducere relativă a riscului
O acutizare	42,4	72%
2 și mai multe acutizări sau schimbare a schemei de tratament	73,5	89,9%

Discuții

Datele literaturii contemporane de specialitate despre eficacitatea tratamentului antibacterian în CUN sunt contradictorii. Tradițional, încă din anii 70-80 ai secolului XX, antibioticele au fost folosite în tratamentul combinat al acutizărilor severe în CUN. Însă investigațiile controlate ulterioare au arătat lipsa efectului de la introducerea în schemele standard a tratamentului de 7 zile de vancomicină peroral [7], a tratamentului de 5 zile de metronidazol intravenos [6], a tratamentului de 10 zile de ciprofloxacină peroral [8] sau intravenos [9]. Aceasta a contribuit la excluderea tratamentului antibacterian din ghidurile naționale și internaționale de management al CUN [10, 11]. În *Consensus de management al bolilor inflamatorii intestinale pentru regiunea Asia-Pacific* se specifică introducerea antibioticelor în complicațiile infecțioase ale CUN [12].

Dar trebuie de menționat faptul, că în investigațiile susnumite tratamentul antibacterian era indicat la toți pacienții cu colita ulceroasă nespecifică, forma severă și cea foarte severă, fără a ține cont de prezența sau de absența semnelor infecției secundare. Acest fapt, probabil, nu a permis obținerea rezultatelor pozitive statistic veridic semnificative, cu toate că toți autorii observau o tendință de evoluție mai favorabilă în rezultatul tratamentului antibacterian.

Conform datelor oferite de literatura de specialitate [2, 4] și conform datelor din studiul actual, prezența infecției secundare nu este obligatorie la pacienții cu CUN severă și moderată (după datele noastre – 30,1%). Deci numai la acești pacienți severitatea bolii poate fi cauzată de suprapunerea infecției intestinale secundare și deci numai aceasta și necesită tratament antibacterian. La majoritatea pacienților severitatea acutizărilor este condiționată, probabil, de alte cauze, inclusiv de agresiune autoimună, și administrarea suplimentară a antibioticelor nu este eficientă.

În același timp, studiile controlate au arătat eficacitatea tratamentului antibacterian combinat cu ciprofloxacina și cu metronidazol în boala Chron [13, 14] și în alte patologii intestinale [3]. Studiul original efectuat în țările scandinave de către Turunen U. *et al.* [15] a demonstrat efectul benefic al tratamentului de lungă durată (6 luni) cu ciprofloxacina, pentru obținerea și pentru menținerea remisiunii în CUN. Rezultatele veridic mai semnificative au fost obținute peste 3 luni de tratament, iar apoi diferențele dintre grupurile de tratament

și de control s-au micșorat considerabil. Posibil tratamentul îndelungat antibacterian cauzează o disbioză intestinală persistentă care influențează nociv evoluția bolii.

Concluzii

Studiul actual a demonstrat că infecția intestinală secundară deseori agravează acutizările moderate și severe ale CUN (30,1% din cazuri). Leucocitoza cu deviere a formulei leucocitară spre stânga și mărirea considerabilă a VSH-ului reprezintă criterii informative în infecția intestinală secundară. Pentru depistarea infecției intestinale secundare este necesar de efectuat analiza bacteriologică a maselor fecale.

Rezultatul investigației date confirmă faptul că tratament antibacterian de scurtă durată (10 zile) cu ciprofloxacina și cu metronidazol diminuează esențial evoluția bolii la bolnavii cu acutizări severe și moderate ale colitei ulceroase nespecifice, complicate cu o infecție intestinală secundară.

Bibliografie

- Asakura H., Suzuki K., Kitahora T., Morizane T. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of crohn's disease and ulcerative colitis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008; 23: 1794-1801.
- Ng S. C., Hart A. L., Kamm M. A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory Bowel Disease*, 2009; 15: 300-10.
- O'Hara A. M., Shanahan F. Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание* 2008; 1: 236-247.
- Tamboli C. P., Neut C., Desreumaux P. et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2004; 53: 1-4.
- Vanderpool Ch., Fang Yan., Polk D. B. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2008; 14: 1585-96.
- Chapman R. W., Selby W. S., Jewell D. P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*, 1986; 27: 1210-12.
- Dickinson R. J., O'Connor H. J., Pinder I. et al. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of ulcerative colitis. *Gut*, 1985; 26: 1380-84.
- Mantzaris G. J., Archavlis E., Christoforidis P. et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 1997; 92: 454-6.
- Mantzaris G. J., Petraki E., Archavlis E. et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2001; 36: 971-4.
- Carter M. J., Lobo A. J., Travis S. P. L. on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2004; 53(Suppl. V): v1-v16.
- Kornbluth A., Sachar D. B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology*, 2004; 99: 1371-85.
- Qin Ouyang., Rakesh Tandon., Goh K. L. et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006 (21): 1772-82.
- Greenbloom S. L., Steinhart H. A., Greenberg G. R. Ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 1998; 12: 53-6.
- Prantera C., Zannoni F., Scribano M. L. et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *American Journal of Gastroenterology*, 1996; 91: 328-32.
- Turunen U. M., Farkkila M., Hakala K. et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 1998; 115: 1072-78.

Svetlana Țurcan, dr., conferențiar cercetător

Laboratorul Gastroenterologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, Str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 403519, 205539

E-mail: veisa@mail.ru

Recepționat 14.12.2009

Colecistostomia laparoscopică în tratamentul colecistitei acute la bolnavii de vârstă avansată

I. Ciutac

Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Curs Endoscopie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Laparoscopic Cholecystostomy in Treatment of Acute Cholecystitis in Elderly and Senile Patients

The study analyzed treatment outcomes of 401 elderly and senile patients (61-99 years old) with different associated diseases posing major surgical risk. Following minimally invasive surgical procedures all patients underwent different variants of laparoscopic cholecystostomy with lithotripsy as a preventive or definitive stage of surgical treatment. 1.2% (5) of the patients died of complications. In the control group of 104 comparable patients who underwent classic surgery the mortality rate was 19.2% (20). Minimally invasive laparoscopic methods led to a considerable reduction of the mortality rate to nearly 1/16 of those undergoing traditional surgery.

Key words: laparoscopic cholecystostomy, elderly and senile patients.

Лапароскопическая холецистотомия в лечении больных острым холециститом пожилого и старческого возраста

Были изучены результаты лечения 401 больного пожилого и старческого возраста (61-99 лет) с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и с высоким операционным риском. Отдавая предпочтение активной хирургической тактике, всем больным произведена щадящая лапароскопическая холецистотомия с удалением камней, как превентивный или окончательный метод хирургического лечения. В результате осложнений умерли 5 (1,2%) больных, по сравнению с контрольной группой – 104 больных, которые были оперированы традиционным способом. В этой группе летальность составила – 20 (19,2%) больных. Таким образом, в результате внедрения щадящих лапароскопических методов у больных пожилого и старческого возраста, уровень летальности снизился в 16 раз.

Ключевые слова: острый холецистит, пожилой возраст, лапароскопическая холецистотомия.

Actualitatea problemei

Tratamentul colecistitei acute continuă să fie o problemă actuală. Conform datelor *National Institutes of Health*, 10-15% din populația matură suferă de boala litiazică. Odată cu înaintarea în vârstă, ea se întâlnește mai des, iar după vârsta de 70 de ani frecvența afecțiunii ajunge la 27,7% [21]. Colecistolitiaza, după area de răspândire, cedează numai aterosclerozei și este cauza a 2,5 mln. de operații urgente pe căile biliare programate anual pe glob [1, 2, 23]. Și până în prezent letalitatea post-operatorie în colecistita acută rămâne relativ înaltă și variază în limitele de la 0,9% până la 3,7% [5, 7, 16, 31]. În același timp, la vârstnici și senili cu boli concomitente severe, letalitatea este cu mult mai înaltă ea atinge la 8-22% și chiar mai mult [2, 3, 26]. Trebuie de ținut cont că în colecistita acută contingentul de bolnavi în etate alcătuiește 40-60% [13, 32].

Începând cu anii 80 ai secolului trecut, în scop de reducere numărului a complicațiilor și a letalității la acest contingent de bolnavi, au început să se practice diferite procedee curative laparoscopice decompressive, pentru jugularea puseului acut în colecistita acută, ca etapă preliminară a tratamentului chirurgical sau etapă definitivă. O direcție în acest sens a fost puncția singulară transhepatică sau directă a veziculei biliare, cu scop de decomprimare sub control laparoscopic [16, 24, 27, 30]. După părerea autorilor, efectul pozitiv al puncției singulare este lichidarea hipertensiunii intraveziculare la o mare parte dintre bolnavi, ceea ce contribuie la ameliorarea microcirculației în pereții veziculei și la stoparea procesului inflamator. O răspândire mai largă în practica medicală îi revine metodei colecistostomie transcutanată transhepatică, cu un microcateter introdus printr-un ac special în lumenul veziculei biliare, prin marginea ficatului și patul colecistului [18, 22, 26, 29]. Drenarea permanentă a veziculei oferă posibilitatea de lichidare rapidă a focarului inflamator și a icterului mecanic, și de a pune în evidență starea căilor biliare prin colecistocolangiografie anterogradă, prognozarea evoluției procesului patologic, de a efectua un examen minuțios al bolnavului, de a pregăti bolnavul pentru operație programată, durata perioadei preoperatorii fiind stabilită individual în funcție de recuperarea patologiei asociate. La bolnavii, la care și după recuperare rămân contraindicații pentru anestezia generală, chirurgii se abțin de la intervenția chirurgicală radicală și bolnavii sunt externați, contingentul dat ajungând până la 62,5%. Odată cu utilizarea pe scară largă a ultrasonografiei cu țel de diagnosticare în colecistita acută, metoda a început să se utilizeze și în decomprimarea veziculei biliare [4, 6, 8, 9, 10, 21]. Metoda ultrasonografică nu se contrapune

celei laparoscopice, dar, după părerea unora [16, 21], metoda poate fi indicată bolnavilor extrem de gravi, cu sindromul de agravare reciprocă, la care este contraindicată nu numai laparotomia, dar chiar și laparoscopia. Deficiența metodelor de decomprimare punțională laparoscopică și ultrasonoră constă în faptul că nu se rezolvă problema colecistolitiaziei și la o mare parte dintre bolnavii externați, mai devreme sau mai târziu, apare recidiva bolii și ei sunt reinternați în secțiile de chirurgie, ceea ce mărește numărul de bolnavi din grupul de risc [19, 26]. Operația radicală este riscantă, unii bolnavi fiind supuși colecistostomiei tradiționale, însoțită de o letalitate înaltă [25].

Pentru rezolvarea colecistolitiaziei, unii autori după puncție și după extragerea conținutului colecistului, extraabdominalizează fundul veziculei biliare printr-o incizie microlaparatomică, formând o fistulă cu pereții veziculei fixată de piele, iar litextractia, se face temporizat prin fistula biliară în timpul pansamentelor. Metoda a fost elaborată de către Prudcov I. D. în 1981. Însă premisa principală pentru efectuarea acestei manipulații este gradul de mobilitate al veziculei biliare. În condițiile inflamației distructive a colecistului la o mare parte dintre bolnavi extragerea perețului fundului colecistului până la nivelul pielii este imposibilă, mai ales în caz de obezitate, chiar și dacă vezicula biliară este mobilă. În cazurile de reușită, fistula biliară persistă timp îndelungat în 25-30% din cazuri sau, în general, nu se închide influențând și calitatea vieții [20].

Un interes deosebit în problema date este colecistectomia laparoscopică (CL) care, după 1987, a făcut ocolul lumii, iar actualmente este metoda de bază în tratamentul colecistitei acute. Totodată, la bolnavii de vârstă senilă, cu boli asociate severe, CL nu este operația de elecție. Deși CL este miniinvasivă în comparație cu colecistectomia tradițională, totuși pentru bolnavii cu risc operator-anestezic rămâne una periculoasă [11, 25]. Inconveniente principale ale CL sunt legate de influența negativă a pneumoperitoneului (PP) asupra sistemelor cardiovascular și respirator, care poate duce la decompensarea lor [14, 23].

După opinia unor autori [22, 23], la bolnavii cu colecistita acută distructivă și cu risc anestezico-operator înalt inconveniente colecistectomiei tradiționale și CL se echivalează și la acest contingent de bolnavi se recomandă colecistostomia.

Deși contingentul bolnavilor cu colecistită acută, de vârstă înaintată este mare, activitatea chirurgicală la ei nu depășește 60%. Implementarea în practică a CL nu a ridicat câtuși de puțin activitatea chirurgicală la acești bolnavi [15, 20].

Deci din cele enumerate anterior rezultă o situație paradoxală: la cea mai dificilă categorie de bolnavi, CL, deși fiind miniinvasivă, are o utilizare limitată din cauza efectelor negative ale PP și ale anesteziei generale. Rezultă că, pentru prevenirea complicațiilor și pentru reducerea letalității, procedeele decompressive laparoscopice cu sau fără, litextracție au fost și mai rămân actuale și în prezent la această categorie de bolnavi.

Material și metode

Din anul 1981, am început a practica în clinica noastră operații cruțătoare laparoscopice – colecistolitostomia laparoscopică (CLSL) ca o operație impusă de situația gravă în care se află pacientul cu risc operatoriu major. Aceste operații au fost aplicate la 596 de bolnavi cu colecistită și cu pancreatită acută, dintre care la 401 pacienți cu colecistită acută, de vârstă senilă, cu boli concomitente severe, și care sunt obiectul acestui studiu. Bărbați au fost 115, femei – 286. Analiza vârstei a arătat că 166 (41,4%) de pacienți au avut vârsta între 61-70 de ani, 172 (42,9%) – între 71-80 de ani, 56 (14%) – între 81-90 de ani, iar la 7 (1,7%) vârsta a variat între 91-97 de ani. Mai mult dintre jumătate de pacienți – 235 (56,8%) aveau vârstă mai mare de 70 de ani.

Anamneza a relevat că accesul primar de colecistită acută a fost la 127 (31,7%) de pacienți, iar la 274 (68,3%) a fost constatată anamneză îndelungată a bolii litiazice – până la o perioadă mai mare de 15 ani. Numărul mare de accese biliare la bolnavi epuizează rezerva de rezistență și agravează starea organismului. Așadar 254 (63,3%) de bolnavi au suportat câteva accese, printre care la 103 (25,7%) acestea au fost mai mult de 15 la număr. Acest fapt duce la dezvoltarea diverselor complicații și la antrenarea în procesul patologic a parenchimului ficatului, a papilei Vater, a pancreasului, a duodenului, precum și a altor organe și sisteme. Dintre 274 de pacienți, numai 45 nu s-au adresat după ajutor medical, 60 s-au adresat medicilor de familie, însă, din diferite motive, nu au fost internați. Majoritatea – 139 de pacienți, s-au tratat mai înainte în deferite staționare chirurgicale, însă în legătură cu tarele comorbide severe și cu eficacitatea relativă a tratamentului conservativ, 31 de bolnavi s-au abținut de la tratament chirurgical, restul bolnavilor – 108 (26,9%), cu accesul de colică biliară, jugulat nu li s-a propus operație din cauza bolilor asociate severe. Ei au fost externați cu recomandarea supravegherii la medicul de familie, iar reinternarea fiind indicată în acutizarea bolii (tab.1).

Datele noastre corelează cu relațiile altor autori [16, 20] care, de asemenea, comunică că și după diagnosticul stabilit de colecistită litiazică la o mare parte dintre pacienți de vârstă, înaintată, conservativ accesul se jugulează, medicii se grăbesc să-i externeze. După părerea autorilor, acești bolnavi sunt operați numai în cazurile indicațiilor vitale, urmate de o mortalitate crescută.

Experiența noastră a arătat că în colica biliară și în colecistita acută catarală, terapia conservativă în multe cazuri este capabilă să juguleze acutizarea procesului inflamator în vezicula biliară la moment. Însă efectul pozitiv este provizoriu și după un oarecare interval de timp bolnavul din nou se

internează în spital, de obicei în alt staționar, dar într-o stare mai gravă, și tot se repetă de la început și continuă până atunci când survine o complicație ce necesită intervenție de urgență, însă întârziată ca tratament chirurgical.

Tabelul 1

Repertizarea bolnavilor în funcția de motivul abandonării tratamentului chirurgical

Numărul de bolnavi cu anamneză îndelungată de boală litiazică	Nu s-au adresat la medic	S-au adresat, dar nu au fost internați	Au refuzat tratamentul chirurgical	Nu li s-a propus tratamentul chirurgical din cauza bolilor asociate
274	45	90	31	108
% din numărul total de bolnavi n = 401	11,2	22,5	7,7	26,9

În timpul primelor 24 de ore din debutul puseului acut au fost internați 147 (36,7%) de pacienți. În majoritatea cazurilor aceștia au fost bolnavii care pentru prima oară au fost internați în secția chirurgie cu colecistită acută litiazică. În intervalul 24-48 de ore au fost internați 112 (27,9%); 48-72 de ore – 72 (18%), mai târziu de 72 de ore – 70 (17,4%) de pacienți. Cauzele internării bolnavilor în secțiile de chirurgie mai târziu de 24 ore au fost:

- În 128 de cazuri adresarea tardivă a pacienților, care deja s-au tratat în staționar cu colecistită acută litiazică și poate fi explicată prin obișnuința lor de a administra spasmolitice și analgezice la apariția durerilor în hipocondrul drept, în speranța efectului pozitiv vremelnic de jugulare a accesului de colică biliară, spre deosebire de bolnavii cu accesul primar algic care au fost trimiși în staționar cu preponderență în primele 24 de ore.
- Erorile diagnostice ale medicilor de familie sau ale serviciilor de urgență – în 82 de cazuri.
- Internarea și tratamentul nejustificat în secțiile terapie și în spitalul infecțios (în cazurile de icter) – 31 de bolnavi.
- Erorile diagnostice în alte staționare chirurgicale (Aviasan) – 13 pacienți.

Frecvența erorilor diagnostice la trimiterea în staționar au fost înregistrate la 134 (33,4%) de bolnavi. Este relativ înaltă și rata erorilor diagnostice la internarea bolnavilor în staționar, care ajungea la 16,5% (66 de bolnavi). Din cele expuse rezultă că la bolnavii investigați de vârstă senilă au fost dificultăți diagnostice. La toți bolnavii, laparoscopic s-a constatat colecistita acută. Analiza cauzelor erorilor diagnostice arată că cauza lor este nu numai vârsta înaintată, dar și patologia asociată severă, deseori în stadiul de decompensare, care maschează maladia acută de bază cu atipism al tabloului clinic.

Concomitent cu colecistita acută, la toți bolnavii s-a depistat o patologie asociată severă, deseori în diferite combinații (tab.2).

După cum se relevă în tabel, la 401 bolnavi s-au depistat 1584 de patologii (3-4 patologii asociate la un

pacient). Majoritatea bolnavilor s-au internat în stare gravă, cauzată de patologia cardiovasculară, pulmonară, endocrinologică acutizată de declanșarea colecistitei, iar în multe cazuri și de intoxicația provocată de inflamația distructivă a colecistului și de prezența a icterului mecanic. La o mare parte dintre bolnavi, 273 (66,6%), s-a depistat sindromul de agravare reciprocă a patologiei de bază și a celor concomitente care, după manifestarea lor, aveau un caracter de concurență. În rezultatul laparoscopiei diagnostico-curative a fost stabilită forma morfologică de inflamație a veziculei biliare (tab.3).

În afară de această, la majoritatea bolnavilor colecistita acută a fost complicată (tab.4).

La 1/3 dintre pacienți complicațiile au fost multiple. La 133 a fost depistată patologia CBP; coledocolitiază – la 121 de bolnavi, dintre care la 24, asociată cu papilostenoză; papilostenoză izolată – la 12; icter mecanic – la 110; colangită acută – la 49; insuficiență hepatică acută – la 49 de pacienți.

Reieșind din cele expuse și anume: vârsta înaintată, cu evoluție severă a afecțiunilor de bază și a terei asociate, iar, la o parte considerabilă dintre pacienți, și cu sindromul de agravare reciprocă, s-a determinat un risc operatoriu înalt (tab.5).

După cum se vede din tabel, la toți bolnavii gradul de risc operatoriu a fost semnificativ.

Metodica colecistostomiei laparoscopice cu înlăturarea calculilor din vezicula biliară efectuată prin 6 procedee:

- Colecistolitostomia (CLSL) directă, cu fixarea veziculei biliare la peretele abdominal anterior.
- CLSL cu aplicarea unei „suturi în bursă” pe peretele vezicular.
- CLSL „ideală”, cu drenare transparietohepatică.
- CLSL prin abord intercostal.
- Colecistolitotomie cu aplicarea suturii etanșe a defectului veziculei biliare.
- Colecistostomie transhepatică.

CLSL directă, efectuată la 198 de pacienți, a fost realizată în 2 etape succesive:

1. Etapa intraperitoneală, cu control laparoscopic.
2. Etapa extraperitoneală, cu control deschis.

În prima etapă, după instalarea pneumoperitoneului (PP), după revizia cavității abdominale și stabilirea diagnosticului colecistită acută, sub control laparoscopic, vezicula biliară este punctonată prin perețele fundului ei, se aspiră bila, iar mai apoi, cu o pensă de prehensiune, introdusă printr-un trocar cu diametrul de 10 mm prin rebordul costal drept, perpendicular fundului colecistului, peretele veziculei în jurul orificiului punțional este fixat cu brașele pensei. După fixarea colecistului din partea pielii în zona introducerii pensei se face o incizie a pielii și a țesutului subcutanat până la aponevroză, cu o lungime de 2-3 cm. Fundul fixat al colecistului prin, stratul muscular lărgit, este exteriorizat până la nivelul aponevrozei. PP este lichidat și cu aceasta prima etapă, care durează numai 5-10 min, se încheie. Etapa a doua se efectuează extraperitoneal, sub control vizual în absența PP și a unei influențe minime asupra stării bolnavului.

Tabelul 2

Bolile asociate depistate la bolnavii cu colecistita acută

Nr. d/o	Denumirea bolii	Nr. de cazuri
1.	Cardiopatie ischemică (CI). Angor pectoral în efort	95
2.	CI, angor pectoral stabil	112
3.	CI, tulburări acute ale circulației miocardului	9
4.	CI, infarct miocardic acut	5
5.	CI, infarct miocardic vechi	34
6.	CI, tulburări de ritm și de conductibilitate (febrilație atrială, bloc de conductibilitate, gr. I-II)	139
7.	CI, insuficiență cardiovasculară, gr. II-III-IV-V	153
8.	Vicii mitrale și aortale	9
9.	Boală hipertonică, gr. II-III	204
10.	Bronșită cronică obstructivă	113
11.	Pneumoscleroză difuză și emfizem pulmonar	173
12.	Astm bronșic	16
13.	Insuficiență respiratorie, gr. II-III	42
14.	Pneumonie acută	11
15.	Tuberculoză pulmonară	7
16.	Traheobronșita acută	3
17.	Diabet zaharat	50
18.	Hepatite și ciroze hepatice	161
19.	Obezitate, gr. III-IV	64
20.	Cașexie senilă	15
21.	Hemipareză după ictus cerebral acut	8
22.	Alte patologii	161
În total		1584

Tabelul 3

Forma de inflamație a colecistului

Nr. de bolnavi	Colecistita		
	Catarală	Flegmonoasă	Flegmonoasă-gangrenoasă
Abs.	126	242	33
%	31,4	60,3	8,2

Tabelul 4

Caracterul și frecvența formelor complicate în colecistita acută

Denumirea complicațiilor	Nr. de cazuri	
Coledocolitiază	121	
Papilostenoză asociată	24	
Papilostenoză izolată	12	
Icter mecanic	110	
Colangită acută	49	
Insuficiență hepatică acută	49	
Pancreatită	76	
Infiltrat paravezicular	122	
Abces paravezicular	9	
Peritonită locală	23	
Peritonită difuză	9	
În total		512

Pe fundul veziculei se aplică 2 fire de reper, pensa se înlătură, printr-o incizie de 1,0-1,5 cm lumenul veziculei se deschide și se aspiră bila restantă, iar apoi se înlătură concremențele. Controlul litextractiei se face prin colecistoscopie. În lumenul veziculei se instalează un dren ermetizat printr-o

Tabelul 5

**Gradul de risc operatoriu
în lotul de bolnavi, conform ASA**

Gradul de risc	Nr. de bolnavi
Gr. I	0
Gr. II. Pacienți cu tulburări sistemice deintensitate medic	0
Gr. III. Pacienți cu tulburări organice severe	259 (64,6%)
III a. Boli generale compensate	105 (26,2%)
III b. Boli generale subcompensate și decompensate, cu limitarea activității fizice	154 (38,4%)
Gr. IV. Pacienți cu boli sistemice severe, care amenință viața bolnavului (insuficiență cardiacă marcantă, angor persistent, aritmii cardiace, insuficiența respiratorie, insuficiență hepatică avansată, insuficiență renală)	113 (28,2%)
Gr. V. Pacienți muribunzi, cu șanse mici de supraviețuire, care au fost operați în stare disperată (infarct miocardic acut, tulburări acute ale circulației miocardului, diabet zaharat decompensat cu stare precomatoasă)	29 (7,2%)

sutură în bursă. Pereții veziculei în jurul stomei prin 3-4 fire sunt fixați de aponevroză. Plaga în limitele pielii și a țesutului subcutanat, se închide cu 1-2 suturi. Colectostoma creată asigură drenarea permanentă a colecistului. Operația este lejeră, simplă și poate fi efectuată în orice staționar chirurgical. Metoda este indicată în cazul colecistitei catarale și a celei distructive, asociată sau nu cu icter mecanic, ca prima etapă a tratamentului chirurgical. În acest caz, după decomprimare și după ameliorarea stării pacientului, se va efectua operația radicală. Acest procedeu se poate aplica și pacienților, cărora metoda operatorie radicală este contraindicată, iar localizarea veziculei nu permite folosirea altor procedee de colecistotomie. Un inconvenient al procedurii constă în formarea fistulelor biliare (3-4% din cazuri), cu o necesitate ulterioară de lichidare extraperitoneală a fistulei.

CLSL directă cu aplicarea unei suturi provizorii în bursă a fost folosită în 90 de cazuri, pentru a exclude formarea fistulelor biliare persistente.

Prima etapă este analogică aceluiași etape a procedurii precedente. Însă după litextractie și după aplicarea colecistostomei, pe peretele veziculei se aplică o sutură în bursă suplimentară, capetele căreia nu se ligaturază, ci se scot în afara plăgii. După ameliorarea stării pacientului și după un control radiologic repetat (la 5-7-a zi), tubul se suprimă, sutura în bursă se ligaturează și defectul veziculei se închide. Metoda sus-numită este indicată în cazurile în care colecistectomia nu este programată sau este indicată ulterior, după o recuperare îndelungată a bolilor asociate.

CLSL „ideală” a fost efectuată la 47 de pacienți (brevet de invenție nr. 1178419 din 15.08.1985). În timpul etapei intraperitoneale, cu un ac special vezicula biliară este puncționată prin marginea ficatului și prin patul biliar, cu amplasarea unui dren în lumenul veziculei, după ce acul este extras. Capătul distal al drenului este modelat în formă de spirală, pentru prevenirea dislocației lui. După evacuarea bilei prin drenul transhepatic, vezicula este fixată cu pensa și este tracționată în grosimea peretelui abdominal până la aponevroză, cu deschiderea lumenului și cu înlăturarea concremențelor. După

controlul litextractiei, defectul veziculei biliare este suturat în 2 planuri și repus în cavitatea abdominală în poziția sa normală. Plaga abdominală se închide. Drenul instalat, prealabil, în lumenul colecistului asigură o drenare adecvată a colecistului și a căilor biliare chiar și în condițiile inflamației distructive. La finele operației, un dren de protecție este amplasat în spațiul subhepatic. Avantajul procedurii constă în ermetismul complet al plăgii veziculare, ce exclude formarea fistulelor biliare.

Metoda este indicată bolnavilor țarați ca etapă definitivă a tratamentului chirurgical în colecistita acută catarală și în cea flegmonoasă, în ultimul caz cu condiția lipsei infiltrației severe a pereților colecistului, care ar împiedica suturarea etanșă a veziculei biliare. Metoda este contraindicată în icterul mecanic.

CLSL prin abord transcotal a fost folosită la 12 pacienți în cazul unei poziții înalte (mai sus de rebordul costal) a marginii ficatului și a veziculei biliare, poziție ce nu permite exteriorizarea veziculei biliare prin peretele abdomenului. Calea de acces va fi în spațiul intercostal VIII-IX. Etapele I și II vor fi analogice celor descrise anterior. După litextractie și după aplicarea colecistostomei, peretele fundului veziculei biliare este fixat de peritoneul rebordului costal respectiv spațiului intercostal.

Colecistolitomia cu sutură etanșă a veziculei biliare, fără efectuarea drenării colecistului, a fost efectuată în 36 de cazuri. Prima și a doua etapă sunt analogice procedurii descrise, cu excepția abandonării drenării veziculare. După litextractie, defectul vezicular se închide cu o sutură în bursă, cu repunerea veziculei la locul ei obișnuit și cu amplasarea unui dren de protecție subhepatic. În cazul de dubii la etanșitatea suturii și a unei posibile biliragii, fundul vezicular suturat se va extra-peritoniza în grosimea peretelui abdominal. Acest procedeu este indicat numai în cazul colecistitei catarale cu o lipsă sigură a unei patologii a căilor biliare, ca metodă definitivă a tratamentului chirurgical la bolnavii țarați. Colecistostomia transhepatică a fost utilizată la 16 pacienți. Cu un ac special, introdus prin spațiul intercostal, marginea ficatului și patul biliar, se puncționează vezicula biliară, cu amplasarea unui dren prin acest ac în lumenul veziculei, după ce acul se extrage, iar drenul se fixează de piele. Procedeu a fost folosit excepțional, în cazul localizării intrahepatice a veziculei biliare, când tracțiunea ei prin peretele abdominal este imposibilă. Acest procedeu poate fi folosit și în cazul unei colecistite alitiacice confirmate USG. Un inconvenient al metodei este că aceasta nu rezolvă problema colecistolitiacii, de aceea ea este indicată ca prima etapă a tratamentului chirurgical și este contraindicată în calculoza totală a veziculei biliare (nu asigură drenarea colecistului).

Pregătirea bolnavilor pentru colecistostomie laparoscopică:

Fiind adepți ai tacticii active miniinvazive laparoscopice, în fazele precede ale bolii, la toți bolnavii din momentul internării este indicat tratamentul conservator, cu tentativa jugulării procesului acut inflamator, pentru ca pe acest fundal, concomitent, să se efectueze corecția indicilor de bază a homeostazei. O bună parte dintre pacienții, la care predominau

acuzele din partea tarelor comorbide și la cei cu sindromul de agravare reciprocă, terapia volemică era efectuată în secția reanimare. Terapia conservatoare trebuie privită ca pregătire preoperatorie, a cărei obiective sunt:

- corecția homeostazei, diminuarea intoxicației, ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui;
- normalizarea funcției sistemelor cardiovascular, pulmonar, endocrin etc., în funcție de prezența și de asocierea maladiilor concomitente.

La acești bolnavi, consiliul format din chirurg, anesteziolog și internist, exclude din start orice intervenție chirurgicală tradițională și apare necesitatea aplicării metodelor cruțătoare laparoscopice sub anestezie locală.

154 (38,4%) de bolnavi au fost operați în primele 24 de ore de la internare (tab. 6). Prezența intoxicației severe, precum și a semnelor peritoneale a permis a efectua un tratament volemic de scurtă durată, care, de fapt, a servit ca pregătire preoperatorie. La această categorie de bolnavi s-au atribuit și pacienții cu dubii diagnostice la internare.

Tabelul 6

Termenul de intervenție laparoscopică

Nr. bolnavilor	Termenul, ore				În total
	Primele 24 de ore	24-48 de ore	48-72 de ore	Mai târziu de 72 de ore	
abl.	154	127	61	59	401
%	38,4	31,7	15,2	14	100

La 127 (31,7%) de pacienți, fără semne severe de intoxicație și semne peritoneale, tratamentul, de asemenea a început cu mijloace conservative. Însă lipsa dinamicii clinice timp de 24 de ore a servit indicație pentru laparoscopia curativă.

La 61 (15,2%) de pacienții inițial s-a observat un efect pozitiv în terapia conservativă, însă regresul procesului inflamator așa și nu a survenit, ei au fost operați în a treia zi (48-72 ore).

La 59 (14%) de pacienți, care au fost internați în timp scurt de la îmbolnăvire, măsurile conservative au fost eficiente și, după corecția indicilor de bază ai homeostazei, ei au fost operați mai târziu de 72 de ore. Menționăm însă că în acest grup au fost incluși și o parte dintre bolnavii cu o ameliorare aparentă, la care, laparoscopic, au fost depistate forme distructive de inflamație a colecistului, printre care la 13 bolnavi – forma flegmonoasă-gangrenoasă.

Pregătirea pentru operația laparoscopică, la toți bolnavii, s-a efectuat împreună cu anesteziologul, internistul, endocrinologul și cu alți specialiști.

Având în vedere contingentul de bolnavi gravi, pentru excluderea agresiunii anestezice, la 369 (92%) de bolnavi prioritate a avut anestezia locală cu premedicație, anestezia generală fiind utilizată numai la 32 (4,8%) de pacienți. Însă, indiferent de tipul anesteziei, prezența anesteziologului-reanimatolog în timpul operației laparoscopice este obligatorie.

Rezultate în evoluția perioadei postoperatorii

Lichidarea hipertensiunii biliare și drenarea adecvată a colecistului și a căilor biliare influențează favorabil perioada postoperatorie precoce după folosirea procedeele laposcopice. După colecistostomie, la toți bolnavii s-a remarcat o

dinamică în evoluția bolii: practic îndată după decompresione sindromul algic s-a jugulat, în primele 2-3 zile dispăre febra, a revenit la normalitate conținutul de leucocite în sângele periferic. La bolnavii cardiaci, cu dereglări ale funcției cardiovasculare, în primele 48 de ore s-a constatat o ameliorare a funcției sistemului cardiovascular (cu excepția bolnavilor cu infarct miocardic).

La bolnavii cu stenocardie severă și cu acutizarea insuficienței coronariene, durerile cardiace s-au jugulat în primele 6-12 ore, iar la 90% dintre ei, electrocardiografic s-a depistat o dinamică pozitivă în comparație cu perioada prelaparoscopică, ceea ce, după părerea noastră, este legat de decompresione biliare și de sanarea focarului de inflamație, cu micșorarea intoxicației, ceea ce duce la diminuarea intensității sindromului de agravare reciprocă și la întreruperea treptată a reflexelor patologice visceroviscerale. La bolnavii pulmonari, datorită activității fizice precoce (pacienții sunt ridicați din pat în aceeași zi) și gimnasticii curative s-a reușit a menține funcția respiratorie și a evita edemul pulmonar, precum și pneumoniile severe. La bolnavii cu diabet zaharat, glicemia a început să scadă din primele 6 ore de la administrarea hipoglicemiantelor. Ținem să menționăm că drenarea focarului duce rapid la micșorarea intoxicației și la posibilitatea micșorării volumului terapiei volemice, ceea ce are o importanță deosebită la bolnavii cu insuficiență circulatorie. O situație specifică apare la bolnavii cu colecistită acută, complicată cu icter mecanic. La acești bolnavi, în funcție de nivelul bilirubinemiei și de timpul avansat de la debutul bolii, precum și de gradul de insuficiență hepatică, după decompresione intensitate icterului scade, bilirubina având tendința de normalizare în a 8-15-a zi. La bolnavii cu hepatită colestatică, constatată laparoscopic, viteza de normalizare este mai lentă.

La niciun bolnav nu s-au înregistrat schimbări esențiale în coagulogramă, cu excepția grupului de bolnavi cu infarct, la care s-a constatat o deviere spre hipercoagulație, creșterea nivelului de fibrinogen și a altor indici. Toate acestea au favorizat evoluția relativ ușoară a perioadei postoperatorii în 301 (65,15%) cazuri. Evoluție medie s-a depistat la 80 (17,3%) de pacienții, ceea ce a fost cauzată de patologii asociate severe (insuficiența coronariană cronică, insuficiența circulatorie, gr. II-III, insuficiența respiratorie, gr. II-III etc.). Evoluția severă a perioadei postoperatorii a fost stabilită la 81 (17,5%) de pacienți. La 16 pacienții starea a fost cauzată de insuficiența hepatorenală pe fundal de colangită și de icter mecanic; la 22 – insuficiența cardiopulmonară; la 5 – infarctul miocardic; la 9 – dereglări acute ale circulației miocardului; la 15 – forma severă de diabet zaharat; la 4 – ciroză hepatică decompensată. La o parte dintre pacienți evoluția severă a fost cauzată de schimbările distructive din colecist, cu formarea plastronului subhepatic, a abcesului paravezicular, peritonită.

Deci se poate de constatat că, după procedeele laparoscopice, nu am avut complicații generale. Explicăm acest fapt prin următoarele conveniențe intervențiile laparoscopice:

- Traumatism minim al peretelui abdominal.
- Lipsa parezei intestinale.

- Pneumoperitoneul de scurtă durată în intervenția laparoscopică care aproape nu afectează sistemul cardio-respirator.
- Utilizarea anesteziei locale în 92% din cazuri.
- Păstrarea funcției respiratorii externe după procedeele laparoscopice.
- Micșorarea până la minim a atelectazelor și a pneumoniilor postanestezice datorită anesteziei locale.
- Dispariția sindromului algic după operație.
- Activitatea timpurie a bolnavilor.
- Decomprimarea eficientă și lichidarea intoxicației în coledocolitiază cu icter mecanic.

Prin colecistocolangiografie anterogradă realizată cu substanță de contrast hidrosolubilă (*verografin cardiostat*) prin drenul colecistostomic s-a obiectivat starea căilor biliare. Examenul radiologic pus în evidența coledocolitiază la 121 de bolnavi (în asociere cu papilostenoză – la 21 de pacienți) papilostenoză izolată – la 12 pacienți.

Rezultate tardive

În acest sens bolnavii supravegheați au fost distribuiți în 3 loturi. Din primul lot au făcut parte 121 (30,2%) de pacienți, dintre care 65, cu patologia căilor biliare (coledocolitiază, strictură). Colecistolitostomia laparoscopică li s-a efectuat ca prima etapă a tratamentului operatoriu, iar după ameliorarea stării lor, au fost operați radical. Termenele operațiilor radicale, după decomprimare laparoscopică, sunt un obiect de discuție. Investigațiile biochimice în dinamică au arătat că starea funcțională a ficatului, sub acțiunea favorabilă a decomprimării, s-a normalizat la majoritatea bolnavilor la a 7-8-a zi sau se apropie de normă. Dar aceasta nu înseamnă că după acest interval de timp se creează condiții pentru intervenție chirurgicală radicală. Timpul drenării și al pregătirii pentru operație mai depinde de prezența sau de absența icterului mecanic, a pancreatitei, de patologia concomitentă, a cărei perioadă de recuperare poate fi diferită.

Operațiile radicale au fost programate în termen de la 12 până la 18 zile, după o ameliorare a stării generale și după normalizarea indicilor activității cardiopulmonare, a ficatului și a rinichilor. La o parte dintre pacienți operația a fost efectuată peste 2-3 luni, fiind necesară o pregătire mai îndelungată pentru tratamentul tarei comorbide în secțiile de profil. Deci termenele în operațiile radicale necesită o abordare individuală. La toți pacienții s-a efectuat colecistectomia completată în 65 de cazuri cu diferite intervenții pe coledoc și pe papila Vater. În rezultatul complicațiilor au decedat 3 (2,5%) pacienți (din grupul pacienților cu coledocolitiază și cu icter mecanic). Deci chiar după o operație crușătoare laparoscopică și după ameliorarea stării bolnavului, în caz de coledocolitiază și de icter mecanic, când e necesară etapa radicală, nu întotdeauna este posibilă salvarea vieții bolnavului de vârstă sinilă, cu maladii asociate.

În acest context, lotul doi îl reprezintă 68 (17%) de pacienți cu coledocolitiază și cu icter mecanic, la care, după colecistolitostomia laparoscopică ca etapă secundară, s-a efectuat papilofinctorotomia endoscopică (PSTE) cu litextracție. Metoda combinată endoscopică permite efectuarea

sanării veziculei biliare și a arborelui biliar, și este o metodă de alternativă la pacienții cu risc operatoriu înalt. După cum se cunoaște, PSTE are o răspândire largă în tratamentul bolnavilor de orice vârstă, cu patologia căilor biliare principale, ca metodă preliminară a colecistectomiei. Avantajele metodei laparoendoscopice, aplicată de noi la bolnavii gravi sunt următoarele:

1. Agresiunea chirurgicală este dozată, ceea ce este important la bolnavii din grupul de risc.
2. Mai întâi se efectuează colecistolitostomia laparoscopică, care este mai lejeră decât PSTE, nu necesită aparatul sofisticat și este accesibilă în orice staționar chirurgical.
3. PSTE se efectuează pe fundalul ameliorării stării bolnavului, din contul tratării icterului mecanic, al colangitei, normalizării funcției ficatului; tratamentului bolilor asociate.
4. Fistulocolecistocolangiografia anterogradă (FCCA) precizează starea de dilatare a căilor biliare, numărul de calculi, dimensiunile lor, gradul de papilostenoză și de răspândire a ei etc. Obiectivizarea stării căilor biliare are importanță în stabilirea indicațiilor și, mai ales, a contraindicațiilor pentru PSTE în caz de calculi masivi sau de papilostenoză de amploare. O însemnătate suplimentară a FCCA o constituie depistarea coledocolitiază și a papilostenozei asimptomatice, asigurându-se corectitudinea indicațiilor pentru PSTE și este o profilaxie a sindromului postcolecistectomie.
5. În caz de remanieri anatomice și de dificultăți de depistare a orificiului papilei Vater în timpul endoscopiei, rezolvarea problemei se facilitează prin introducerea anterogradă (prin colecistostomă) a soluției albastru de metilen.
6. Pentru confortul litextracției endoscopice cu ansa Dormia (mai ales, în cazurile de calculi multipli), vizualizarea perfectă a căii biliare principale este asigurată prin introducerea anterogradă continuă a substanței de contrast.
7. Decomprimarea preliminară externă, prin colecistostomie, poate preveni posibilele efecte negative ale papilofinctorotomiei – edemul papilei Vateri după incizia endoscopică care, în primele zile, poate jena decomprimarea internă biliopancreatică.

Din acest lot a decedat o pacientă din cauza hemoragiei după PSTE, letalitatea alcătuind 1,5%.

Al treilea lot îl reprezintă 212 (52,8%) bolnavi, la care colecistolitostomia laparoscopică a fost și ca etapă definitivă a tratamentului operatoriu. Din acest lot a decedat o pacientă (0,47%) din cauza insuficienței circulatorii, gr. IV-V, în perioada timpurie după CLSL. Dintre acești pacienți, la 180 (84,6%), din cauza patologiei asociate irecuperabile, colecistectomia nu li s-a propus dat fiind prezența contraindicațiilor pentru anestezie generală. Restul, 33 (15,4%) de pacienți, după ameliorarea stării generale, au refuzat tratamentul operatoriu, motivând refuzul prin starea satisfăcătoare la moment. Deci în total au decedat 5 pacienți, letalitatea generală fiind de 1,2%.

Pentru a compara rezultatele a fost cercetată letalitatea în grupul de control, bolnavi operați tradițional – 104 pacienți de vârstă înaintată și senilă, cu tare concomitente grave care, după starea generală erau aproape identici grupului principal

de 401 pacienți de vîrstă respectivă. Colectectomia efectuată la toți bolnavii, intervenții pe coledoc – 35.

Au decedat 20(19,2%) de pacienți. Din cele relatate rezultă că în grupul de control la pacienții de vîrstă înaintată, și senilă, cu risc operatoriu major, în cazul tacticii active și al supravegerii active, letalitatea a fost înaltă aproximativ 19,2%. În grupul de bolnavi cu implementarea procedeele laparoscopice, letalitatea generală a scăzut de 16 ori.

Concluzii

1. Metoda colecistostomiei laparoscopice este indicată bolnavilor gravi, cu risc operatoriu major. În funcție de scopul operației (etapă preliminară sau definitivă), forma morfologică a colecistului, precum și a remanierilor anatomotopografice ale veziculei biliare, este utilizată o metodă sau alta de colecistostomie.

2. Colecistolitostomia laparoscopică decompresivă jugulează și stopează procesul inflamator din colecist, contribuind la ameliorarea stării generale a pacienților și la pregătirea lor pentru operația radicală. În cazurile în care bolile asociate sunt irecuperabile, CLSL rămâne ca etapă definitivă a tratamentului chirurgical.

3. În cazurile colecistitei acute complicate cu coledocolitiază și cu icter mecanic, metoda combinată laparoendoscopică asigură sanarea integrală a arborelui biliar.

4. Implementarea metodelor colecistostomiei laparoscopice a dus la micșorarea spectaculoasă a letalității la acest contingent grav de bolnavi până la 1,2%, de 16 ori mai mic, în comparație cu grupul de control.

Bibliografie

- Adamsen S., Hansen O. H., Jensen P. M. et al Laparoscopic cholecystectomy in Denmark. A prospectiv registration. Ugesko Leager., 1995; 157;7: 4449-4454.
- Calanval P., Navez B., Cambiez E. et al. Laparoscopic cholecystectomy effective and reliable in acute cholecistitis Results? of a prospective study, of 221 patologicly documented casses. Ann. Chir.,1997; 51;7: 689-696.
- Caballero M. A. Surgical treatment acute cholecystitis in the laparoscopic age. A comparative study: Laparoscopic again Laparotomy. Reviste Espanole De Ensermedades Digestivas, 1998;14;5: 413-416.
- Donald J. J., Cheslyn-Curtis S., Gillems A. R. et al. Percutaneans cholecystolithotomy: is galistones recurrence inevitable? Gut.,1994; 35: 692-695.
- Garber S. M., Karman J., Cosgrove J. M. et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecistitis. Surg., Endosc., 1997; 11; 4: 347-350.
- Hamy A., Visset J., Likholatnikov D. et al. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in critically patients. Surgery, 1997; 121: 398-401.
- Madani A., Badawy A., Henry C. et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecistitis. Chirurgia; 1993; 124: 2: 171-176.
- Von Steenberg W., Rigauts H., Ponete E. et al. Percutaneous transhepatic cholecystostomy for acute complicated calculous cholecystitis in eideriy patients. J. Amer. Griatr. Soc., 1993; 41; 157-162.
- Vogelzand R. L., Nemeek A. A. Percutaneous cholecystostomy diagnostic and therapeutic efficacy. Radiology, 1988; 168: 29-34.
- Алиев М. А., Доскалиев Ж. А., Сейсембаев М. А. и др. Эндовидеохирургия в лечении острого холецистита. Эндоскопическая хирургия, 1997; 4: 22-25.
- Авзаров А. А., Буков Н. Е., Бутовский С. А. и др. Коррекция кардиореспираторных нарушений при лапароскопической холецистэктомии. Анест. и реаниматол., 2001; 2: 24-28.
- Борисов А. Е., Земляной В. П., Мосягин В. Б. и др. Возможности малоинвазивных технологий в лечении холедохолитиаза у больных повышенного риска. Анналы хир. гепатол., 2002; 1: 88-89.

- Баранов Г. А., Решетников Е. А., Харламов Б. В. Миниинвазивные способы холецистэктомии у больных старших возрастных групп при остром холецистите. Хирургия, 2008; 6: 27-30.
- Гостищев В. К., Евсеев М. А. Особенности хирургической тактики при остром холецистите у больных старческого возраста. Хирургия, 2001; 9: 30-34.
- Джаркенов Т. А., Мовгун А. А., Хрусталева М. В. и др. Хирургическая тактика у больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом. Хирургия, 2004; 3: 13-17.
- Ермолов А. С., Шулуто А. М., Прудков М. И. Хирургическое лечение острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста. Хирургия, 1998; 2: 11-13.
- Емельянов С. И., Феденко В. В., Барсеян А. А. Эндоскопическое удаление слизистой оболочки желчного пузыря после холецистостомии. Вестник хирургии, 2001; 2: 94-98.
- Ермолов А. С., Гуляев А. А., Ярцев П. А. и др. Лапароскопия в неотложной абдоминальной хирургии. Хирургия, 2007;7: 57-59.
- Иванов П. А., Склярский В. В., Синев Ю. Б. Лечение острого холецистита. Хирургия, 1988; 9: 21-24.
- Кочнев О. С., Аронов Л. С., Харитонов С. В. и др. Лапароскопическая холецистостомия: возможности, недостатки, перспективы. Хирургия, 1996; 2: 57-61.
- Каримов Ш. И., Ким В. Л., Кротов Н. Ф. и др. Малоинвазивные вмешательства при желчнокаменной болезни. Хирургия, 2000; 10: 24-27.
- Кондратенко П. Г., Васильев А. А., Элли А. Ф. и др. Двухэтапный способ хирургического лечения больных острым холециститом при высокой степени операционного риска. Тезисы докладов III Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии, 2001; 33.
- Кузнецов Н. А., Аранов Л. С., Харитонов С. В. и др. Выбор тактики, сроков и метода проведения операции при остром холецистите. Хирургия, 2003; 5: 35-40.
- Лукомский Г. И., Жигалкин Г. В., Бляхер А. А. и др. Обоснование срока первично-отсроченной операции при остром холецистите. Хирургия, 1980;6: 15-18.
- Левин Л. А., Лисицын А. А., Аяганов С. А. Лапароскопические вмешательства у больных с высоким операционным риском. Анналы хир. гепатол., 2002;1:32-35.
- Нестеренко Ю. А., Михайлулов С. В., Букова В.А. и др. Лечение калькулезного холецистита и его осложнений. Хирургия, 2003; 10: 41-44.
- Петров В. И., Луцевич Э. В. Диагностическая и лечебная лапароскопия в хирургической практике. Хирургия, 1982; 6: 76-80.
- Прудков И. Д. Основы хирургической лапароскопии. Хир. лапароскопия. Сб. тр., Свердловск, 1981; 6-13.
- Сотников В. Н., Ерохин П. Г., Перевозников А. И. Методика дренирования желчного пузыря во время лапароскопии. Эндоскопия в неотложной хирургии органов брюшной полости. Саратов, 1980; 88-90.
- Сухарев В. Ф., Ульянов Ю. Н. Лапароскопическая декомпрессия желчных путей при заболеваниях желчевыводящей системы. Вестник хирургии, 1994;5;6: 113-118.
- Ульянов Ю. Н., Багненко С. Ф., Сухарев В. Ф. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни у пациентов с высоким операционным риском. Вестник хирургии, 2002; 6: 21-25.
- Хаджибаев А. М., Атаджанов Ю. К., Арипов Х. Р. и др. Роль лапароскопии в диагностике и лечении хирургических заболеваний и травм органов брюшной полости. Вестник хирургии, 2006;3: 58-60.

Ion Ciutac, dr., conferențiar

*Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Curs Endoscopie USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, str. Toma Ciorba, 1
Tel.: 205316*

Recepționat 3.11.2009

Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

Е. Тофан

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

Optimal Treatment of Chronic Heart Failure with Low Ejection Fraction of the Left Ventricle

The author studied 60 patients between the ages of 48 and 72 years (average age – 62.2 ± 8.4) with chronic heart failure (CHF) of II-IV functional class (FC) and the ejection fraction of the left ventricle (LV) less than 45%, which worsened the ischemic cardiopathia. Patients were divided into three groups. The 1st group (n=20) took 50 mg of losartan once in 24 hours, the 2nd (n=20) – 10 mg of lisinopril in 24 hours and the 3rd group (n=20) – a combination consisting of losartan and lisinopril in a therapy program lasting 24 weeks. The combined therapy of losartan and lisinopril produced a greater reduction of the clinical symptoms of CHF in comparison with the monotherapies. The influence of losartan, angiotensin and their combination on the hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart resulted in the diminishing of the left atrium and ventricle and the enhanced contractility of the left ventricle.

Key words: chronic heart failure, Losartan, Lisinopril, myocardium remodelling.

Optimizarea tratamentului insuficienței cardiace cronice cu fracția de ejeecție a ventriculului stâng micșorată

Scopul studiului a fost de a determina acțiunea antagonistului receptorilor angiotensinici AT I losartan, inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei lisinopril și a asocierii lor asupra hemodinamicii și a parametrilor morfofuncționali ai cordului. Au fost examinați 60 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) clasa funcțională (CF) II-IV și fracția de ejeecție (FE) a ventriculului stâng < 45%, care agrava cardiopatia ischemică, și vârsta cuprinsă între 48 și 72 de ani (vârsta medie – $62,2 \pm 8,4$). Pacienții au fost repartizați în 3 loturi: I lot (n=20) a primit losartan 50 mg în 24 de ore, lotul II (n=20) – lisinopril 10 mg în 24 ore și lotul III (n=20) – asocierea dintre losartan și lisinopril. Terapia a durat 24 de săptămâni. Tratamentul asociat (losartan + lisinopril) a determinat o scădere semnificativă a simptomaticii ICC, comparativ cu monoterapia preparatelor. Efectul losartanului, lisinoprilului și al asocierii lor a consistat în micșorarea atriului și ventriculului stângi și în ameliorarea contractilității ventriculului stâng, efecte care au fost mai evidente la administrarea terapiei asociate.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, Losartan, Lisinopril, remodelarea miocardului.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - синдром, вызванный нарушениями нейрогуморальной регуляции деятельности органов кровообращения, сопровождающийся нарушением систолической и/или диастолической функций миокарда и проявляющийся застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения [1, 8, 11]. Хроническая сердечная недостаточность может вызываться любым структурным или функциональным заболеванием сердца, нарушающим способность желудочков наполняться кровью или изгонять ее [2, 7]. ХСН – одна из наиболее частых причин госпитализации, особенно у больных старших возрастных групп. Пациенты, госпитализированные в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, представляют группу высокого риска повторных госпитализаций, частота которых в течение 6 месяцев после выписки достигает 50%, а в течение одного года повторно госпитализируются до 68% больных с ХСН [6]. По данным американских и европейских эпидемиологических исследований, ХСН - одно из самых распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений органических заболеваний сердца [1, 3, 12]. Согласно результатам проведенных исследований, частота, впервые установленного диагноза ХСН, составляет 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год. В популяции лиц старше 45 лет число больных с клинически выраженной ХСН составляет примерно 2,5% [8, 11]. Результаты большинства эпиде-

миологических исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость ХСН ежегодно возрастает, увеличивается доля прогностически неблагоприятных больных ХСН ишемической этиологии [13]. Анализ демографических тенденций в Европе показал, что распространенность ХСН, обусловленной ИБС, возрастет к 2010 году на 70 % по сравнению с показателями 2000 года [3, 4].

Согласно современным представлениям нейрогуморальной концепции патогенеза ХСН, основная роль в её развитии отводится симпатико-адреналовой (САС) и противостоящей им системе предсердного натрийуретического фактора (ПНФ). Этим обусловлено назначение больным ХСН различных нейрогормональных модуляторов (НГМ), в том числе, иАПФ и антагонистов рецепторов АП [3, 5]. Ингибиторы АПФ стали первой группой препаратов, действующих непосредственно на РААС и внедрённых в широкую клиническую практику [9, 10, 11]. Снижая активность РААС и активируя систему брадикинина, ингибиторы АПФ проявляют благоприятное антиремоделлирующее действие, смещая «чашу весов» в сторону вазодилатирующего, диуретического и антипролиферативного компонента [3]. Гармоничное сочетание эффективности и безопасности позволили этому классу лекарственных средств завоевать достойное место в лечении больных ХСН. Однако многочисленные клинические исследования показали, что монотерапия способна эффективно контролировать симптомы ХСН у небольшого числа больных. Это связано с многофак-

торностью ХСН, множеством патогенетических звеньев, участвующих в её развитии.

Быстрота формирования и прогрессирования ХСН и ее тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией заболевания. Детальное изучение патогенетических моделей становления и развития ХСН позволяет разработать дифференцированные подходы к фармакотерапии этого заболевания с учетом патогенетического варианта и особенностей клинического течения ХСН у каждого конкретного больного. В литературе достаточно хорошо освещены вопросы влияния отдельных лекарственных препаратов на различные параметры и функции сердца больных ХСН [7, 8], но мало работ, в которых изучались бы возможности комбинированной терапии ХСН и АПФ и антагонистами АТ I - рецепторов.

Цель исследования

Оценить влияние антагониста рецепторов АТ I лозартана, и АПФ лизиноприла и их комбинации на клинические проявления заболевания, показатели гемодинамики, морфофункциональные параметры сердца у больных ХСН, осложнившей течение ИБС.

Материал и методика

Под наблюдением находились 60 больных со стабильными симптомами ХСН II-IV ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов – NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, осложнившей течение ИБС. Дизайн данного исследования состоял из 3-х этапов. Первый этап - длительностью 2 недели, перед которым отменялись β -блокаторы; антагонисты кальция; калийсберегающие диуретики и другие периферические вазодилататоры. В этом периоде выяснялись биографические данные и анамнез больных, проводилось тщательное клиническое обследование, подбирались базисная терапия сердечными гликозидами (если пациент лечился ими до исследования) и/или диуретиками в стабильных дозах. По мере необходимости допускалось применение нитратов, антиагрегантов и лекарственных препаратов, необходимых при лечении сопутствующих заболеваний. При условии сохранения стабильности состояния на протяжении вводного периода и соответствия всем критериям включения пациенты вступали в фазу рандомизации. Все включенные в исследование больные были рандомизированы открытым способом на 3 группы. Первая группа из 20 больных получала лозартан по 50 мг однократно в сутки, вторая (20 больных) - лизиноприл 5 мг 2 раза в сутки, третья группа получала комбинированную терапию (20 больных) - лозартан – 50 мг однократно в сутки + лизиноприл 5 мг 2 раза в сутки. Третий этап - длительное наблюдение за больными в течение 24 недель с контрольными обследованиями через 12 и 24 недели от начала терапии. На протяжении всего исследования дозы сердечных гликозидов и диуретиков оставались стабильными. По основным демографическим, анамнестическим и клиническим параметрам группы больных оказались

практически идентичными. Они достоверно не различались по длительности и тяжести ХСН, ИБС, и по выраженности гемодинамических расстройств. Их исходная характеристика представлена табл. 1 и 2.

Оценка эффективности препаратов и их комбинации включала изучение динамики клинических проявлений ХСН, переносимость повседневных физических нагрузок, гемодинамических показателей – ЧСС, САД и ДАД (мм рт.ст.). Систолическая функция оценивалась по величине ФВ ЛЖ и степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу, диастолическая функция – по величине пиковой скорости раннего наполнения (ПСРМ), пиковой скорости позднего наполнения (ПСПН), модулю упругости (МУ) и коэффициенту жесткости (КЖ). Морфофункциональные параметры сердца оценивались ЭхоКГ: определяли размеры левого предсердия (ЛП, см), конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический (КСР, см) размеры, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ в %. Толерантность к физической нагрузке у больных ХСН оценивали с помощью велоэргометрического теста с определением общего объема выполняемой работы (ОВР, Вт) и продолжительности нагрузки. Клинические и инструментальные исследования проводились до начала лечения и через 12 и 24 недели терапии и их комбинацией.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартных методов статистики, включая вычисление непарного критерия t- Стьюдента. Все данные представлены в виде средних стандартных отклонений ($M \pm m$). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики клинических проявлений заболевания показал, что к 24 неделе лечения у всех больных ХСН отмечалось уменьшение выраженности одышки, слабости, повышалась переносимость повседневных нагрузок. Вместе с тем следует отметить, что в группе больных, лечившихся комбинацией препаратов, состоящих из лозартана и лизиноприла, регрессия динамики клинических симптомов ХСН была более выраженной, чем при использовании монотерапии (табл. 3).

Через 12 недель лечения, у больных получавших комбинированную терапию, одышка при физической нагрузке продолжала оставаться в 29,6% случаев, тогда как при использовании лозартана – в 38,5%, лизиноприла – в 44,4% случаев. Периферические отеки в процессе лечения исчезли у 70% больных, получавших комбинированную терапию, у 60% получавших лозартан и у 55% - получавших лизиноприл.

Регрессия клинических симптомов ХСН способствовала снижению ФК ХСН, однако выраженность снижения ФК ХСН у больных обследованных групп была различной. Так, через 12 недель лечения лозартаном ФК ХСН снизился на 10,2% ($p < 0,05$), лизиноприлом – на 8,4% ($p > 0,1$), при лечении комбинацией препаратов – на 14,2% ($p < 0,01$). К концу 24 недели ФК ХСН снизился на 17,3%,

Таблица 1

Исходные демографические
и анамнестические данные больных ХСН

Показатель	Лозартан	Лизиноприл	Комбинация препаратов
Средний возраст, лет (M±m)	64,9±7,6	58,8±10,9	60,3± 8,5
Пол: муж/жен	27/8	24/8	25/7
Длительность ИБС, мес. (M±m)	103,8±34,6	97,2±31,4	105,27±34
Длительность ХСН, мес. (M±m)	57,3±27,7	58,8±18,6	52,9±30,8
Факторы риска:			
• артериальная гипертензия	15 11	18	17
• ожирение	16	10 15	9
• курение	2	2	17
• сахарный диабет II типа			2

15,2% и 21,5% соответственно ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$). Динамика ФК ХСН в процессе различных схем фармакотерапии представлена на рис. 1.

Влияние различных схем фармакотерапии на ЧСС и показатели АД у больных ХСН, осложнившей течение ИБС, было сравнимо одинаково. Так, ЧСС до начала лечения лозартаном составила 78,8±9,2 ударов в минуту, лизиноприлом – 79,0±8,5, комбинацией препаратов – 78,3±9,5 ударов в минуту. Через 24 недели лечения не наблюдалось достоверных изменений ЧСС ни в одной группе (78,5±9,2; 80,1±9,3 и 78,8±9,8 ударов в минуту соответственно).

Приём лозартана способствовал недостоверному снижению САД и достоверному снижению ДАД, причём более значимое снижение АД было выявлено у пациентов с сопутствующим АГ. При лечении лизиноприлом снижение САД составило 6,3% (с 135,5±8,8 до 126,9±9,3 мм рт.ст., $p < 0,01$) и ДАД на 4,9% (с 85,4±8,9 до 81,2±8,5 мм рт.ст., $p < 0,01$). Среднее АД уменьшилось с 101,9±10,6 до 95,8±11,0 мм рт.ст. или на 5,9% ($p < 0,01$). Двойное произведение (ДП) уменьшилось ещё больше – до 94,7±18,7 ($p < 0,01$). Общее периферическое сосудистое сопротивление

Таблица 2

Исходные клинические
параметры больных ХСН

Показатель	Лозартан	Лизиноприл	Комбинация препаратов
ХСН II ФК	10/7/3	11/7/2	10/8/2
Средний ФК ХСН (M+m)	2,68±0,71	2,65± 0,69	2,75 ±0,65
ФК ИБС: I/II/III (M±m)	7/11/2	6/10/4	5/12/3
Средний ФК ИБС (M±m)	1,91±0,59	1,81±0,75	1,9±0,78
ЧСС мин (M±m)	81,9±20,7	79,55±10,8	77,211,5
САД, мм рт. ст. (M±m)	137,4±15,4	135,6±17,7	139,3±13,3
ДАД, мм рт. ст. (M±m)	86,9±7,5	85,15±10,2	87,36±8,08
КДР ЛЖ, см (M±m)	6,47± 0,7	6,72±0,54	5,99±0,8
КСР ЛЖ, см (M±m)	5,32±0,8	5,47±0,43	4,61±0,8

(ОПСС) снизилось на 0,2% по сравнению с исходными данными ($p > 0,1$). При лечении комбинацией препаратов, включавшей лозартан и лизиноприл, к 24 неделе происходило достоверное снижение САД с 137,3±8,9 до 122,6±9,1 мм рт.ст. (на 10,7%, $p < 0,01$), ДАД на 10,1% (с 87,4±8,9 до 78,6±6,4, $p < 0,05$). Снижение ДП и ОПСС не явилось значимым и достоверным.

Фракция выброса ЛЖ у больных всех 3-х групп до начала лечения была практически одинаковой, различия показателей были статистически недостоверными (табл. 4).

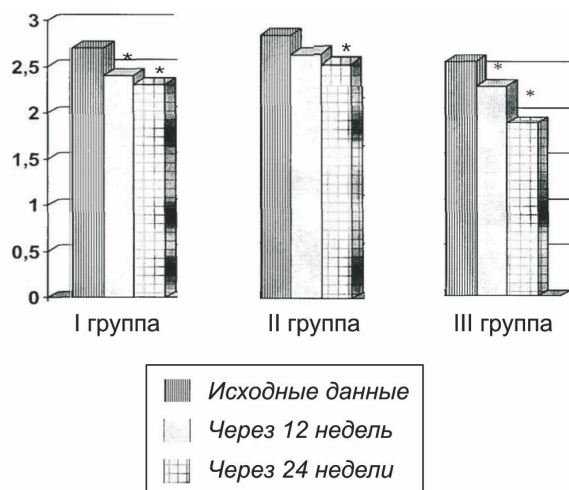
Лечение лозартаном в течение 24-х недель приводило к увеличению ФВ ЛЖ на 8,1% ($p < 0,01$), лизиноприлом – на 6,0% ($p < 0,01$), комбинированной терапией – на 19,3% ($p < 0,01$). Динамика показателей диастолической функции ЛЖ в процессе проводимой терапии у больных, обследованных групп, представлена в табл. 5.

Из представленных данных видно, что монотерапия лозартаном и лизиноприлом способствовала увеличению пиковой скорости раннего наполнения: (ПСНР) на 9,6% и 5,8% соответственно, в то время, как их сочетание приводило к увеличению анализируемого показателя на 13,7%. У больных, получавших лозартан и лизиноприл, наблюдалось снижение пиковой скорости позднего наполнения (ПСПН) на 5,8% и

Таблица 3

Динамика клинических проявлений ХСН под влиянием различной терапии

Клинические симптомы	I группа (n=20)			II группа (n=20)			III группа (n=20)		
	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 нед.	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 нед.	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 нед.
Одышка при физической нагрузке	20 100%	11 55%	7 35%	20 100%	13 65%	9 45%	20 100%	11 55%	6 30%
Одышка в покое	2 10%	2 10%	1 5%	1 5%	1 5%	0 0%	2 10%	1 5%	0 0%
Слабость	17 85%	10 50%	7 35%	17 85%	11 55%	10 50%	15 75%	10 50%	6 30%
Сердцебиение	13 65%	9 45%	7 35%	13 65%	12 60%	8 40%	12 60%	7 35%	4 20%
Акроцианоз	5 25%	2 10%	1 5%	5 25%	2 10%	0 0%	6 30%	5 25%	1 5%
Периферические отеки	15 75%	10 50%	8 40%	18 80%	11 50%	9 45%	19 95%	13 65%	6 30%



* $p < 0,05$ – различия показателей статистически достоверны между исходными, через 12 и 24 недели лечения.

Рис. 1. Динамика ФК ХСН при лечении больных ХСН различными схемами фармакотерапии.

1,6% соответственно, в группе больных, получавших комбинированную терапию – на 9,2%. Модуль упругости (МУ) и коэффициент жесткости левого желудочка (КЖЛЖ) снизились в 1-й группе на 7,6% и 14,1% соответственно, во 2-й – на 3,7% и 7,9% соответственно, в 3-й – на 13,4% и 20,8% соответственно.

Влияние лозартана, лизиноприла и их комбинации на морфофункциональные показатели сердца выразилось в уменьшении размеров левых камер сердца и увеличении сократительной функции миокарда ЛЖ. Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ до начала лечения лозартаном составил $5,27 \pm 0,09$ см, через 24 недели лечения – $5,01 \pm 0,08$ см ($p < 0,05$), лизиноприлом – $5,48 \pm 0,12$ и

$5,22 \pm 0,14$ см до начала и в конце лечения соответственно ($p > 0,1$), комбинацией препаратов – $5,38 \pm 0,10$ и $4,98 \pm 0,09$ см соответственно ($p < 0,01$). Конечный диастолический размер КДР ЛЖ до начала лечения лозартаном составил $6,48 \pm 0,7$ см, лизиноприлом – $6,52 \pm 0,5$, комбинацией препаратов – $6,32 \pm 0,7$ см. Через 24 недели лечения – $6,38 \pm 0,8$ см, $6,56 \pm 0,7$ см и $6,18 \pm 0,5$ см соответственно ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

Показатели ремоделирования сердца у больных ХСН до и после лечения у больных обследованных групп представлены в табл. 6.

Исследования показали, что использование комбинированной терапии включавшей лозартан и лизиноприлин, оказывает более благоприятное влияние на показатели ремоделирования сердца, чем их применение в монотерапии. Нами отмечена достоверная положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММЛЖ на 15,6% при снижении ОТС на 13,3% (табл. 6).

По данным велоэргометрического теста, общий объем выполненной работы у больных ХСН увеличился на 36,2% под влиянием лечения лозартаном, на 31,8% – лизиноприлом, на 38,4% – комбинацией препаратов. Длительность нагрузки увеличилась на 36%, 29% и 39% соответственно.

Проводимая терапия способствовала достоверному снижению уровня общего холестерина на 18,4%, 12,5% и 21,8%, триглицеридов на 17,2%, 14,0% и 19,5% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Кроме того, в 3-й группе в ходе лечения выявлена тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности на 2,1%.

Установлено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию с изначальным угнетением процессов тканевого дыхания, после лечения было выявлено

Таблица 4

Динамика показателей систолической функции ЛЖ под влиянием различных схем терапии ($M \pm m$)

Показатели	Обследованные группы					
	1-я (n = 20)		2-я (n = 20)		3-я (n = 20)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ФВ, %	45,7±0,88	49,4±0,83***	44,9±0,85	47,6±0,85*	43,5±0,77	51,9±0,61***
%ΔS	27,9±0,68	30,8±0,78***	27,3±0,81	29,1±0,73	27,8±0,58	23,1±0,65***

Примечание: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 24 недели лечения.

Таблица 5

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ под влиянием различных схем терапии ($M \pm m$)

Показатели	Обследованные группы					
	1-я (n = 20)		2-я (n = 20)		3-я (n = 20)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ПСРН, см х сек	57,9±1,21	63,5±1,16***	58,4±1,19	61,8±1,21	57,4±0,81	65,3±0,89***
ПСПН, см х сек	54,6±1,08	51,4±1,02*	54,8±1,20	53,9±1,22	55,6±0,95	50,5±0,91**
МУ, ед	4,23±0,17	3,93±0,18*	4,10±0,18	3,95±0,22	4,22±0,20	3,72±0,13*
КЖЛЖ	3,31±0,24	2,90±0,13	3,25±0,21	3,01±0,27	3,24±0,21	2,68±0,18*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 24 недели лечения.

Показатели ремоделирования сердца у больных ХСН до и после лечения

Параметр	Группы обследованных больных					
	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)		3-я группа (n=20)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ИММЛЖ, г/м ²	131,4±7,1	117,7±7,5	144,3±9,5	121,2±9,3	133,7±5,4	114,8±5,5**
ОТС, %	48,2±1,4	44,0±1,1*	45,9±2,8	45,8±2,8	48,1±1,3	41,7±0,9***
ОПСС, дин*с*см-5	2201,9±73,5	1894,0±107,2*	2040,5±89,7	2011,1±110,3	2112,9±86,5	1669,4±103,6**
КДДЛЖ, мм рт.ст.	12,6±1,0	10,9±1,2	11,7±1,0	13,1±0,8	12,4±0,9	9,3±1,1*
ИКДОЛЖ, мл/м ²	49,9±6,9	46,6±7,5	50,4±7,3	48,8±6,8	51,7±7,3	44,6±7,7

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; КДДЛЖ – конечное диастолическое давление в левом желудочке; ИКДОЛЖ – индексированный к площади поверхности тела конечный диастолический объем левого желудочка.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 24 недели лечения.

достоверное увеличение константы скорости поглощения кислорода (с $0,032 \pm 0,03$ до $0,040 \pm 0,002$ с $p < 0,001$). Наряду с достоверным уменьшением времени исчерпания запасов кислорода (с $155,2 \pm 10,8$ до $131,7 \pm 11,2$ с, $p < 0,001$) и времени исчерпания половины запасов кислорода (с $39,6 \pm 1,2$ до $32,7 \pm 1,6$ с, $p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении процессов утилизации кислорода тканями. Чего не наблюдалось у больных получавших монотерапию.

Переносимость лекарственных препаратов во всех группах была хорошей. У больных 1-й и 3-й групп наблюдалась преходящая гипотензия – в 5,0% случаев, которая потребовала кратковременного снижения дозы, но не отмены препарата. Во 2-й группе больных побочные эффекты, возникшие за период наблюдения, в виде сухого кашля, преходящей гипотензии, потребовали снижения дозы лизиноприла в 10% случаев. Отмены препарата не потребовалось ни в одном случае.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что клиническая эффективность антагониста рецепторов АТ I – лозартана, иАПФ лизиноприла и комбинации этих препаратов в составе традиционной терапии была практически одинаковой после 24 недель лечения больных ХСН II – IV ФК, осложнившей течение ИБС, и выразилась в снижении ФК ХСН на 17,3%, 15,2% и 21,5% соответственно. Длительное непрерывное лечение лозартаном, лизиноприлом и их комбинацией способствовало улучшению морфофункциональных параметров сердца с повышением ФВ ЛЖ на 8,1%, 6,0% и 19,3% соответственно.

Выводы

1. Использование комбинированной терапии, включающей лозартан и лизиноприл, обеспечивает в более короткие сроки уменьшение проявлений клинических симптомов ХСН, повышение переносимости физических нагрузок.

2. Влияние лозартана, лизиноприла и их комбинации на структурнофункциональные показатели сердца выражалось в уменьшении размеров левых камер сердца и увеличении сократительной функции миокарда левого желудочка, которые были более выраженными при применении комбинированной терапии.

Литература

- Hamner J. B., Ellison K. Predictors of hospital readmission after discharge in patients with congestive heart failure. *Heart & Lung*, 2005; 34: 234-237.
- Mejert M., Kahan T., Persson H. et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern. J. Card.*, 2006; 109: 108-113.
- Braunstein J. B., Anderson G. F., Gerstenblith G. et al. noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42: 1226-1233.
- Nichols K. J., Van Tosh A., DeBondt P. et al. normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2008; 24:7: 717-725.
- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Гэотар-Медиа, 2006.
- Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Русская Л. В., Гайнулин Ш. М. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики. *Сердечная недостаточность*, 2005, 6: 19-22.
- Лясникова Е. А., Немерова И. В., Ситникова М. Ю. Влияние хронической сердечной недостаточности на морфологию и сосудодвигательные реакции лучевой артерии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология СНГ*, 2003; 1: Приложение, 178.
- Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Шляхто У. В. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Сердечная недостаточность*, 2005; 7: 85-87.
- Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Шляхто Е. В. Peroxidация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. *Сердечная недостаточность*. 2006; 3: 188-191.
- Ситникова М. Ю., Хмельницкая К. А., Иванов С. Г. и др. Влияние терапии препаратом Беталок ЗОК на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*. 2002; 4: 169-171.
- Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М. Хроническая сердечная недостаточность. М., Реафарм. 2002; 344.
- Рогов К. А., Кальмаева О. В. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. *Сердечная недостаточность*. 2006; 1: 29-32.
- Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Распределение ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 1: 4-8.

Elena Tofan, doctorandă

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, MD-2025, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 267024

E-mail: georgeous@mail.md

Recepționat 14.12.2009

Особенности гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких

Ч. А. Махмуд

Кафедра внутренних болезней №6, ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

Particularities of Hemodynamics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Clinical and morpho-functional changes of the cardio-vascular system were studied in 75 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of all three stages, which were compared with the changes in healthy persons and patients with myocardial ischemia (MI). It was established that in patients with COPD the thickness of the right ventricle walls measured 5.05 ± 1.18 mm, higher than in healthy subjects and patients with MI whose FDPLV measured 27.65 ± 4.25 mm, also higher than in healthy persons and patients with MI. In addition, there was a more significant thickening of the RVM and PWLV in comparison with the control groups. In patients with COPD there was observed RWT, LVMM and LVMMI in comparison with the control lots, establishing a process of myocardial remodeling of the LV in association with diastolic dysfunction of the RV.

Key words: hemodynamics, chronic obstructive pulmonary disease.

Particularitățile hemodinamicii în bronhopneumopatia cronică obstructivă

La 75 de pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) au fost studiate modificările clinice și morfo-funcționale ale sistemului cardio-vascular în funcție de stadiul bolii. A fost stabilit că la pacienții cu BPCO, grosimea pereților VS constituia $5,05 \pm 1,18$ mm și era veridic mai mare decât indicii atestați la bolnavi cu BIM, PDFVS constituia $27,65 \pm 4,25$ mm și era veridic mai înaltă decât la persoanele sănătoase și pacienții cu BIM. De asemenea, s-a înregistrat majorarea veridică a grosimii MVD și a PPVS, în comparație cu datele cercetaților din loturile de control. La bolnavii cu BPCO s-a depistat majorarea veridică a GRP, MMVS și IMMVS, în comparație cu indicii loturilor de control, ceea ce indică prezența remodelării concentrice a miocardului VS cu dezvoltarea disfuncției diastolice a ventriculelor drepte și stâng.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatia cronică obstructivă, hemodicamica.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенные заболевания населения экономически развитых стран. В сочетании они составляют около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. В специальной литературе обсуждается проблема дальнейшего роста количества больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. В возникновении этих заболеваний большую роль играют генетическая предрасположенность и общие факторы риска. К факторам риска относятся неблагоприятные условия окружающей среды (как активное, так и пассивное), профессиональные вредности, алкоголизм, пожилой возраст, мужской пол. Табакокурение наиболее агрессивный фактор риска. Мишенью обоих заболеваний в этом случае является респираторная зона легких. Некоторые авторы считают общим для обоих заболеваний увеличение легочного шунта: за счет анатомического шунта и неравномерности вентиляции у больных ХОБЛ и альвеолярного шунта при левожелудочковой недостаточности, и диффузионных нарушениях у больных ИБС. Следует отметить, что взаимное прогрессирование ИБС и ХОБЛ основывается и на общности некоторых звеньев патогенеза. Формирование вторичной легочной артериальной гипертензии увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и левое предсердие, ухудшая тем самым состояние коронарного резерва, что усиливает ишемию миокарда обоих желудочков и ведет к прогрессированию коронарной и легочно-сердечной

недостаточности. Вместе с тем, остаются не изученными вопросы стадийных гемодинамических изменений сердечно-сосудистой системы, а также частота и характер нарушений ритма сердца у больных в зависимости от стадии ХОБЛ. Отсутствуют данные о структуре ишемии миокарда при различных степенях тяжести ХОБЛ. Ранее выявление подобных изменений позволит предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы.

Цель исследования – изучить клинические и структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы

Обследовано 75 больных ХОБЛ в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст – $53,6 \pm 7,3$ года, поступивших в отделение терапии клинической больницы МЗ РМ. Из числа обследованных у 29 (38,7%) пациентов диагностирована – I стадия ХОБЛ (1 группа), у 28 (37,3%) – II стадия ХОБЛ (2 группа), у 18 (24%) – III стадия ХОБЛ (3 группа). Длительность основного заболевания колебалась от 5 до 40 лет, средняя длительность – $10,3 \pm 5,3$ года. У 69 (92%), обследованных в анамнезе, имел место длительный стаж курения (в среднем $30,7 \pm 9,1$ года). Всем больным ХОБЛ, при поступлении в стационар и в динамике, проводили тщательное общеклиническое обследование. Функцию внешнего дыхания исследовали с использованием спирометра и определяли объемные и скоростные показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-

ю секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Исследование ЭКГ проводилось в 12 стандартных отведениях, по общепринятой методике, с последующей оценкой стандартных параметров. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось для контроля частоты желудочковых ответов с обработкой результатов программой "Software Version 2A". Велоэргометрия проводилась для верификации диагноза ИБС у больных ХОБЛ. Для оценки структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики проводилась доплерэхокардиография.

Для оценки результатов исследования были отобраны 2 контрольные группы: 20 практически здоровых лиц без клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, без нарушений на ЭКГ и показателей вентиляции по данным ФВД и 20 больных с ИБС, без нарушения ФВД (средний возраст 52,4±6,56 лет) составили вторую группу контроля.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере при помощи статистического пакета программ (Microsoft Excel 7.0, BIOSTAT 4.03). Изучаемые количественные признаки, имеющие нормальное распределение, в работе представлены как $M \pm m$, где M - средняя арифметическая величина, m - стандартное отклонение. Доверительный интервал >95% принимали как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализируя показатели внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования правых отделов у больных ХОБЛ было выявлено, что толщина стенки правого желудочка (ПЖ) составила $5,05 \pm 1,18$ мм и была достоверно выше показателя в группе больных ИБС ($p < 0,01$) (табл. 1), конечный диастолический размер (КДР ПЖ) составил $27,65 \pm 4,25$ мм и был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). При оценке доплеровских параметров транстрикуспидального потока выявлена диастолическая дисфункция ПЖ, показатель E/A ТК составил $1,09 \pm 0,29$ и был достоверно ниже показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,01$). Показатель среднего давления в легочной артерии у больных ХОБЛ достоверно превышал показатель в группе здоровых ($p < 0,01$) и составил $27,72 \pm 8,41$ мм рт.ст. Оценивая показатели левых отделов сердца было выявлено статистически значимое увеличение толщины миокарда ПЖ (ТМПЖ), по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,01$) и толщины задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), по сравнению с показателями контрольных групп ($P < 0,05$). Кроме того, у больных ХОБЛ имело место достоверное увеличение индекса ОТС, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) ($p < 0,05$), в сравнении с показателя группы здоровых лиц. Эти данные показывают, что геометрическая адаптация ЛЖ протекала по типу концентрического ремоделирования.

Таблица 1

Показатели внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования миокарда у больных ХОБЛ в сравнении с показателями контрольных групп ($M \pm m$)

Показатели ЭХО-КС	Контроль здоровые (n=20)	Контроль ИБС (n=20)	Больные ХОБЛ (n=75)	p1	p2
ЛП, мм	36,60±3,09	41,59±6,12	41,12±4,06	<0,001	0,62
КДР ЛЖ, мм	49,1±5,13	51,3±4,05	49,43±4,78	0,752	0,142
КДР ПЖ, мм	25,12±3,60	27,7±2,61	27,65±4,25	0,015	0,976
ТС ПЖ, мм	4,57±0,73	4,05±0,02	5,02±1,24	0,075	<0,001
ТМ ПЖ, мм	10,55±1,49	10,9±2,1	11,87±2,03	0,014	0,112
ТЗС ЛЖ, мм	10,18±1,29	10,9±1,69	11,77±1,79	<0,001	0,029
КДО ЛЖ, мл	114,99±26,03	126,52±24,29	116,14±23,49	0,828	0,09
КСО ЛЖ, мл	44,0±13,89	45,91±18,69	44,84±16,7	0,839	0,79
ФВ ЛЖ, %	62,09±7,61	64,13±9,79	61,98±10,0	0,924	0,371
УО, мл	71,01±16,53	76,3±26,59	70,86±16,3	0,973	0,253
МО, л в мин	4,69±1,32	5,21±1,83	5,55±1,49	0,07	0,572
СИ, л в мин / м ²	2,47±0,73	2,9±0,64	2,88±1,07	0,211	0,967
ВИВР ЛЖ, мс	77,82±12,4	95,31±16,09	101,0±19,02	<0,001	0,247
E/A МК	1,31±0,2	0,96±0,24	1,05±0,37	<0,001	0,381
E/A ТК	1,31±0,3	1,41±0,29	1,09±0,29	<0,001	<0,001
ММ ЛЖ, г	184,4±46,45	207,55±48,64	216,12±57,07	0,025	0,553
ИММ ЛЖ, г/м ²	101,0±18,75	111,9±22,99	121,9±34,57	0,007	0,218
ОТС, мм	0,39±0,08	0,45±0,06	0,5±0,07	0,024	0,074
Ср.ДЛА, мм рт.ст.	20,91±9,17	23,61±9,9	27,72±8,41	0,002	0,062
ЧСС, уд/мин.	66,57±9,33	69,59±7,59	76,4±11,13	<0,001	<0,001

Примечание: p - получено с использованием коэффициента Стьюдента.

p₁ - достоверность различий между группой больных ХОБЛ и группой здоровых лиц; p₂ - достоверность различий между группой больных ХОБЛ и группой больных ИБС.

Таблица 2

Показатели внутрисердечной гемодинамики
и ремоделирование миокарда в зависимости от стадии ХОБЛ

Показатели ЭХО-кг	Контроль здоровые (n=20)	Стадии ХОБЛ			P
		I стадия (n = 29)	II стадия (n = 28)	III стадия (n = 18)	
ЛП, мм *	36,60±3,09	40,19±3,08*	40,4±4,4*	42,52±4,6*	0,352
КДРЛЖ, мм	49,1±5,13	49,13±3,78	49,9±5,2	49,4±4,71	0,820
КДР ПЖ, мм	25,12±3,60	27,39±3,92	27,71±4,64*	28,3±3,81*	0,512
ТСПЖ, мм	4,57±0,73	4,72±0,95	5,15±1,02	5,59±1,05*	0,014
ТМПЖ, мм	10,55±1,49	11,61±1,74	11,58±2,07	12,13±1,99*	0,459
ТЗСЛЖ, мм	10,18±1,29	11,58±1,41*	11,62±1,82*	12,49±2,13*	0,050
КДОЛЖ, мл	114,99±26,03	111,94±17,61	116,0±23,4	120,73±31,01	0,488
КСОЛЖ, мл	44,0±13,89	41,86±12,55	45,09±18,68	47,28±18,15	0,492
ФВЛЖ, %	62,09±7,61	62,33±10,39	61,6±10,22	61,48±11,1	0,511
УО, мл	71,01±16,53	70,21±16,25	71,9±14,2	73,25±18,23	0,802
МО, л в мин	4,69±1,32	4,99±1,25	5,55±1,29	6,18±2,12*	0,046
СИ, л в мин /м2	2,47±0,73	2,69±0,65	3,1±0,92	3,45±0,95*	0,036
ВИВРЛЖ, мс	77,82±12,4	98,97±18,91*	101,49±18,73*	102,16±19,35*	0,356
УЕ/АМК	1,31±0,2	1,1±0,28	1,1±0,25*	0,97±0,3*	0,268
УЕ/АТК	1,31±0,3	0,96±0,19*	1,06±0,12*	0,92±0,24*	0,127
ММЛЖ, г	184,4±46,45	212,92±53,1	212,5±49,4	222,81±65,14*	0,808
ИММЛЖ, г/м2	101,0±18,75	116,87±34,41	119,92±27,4*	128,14±45,22*	0,604
ОТС, мм	0,39±0,08	0,47±0,06	0,58±0,11*	0,45±0,09*	0,259
Ср.ДЛА, мм рт.ст.	20,91±9,17	26,89±9,91	27,62±8,71*	29,33±7,31*	0,418
ЧСС, уд/мин.	66,57±9,33	71,57±9,05	76,84±11,07*	84,29±9,14*	0,001

Примечание: p - получено с использованием дисперсионного анализа. * - различия между показателями группы здоровых и стадий ХОБЛ достоверны (получено с использованием дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с поправкой Бонфферони).

При оценке доплеровских параметров транслапанных потоков левых отделов сердца у больных ХОБЛ выявлено достоверное снижение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, а отношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ составили Е/А МК 1,05±0,37. Кроме того, имело место достоверное увеличение ВИВР ЛЖ (101,0±19,02 мс) в сравнении с группой здоровых лиц (p < 0,05). Это указывает на развитие диастолической дисфункции ЛЖ. При этом размер ЛП достигал 41,12±4,06 мм и был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц (p < 0,05) и не был достоверно различим с показателями в группе больных ИБС (p > 0,01).

Результаты ЭХО-кг (табл. 1) обследования больных в зависимости от стадии ХОБЛ показали, что при I стадии ХОБЛ толщина стенки ПЖ составляет 4,72±0,95 мм. Оценка доплеровских параметров транстрикуспидального потока показала достоверное снижение отношения скоростей раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения ПЖ (Е/А - 0,96±0,19) в сравнении с группой здоровых лиц (p < 0,01). Это указывает на развитие диастолической дисфункции ПЖ. Показатель Ср. ДЛА у больных с I стадией ХОБЛ составил 26,89±9,91 мм.рт.ст., что выше нормы. У 75,8% больных с I стадией ХОБЛ зарегистрировано увеличение ТМЛЖ. Толщина ЗСЛЖ составила 11,58±1,41 мм и была достоверно выше показателя в группе здоровых лиц (p < 0,01). Индекс относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ составил 0,47±0,06 мм и был достоверно выше показателя

в группе здоровых (p < 0,05). У 44,8% больных с I стадией ХОБЛ выявлено увеличение размеров ЛЖ. Кроме того, выявлено увеличение ММЛЖ у 75,8% и ИММЛЖ у 68,9% больных, в сравнении с группой здоровых. КДОЛЖ составил 111,94±17,61 мл, однако статистически значимых различий с группой здоровых лиц выявлено не было (p > 0,05). При оценке доплеровских параметров транслапанных потоков левых отделов сердца при I стадии ХОБЛ выявлено снижение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, а отношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ составило Е/А - 1,09±0,29. Кроме того, имело место увеличение ВИВР ЛЖ (98,97±18,91 мс) в сравнении с группой здоровых лиц (p < 0,05), что указывает на развитие диастолической дисфункции ЛЖ. При этом наблюдалось статистически значимое увеличение размера ЛП до 40,19±3,08 мм по сравнению в группой здоровых лиц (p < 0,001).

При II стадии ХОБЛ толщина стенки ПЖ составила 5,15±1,02 мм (табл. 1). КДР ПЖ составил 27,71±4,64 мм и был достоверно выше показателя группы здоровых лиц (p < 0,05), однако не превышал нормально допустимой величины. При оценке доплеровских параметров транстрикуспидального потока выявлено снижение скорости раннего диастолического наполнения ПЖ, а отношение скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ составило Е/А - 1,05±0,37, что свидетельствует о развитии диастолической дисфункции ПЖ (Табл. 1). Необходимо отметить, что у

10,7% пациентов данной группы наблюдался II тип диастолической дисфункции.

Ср. ДЛА при II стадии ХОБЛ составило $27,62 \pm 8,71$ мм.рт.ст. и было достоверно выше показателя в группе здоровых ($p < 0,05$). Со стороны левых отделов сердца при II стадии ХОБЛ выявлено увеличение ТМПЖ у 57,1% больных. Показатель ТЗСЛЖ ($p < 0,05$) был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц (Табл. 2). Показатель ОТС составил $0,47 \pm 0,10$ мм и был достоверно выше показателя в группе здоровых ($p < 0,05$). Увеличение размера ЛЖ и ММЛЖ при II стадии ХОБЛ выявлено у 57,1% больных, в сравнении с показателями группы здоровых лиц. Показатель ИММЛЖ составил $119,92 \pm 27,4$ г/м и имел статистически значимые различия с показателем в группе здоровых ($p < 0,05$) (Табл. 2). При анализе доплеровских параметров трансклапанных потоков левых отделов сердца при II стадии ХОБЛ выявлено снижение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, а отношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ составило Е/А МК – $1,1 \pm 0,25$. Кроме того, имело место увеличение ВИВРЛЖ ($101,49 \pm 18,73$ мс) в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$), что указывает на развитие диастолической дисфункции ЛЖ у больных со II стадией ХОБЛ. При этом размер ЛП достигал $40,4 \pm 4,4$ мм и был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,05$).

При III стадии ХОБЛ ТСПЖ составила $5,59 \pm 1,05$ мм и была достоверно выше показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,05$) (табл. 2). Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия ТСПЖ в основных

группах наблюдения по типу нарастания толщины стенки в зависимости от стадии ХОБЛ ($p=0,014$). КДР ПЖ составил $28,3 \pm 3,81$ мм и был достоверно выше показателя группы здоровых, однако не превышал нормально допустимой величины. При оценке доплеровских параметров трансклапанных потоков показателей правых отделов сердца при III стадии ХОБЛ выявлена диастолическая дисфункция ПЖ, показатель Е/А ТК составил $0,92 \pm 0,24$ и был достоверно ниже показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,01$) (табл. 2). Показатель Ср.ДЛА у больных с III стадией ХОБЛ составил $29,33 \pm 7,31$ мм рт.ст. и был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,01$). Со стороны морфометрических и геометрических параметров ЛЖ отмечалось достоверное увеличение ТМПЖ ($p < 0,01$) и ТЗСЛЖ ($p < 0,01$) в сравнении с показателями группы здоровых (табл. 2). Кроме того, проведение дисперсионного анализа выявило достоверные различия показателей ТЗСЛЖ в основных исследуемых группах ($p=0,05$). Индекс ОТС составил $0,49 \pm 0,11$ мм и был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,01$). У 38,8% больных с III стадией ХОБЛ выявлено увеличение размеров ЛЖ. Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ были достоверно выше показателей группы здоровых лиц ($p < 0,05$). Таким образом, при III стадии ХОБЛ изменение геометрии ЛЖ протекало по типу концентрического ремоделирования. При анализе доплеровских параметров трансклапанных потоков левых отделов сердца при III стадии ХОБЛ выявлено снижение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, а

Таблица 3

Показатели внутрисердечной гемодинамики и ремоделирование миокарда у больных с ХОБЛ в сравнении с показателями больных ИБС

Показатели ЭХО-КС	Контроль ИБС (n = 20)	Стадии ХОБЛ			P
		I стадия (n = 29)	II стадия (n = 28)	III стадия (n = 18)	
ЛП мм	$40,95 \pm 5,14$	$41,92 \pm 2,92$	$41,15 \pm 3,93$	$42,37 \pm 5,11$	0,352
КДРЛЖ мм	$50,99 \pm 4,99$	$49,21 \pm 3,57$	$52,14 \pm 4,34$	$48,78 \pm 6,13$	0,820
КДР ПЖ мм	$28,01 \pm 3,04$	$27,13 \pm 4,03$	$27,65 \pm 5,01$	$28,04 \pm 3,96$	0,512
ТСПЖ мм	$4,2 \pm 0,01$	$4,53 \pm 1,06^*$	$5,12 \pm 1,0^*$	$5,43 \pm 2,01^*$	0,014
ТМПЖ мм	$10,89 \pm 1,97$	$11,44 \pm 1,77$	$11,44 \pm 1,97$	$12,13 \pm 2,44$	0,459
ТЗСЛЖ мм	$10,87 \pm 1,87$	$11,46 \pm 1,52$	$11,63 \pm 2,03$	$12,25 \pm 2,08^*$	0,050
КДОЛЖ мл	$125,93 \pm 25,14$	$112,51 \pm 15,39^*$	$116,12 \pm 20,94$	$122,02 \pm 25,31$	0,488
КСОЛЖ мл	$47,92 \pm 22,05$	$42,2 \pm 11,84$	$45,23 \pm 17,3$	$47,17 \pm 18,93$	0,492
ФВЛЖ %	$64,24 \pm 10,02$	$63,17 \pm 9,37$	$61,14 \pm 11,22$	$61,25 \pm 10,14$	0,511
УО мл	$76,36 \pm 24,58$	$71,02 \pm 15,46$	$72,18 \pm 14,19$	$73,29 \pm 18,99$	0,802
МО л в мин	$5,14 \pm 1,85$	$5,06 \pm 1,13$	$5,24 \pm 1,4$	$6,21 \pm 2,01$	0,046
СИ л в мин / м2	$2,93 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,57$	$3,15 \pm 0,73$	$3,33 \pm 1,0$	0,036
ВИВРЛЖ мс	$95,34 \pm 15,32$	$98,99 \pm 17,36$	$103,56 \pm 19,22$	$101,93 \pm 21,66$	0,356
УЕ/АМК	$0,99 \pm 0,25$	$1,1 \pm 0,22$	$0,97 \pm 0,29$	$0,88 \pm 0,31$	0,268
УЕ/АТК	$1,44 \pm 0,25$	$0,98 \pm 0,15^*$	$1,0 \pm 0,85^*$	$0,9 \pm 0,14^*$	0,127
ММЛЖ г	$206,38 \pm 44,27$	$213,65 \pm 44,17$	$210,77 \pm 50,14$	$220,91 \pm 73,47$	0,808
ИММЛЖ г/м2	$111,71 \pm 24,55$	$117,05 \pm 33,78$	$121,2 \pm 31,65$	$125,67 \pm 47,14$	0,604
ОТС мм	$0,39 \pm 0,09$	$0,5 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,07$	$0,51 \pm 0,09^*$	0,259
Ср.ДЛА . мм.рт.ст	$24,31 \pm 10,07$	$27,11 \pm 9,16$	$27,51 \pm 9,14$	$28,66 \pm 5,33$	0,418
ЧСС уд/мин.	$69,57 \pm 8,014$	$71,44 \pm 9,57$	$76,29 \pm 9,99^*$	$81,33 \pm 9,91^*$	0,0001

Примечание: p - достоверность различий в основных исследуемых группах (получено с использованием дисперсионного анализа). * - достоверные различия между показателями группы больных ИБС и больными ХОБЛ.

отношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ составило Е/А МК – $0,97 \pm 0,3$. Также имело место увеличение ВИВРЛЖ ($102,16 \pm 19,35$ мс) в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,01$) (Табл. 2). Это указывает на развитие диастолической дисфункции ЛЖ у больных с III стадией ХОБЛ. При этом размер ЛП увеличился до $42,52 \pm 4,6$ мм с достоверной разницей с показателем в группе здоровых лиц ($p < 0,001$).

Параметры центральной гемодинамики и систолической функции ЛЖ являются важнейшими данными, получаемыми с помощью ЭХО-КС. При проведении дисперсионного анализа отмечены статистически значимые различия МО и СИ среди основных групп наблюдения ($p < 0,05$). Кроме того, при III стадии ХОБЛ показатели МО и СИ достоверно отличались от показателей группы здоровых лиц ($p < 0,01$). Это свидетельствует о компенсаторном увеличении показателей систолической функции ЛЖ при III стадии ХОБЛ на фоне повышения ЧСС.

Внутрисердечная гемодинамика и ремоделирование миокарда у больных ХОБЛ в зависимости от стадии в сравнении с показателями группы больных ИБС представлены в табл.3. Сравнительный анализ показателей ТСПЖ, КДР ПЖ у больных с I стадией ХОБЛ и больных ИБС статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$). Сравнительный анализ гемодинамических показателей правых отделов у больных с I стадией ХОБЛ и группой ИБС выявил статистически значимое присутствие диастолической дисфункции ПЖ у больных ХОБЛ. Показатель Е/А ТК у больных ХОБЛ был достоверно ниже, чем в группе больных ИБС ($p < 0,05$), который не отличался от показателя группы здоровых (Табл. 3).

При анализе гемодинамических показателей левых отделов сердца у больных с I стадией ХОБЛ в сравнении с группой больных ИБС достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (Табл. 3), что свидетельствует о наличии диастолической дисфункции ЛЖ при I стадии, аналогичным при ИБС.

Результат сравнительного анализа показателей гемодинамики правых и левых отделов сердца при II стадии ХОБЛ, в сравнении с контрольной группой ИБС, был по большинству показателей идентичен результатам, полученным при I стадии ХОБЛ. Исключение составляет показатель КДОЛЖ. Он не отличался от показателя контрольной группы ИБС. Это косвенно может свидетельствовать о развитии систолической дисфункции у больных во II стадии ХОБЛ.

Сравнительная оценка таких показателей левых отделов сердца как: ЛП, ТМПЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ у больных с III стадией ХОБЛ и группы больных ИБС достоверных различий не выявила ($p > 0,05$). А показатель ТЗСЛЖ и индекс ОТС в группе больных с III стадией ХОБЛ были достоверно выше, чем у больных ИБС ($p < 0,05$) (табл. 3). Т.е., степень концентрического ремоделирования была значительно выше при III стадии ХОБЛ, чем у больных ИБС. Сравнительный анализ гемодинамических показателей левых отделов у больных с III стадией ХОБЛ и больных ИБС статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$).

При I стадии только КДО ЛЖ был достоверно ниже, чем у больных ИБС, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии систолической дисфункции ЛЖ.

При II стадии ХОБЛ степень систолической дисфункции становится сходной с изменениями при ИБС. Геометрические и гемодинамические показатели левых отделов в сравниваемых группах не различались.

У больных с III стадией ХОБЛ степень концентрического ремоделирования выше, чем у больных ИБС и увеличен показатель КДО ЛЖ, что косвенно может указывать на нарастание систолической дисфункции.

Выводы

1. При I и II стадиях ХОБЛ наблюдается геометрическая адаптация ЛЖ по типу концентрического ремоделирования с развитием диастолической дисфункции правого и левого желудочка.

2. При III стадии ХОБЛ отмечается дальнейшее прогрессирование диастолической функции правого желудочка и компенсаторное увеличение показателей систолической функции ЛЖ на фоне увеличения ЧСС.

Литература

1. Man S. F. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax Soc. 2005; 2(1): 8-11.
2. Tribouilloy C., Rosinaru D. 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.
3. Wouters S. F. M., Creutzberg E. C. Systemic effects in COPD. Chest. 2002; 121: 127-130.
4. Авдеева Е. В., Ковальская Е. А., Вострикова О. Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. Клиническая медицина. 2005; 3: 25-28.
5. Боровков Н. М., Григорьева Н.Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2006; 12: 24-27.
6. Задонченко В. С., Гринева З. О., Погонченкова И. В., Свиридов А. А. Нарушение ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2005; 12: 88-92.
7. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клиническая медицина. 2005; 6: 72-76.
8. Манцурова А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задонченко В. С. Медикаментозная коррекция безболевой ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рос. кардиол. журнал. 2006; 3:8-11.
9. Фомина И. Г. и соавт. Состояние инотропной функции миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным бивентрикулярной равновесной вентрикулографии. Клиническая медицина. 2004; 6: 42-45.
10. 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. A. Pușkin, 51
 Tel.: 267024*

Recepționat 2.10.2009

Эффективность глазных капель Офтавикс в лечении язв роговицы

К. Чебан

Кафедра Офтальмологии, ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

Efficiency of the Ophthalmological Drops Oftaquix in Treatment of Corneal Ulcers

The aim of the study was to determine the therapeutical efficacy of the new ophthalmological drug Oftaquix (levofloxacin 0.5%) in the treatment of corneal ulcers and inflammatory processes as compared with the results of basic therapy. The study included 72 patients who were divided in two groups: the main group, which included 40 patients with corneal ulcers who took Oftaquix in addition to the basic therapy, and the control group - 32 patients who were given only the basic therapy. The study showed the ophthalmologic drops Oftaquix when supplementing the basic therapy produced a more rapid resolution of the corneal ulcer, significantly diminished the concentration of systemic inflammatory cytokines, and shortened the period of illness in comparison with treatment with the basic therapy alone.

Key words: ophthalmological, Oftaquix, corneal ulcers.

Eficiența picăturilor oftalmice Oftaquix în tratamentul ulcerelor corneene

Scopul studiului a fost de a aprecia eficiența terapeutică a picăturilor oftalmice Oftaquix (levofloxacin 0,5%) în tratamentul proceselor inflamatorii și al ulcerelor corneene, în comparație cu terapia de bază. Studiul a inclus 72 de bolnavi cu ulcer cornean care au fost divizați în două loturi: lotul de bază (n=40) a administrat Oftaquix asociat la tratamentul de bază, lotul de control, 32 de pacienți, au făcut doar tratamentul de bază. S-a fost stabilit că picăturile oftalmice Oftaquix, asociate la tratamentul de bază, determină tratarea mai rapidă a ulcerelor corneene; de asemenea, diminuează semnificativ concentrația markerilor inflamației sistemice, în comparație cu terapia de bază.

Cuvinte-cheie: oftalmice, Oftaquix, ulcer cornean.

Введение

Среди бактериальных заболеваний глаз особого внимания заслуживает язва роговицы, относящаяся к числу тяжелых глазных болезней, трудно поддающаяся лечению и, почти всегда, заканчивающаяся значительным понижением остроты зрения. Распространенность гнойной язвы роговицы составляет 27,6% - как первичная и 30,2% - как вторичная инфекция роговицы, при этом составляя 25% всех случаев инвалидности по зрению [1]. В литературе приводятся следующие данные о тяжелом исходе гнойной язвы роговицы, обуславливающей в 8-9% анатомическую гибель глаза и в 17% энуклеацию в связи с безуспешностью лечения. Ежегодно в мире количество людей с монокулярной слепотой вследствие язвы и травмы роговицы увеличивается на 1,5-2 млн человек [2].

С современных позиций, фактором риска тяжелого течения воспалительного процесса любой локализации является нарушение функций иммунной системы в форме вторичной иммунной недостаточности, формированию которой способствуют многочисленные факторы инфекционной и неинфекционной природы, острые и хронические стрессы, нарушение питания, длительное и неадекватное применение медикаментов, обладающих иммуносупрессивными свойствами [3].

Лечение тяжелых заболеваний роговицы, к которым относят язвы, длительно незаживающие эрозии, поверхностные кератиты с изъязвлением, персистирующие дефекты эпителия сквозного роговичного трансплантата и т.д., является трудной и актуальной задачей офтальмологии.

Большинство современных исследователей отмечают рост резистентности микроорганизмов ко многим, часто применяемым, антибактериальным препаратам, а также сдвиг в сторону более агрессивной грамотрицательной микрофлоры. Разработка и внедрение новых фармакологических препаратов, совершенствование методов консервативной терапии данной патологии нередко не дает положительного эффекта даже при проведении интенсивной комплексной терапии [5].

Данные литературы указывают на то, что практически во всех случаях, развитие гнойных процессов в роговице было связано с поздним обращением больных в стационар по поводу травмы (более 7 суток), неадекватностью назначенной терапии, несоблюдением врачебных рекомендаций в посттравматическом и послеоперационном периодах и, как следствие, внедрение патогенной микрофлоры в строму роговицы. В настоящее время усиление интенсивного поиска антибактериальной терапии происходит в основном в двух направлениях: получение новых эффективных антибиотиков и разработывание методов, обеспечивающих максимальную активность препаратов в очаге инфекции для ликвидации возбудителя [4]. Как показывает наше исследование, на данном этапе одной из наиболее эффективных групп антибиотиков является группа фторхинолонов. Первые группы хинолонов, прежде всего налидиксовая кислота, в течение многих лет применялась только при инфекциях мочевыводящих путей, но после получения фторхинолонов стало очевидно, что они с успехом могут применяться при легких системных бактериальных инфекциях.

Выделяют четыре поколения фторхинолонов. Наиболее часто в клинической практике применяются фторхинолоны II-го поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.). Препараты этой группы имеют ряд значительных преимуществ перед фторхинолонами первого поколения. Они имеют более широкий спектр активности, так как воздействуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая *Chlamidia trachomatis*, а также на некоторые внутриклеточные микроорганизмы (легионеллы). Кроме того, фторхинолоны менее токсичны, без побочных эффектов со стороны ЖКТ и ЦНС, а также аллергические реакции встречаются относительно редко [6].

Таблица 1

Классификация фторхинолонов

I поколение	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота
II поколение	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин
III поколение	Спарфлоксацин Левифлоксацин
IV поколение	Моксифлоксацин

В офтальмологической практике широко применяются различные антибактериальные препараты из группы фторхинолонов. Так, глазные капли Окацин (лосексацин) назначают для лечения заболеваний конъюнктивы, роговицы, в том числе язвы роговицы, вызванной синегнойной палочкой и гонококком. Однако, как и к другим антибиотикам, первоначально низкая резистентность к хинолонам (30%), при широком применении, постепенно возрастает. В частности, по некоторым данным, увеличение резистентности микроорганизмов к ципрофлоксацину может достигать 52,6% [7].

Цель исследования – изучение клинической эффективности нового фторхинолонового антибактериального препарата Офтаквикс в лечении пациентов с язвами роговицы бактериальной этиологии.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 72 пациента с язвой роговицы, которые были разделены на две группы методом рандомизации. В первую (основную) группу вошли 40 пациентов с язвой роговицы, которые получали глазные капли Офтаквикс (левофлоксацин 0,5%) (производство Сантен, Финляндия) по 2 капли 5 раз в день в дополнение к базисной терапии. Глазные капли Офтаквикс назначали пациентам основной группы на протяжении от одной недели до одного месяца, в зависимости от динамики патологического процесса. Лечение проводилось на фоне стандартного курса противовоспалительной терапии (нестероидные противовоспалительные средства, мидриатики, индуктор интерферона Полудан).

Во вторую (контрольную) группу вошли 32 пациента, получавших только базисную терапию. Больным этой группы, вместо Офтаквикс назначали в инстилляциях 0,25% раствор хлорамфеникола и аналогичную базисную терапию.

В целях динамического наблюдения и объективной оценки выраженности клинических и лабораторных изменений, у больных с язвами роговицы, до и после лечения определялись маркеры системного воспаления: количество С-реактивного белка (С-РБ) исследовали методом латекс – агглютинации с применением карт – слайдов для тестирования образцов и набора реактивов фирмы “DAC – Spectro Med. S.R.L. Для оценки интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния системы антиоксидантной защиты (АОЗ) определяли уровень малонового диальдегида (МДА), антиоксидантную активность (АОА), активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Количественное определение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1_β, ИЛ-6, ФНО-α) в венозной крови проводили иммуноферментным методом с использованием диагностических тест-систем фирм «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Санкт-Петербург) по методике, описанной производителем.

Результаты и обсуждения

В группе пациентов, получавших Офтаквикс, уже на 3-5-е сутки уменьшались боль в глазах, слизисто-гнойное отделяемое, отек роговицы, корнеальный синдром на фоне эпителизации язвы роговицы, т.е. практически происходило купирование воспалительного процесса. У пациентов контрольной группы улучшение состояния наступило на 5-7 дней позднее, по сравнению с пациентами, получавшими лечение препаратом Офтаквикс.

Включение глазных капель Офтаквикс в базисное лечение способствовало более быстрой нормализации маркеров воспаления. Так, по окончании курсового лечения, уровень сиаловой кислоты в сыворотке крови снизился с 264,2±1,4 до 161,8±2,0 ед (p < 0,001), серомукоида – с 0,367±0,5 до 0,214±0,5 ед (p < 0,001), фибриногена – с 8,4±0,10 до 6,3±0,14 г/л (p < 0,001). Концентрация С-РБ к 14 дню лечения снизилась с 12,1±0,3 до 8,5±0,4 мкг/мл (p < 0,001), однако продолжала оставаться выше показателей нормы (5,9±0,6 мкг/мл) в 1,4 раза. Уровень интерлейкина-1_β к 14 дню лечения снизился с 200,4±5,2 до 45,3±4,6 пкг/мл (p < 0,001), фактора некроза опухоли α - с 188,2±7,0 до 42,2±5,0 пкг/мл (p < 0,001). Содержание в крови интерлейкина-8 снизилось с 159,8±5,3 до 63,3±5,6 пкг/мл (p < 0,001) или в 2,5 раза. У больных группы контроля уровень сиаловой кислоты снизился с 262,3±1,6 до 199,3±1,7 ед (p < 0,001), серомукоида – с 0,361±0,9 до 0,231±0,6 ед (p > 0,1), фибриногена – с 9,0±0,20 до 8,8±0,29 г/л (p > 0,1), концентрация С-РБ, в целом по группе, снизилась с 12,6±0,4 до 11,8±0,4 мкг/мл (p > 0,1). Проводимая терапия способствовала снижению всех провоспалительных цитокинов, однако их снижение было менее выражено в группе контроля по сравнению с больными основной

группы. Так, ИЛ-1_β снизился с 205,2±5,1 до 103,9±4,9 пкг/мл ($p < 0,001$), ФНОα - на 58,1% ($p < 0,001$).

Проводимая терапия глазными каплями Офтаквикс благоприятным образом сказывалась на динамике показателей ПОЛ-АОЗ. Так, к 14 дню лечения, у больных данной группы, уровень МДА уменьшился с 3,40±0,10 до 2,89±0,11 нмоль/мл ($p < 0,01$), к 30 дню – до 1,90±0,08 нмоль/мл ($p < 0,001$), АОА к 14 дню лечения увеличилась с 47,3±0,6 до 50,3±0,8% ($p < 0,05$), к 30 дню – до 52,0±0,7% ($p < 0,001$). Активность каталазы увеличилась к 14 дню лечения с 6,12±0,14 до 7,87±0,10 мкг/г Нб ($p < 0,001$), к 30 дню – до 9,81±0,09 мкг/г Нб ($p < 0,001$). Проводимая терапия благоприятно влияла на динамику и уровень СОД, которые на 14 день лечения увеличилась с 0,63±0,01 до 0,93±0,04 мкг/г Нб ($p < 0,001$), по окончании курсового лечения составили 0,99±0,03 мкг/г Нб ($p < 0,001$).

У больных группы контроля к 14 дню лечения содержание МДА в сыворотке крови уменьшилось с 3,39±0,11 до 3,02±0,10 нмоль/мл ($p > 0,1$), к 30 дню – до 2,99±0,10 нмоль/мл ($p < 0,01$), АОА имела тенденцию к увеличению (с 48,1±0,8 до 49,0±0,7%; $p > 0,1$) к 14 дню и до 50,2±0,9% ($p > 0,1$) к 30 дню, однако различия показателей были статистически недостоверными; уровень каталазы увеличился с 6,04±0,12 до 6,14±0,11 мкг/г Нб ($p > 0,1$) к 14 дню, и до 6,24±0,28 мкг/г Нб ($p > 0,1$) к 30 дню лечения. Проводимая терапия способствовала положительному изменению СОД на 14 день лечения (с 0,65±0,03 до 0,66±0,08 мкг/г Нб; $p > 0,1$), уровень которой на фоне дальнейшего лечения продолжал увеличиваться и к 30 дню составил 0,68±0,06 мкг/г Нб ($p > 0,1$), однако статистически достоверных различий получено не было.

Следует отметить, что переносимость глазных капель Офтаквикс была хорошей, однако после инстилляций у 11 (27,5%) из 40 обследованных больных наблюдалось незначительное жжение в глазах на протяжении 5-10 секунд, 10 (25,0%) пациентов отметили выраженное жжение, которое сохранялось около 2 минут. Ни в одном случае не было отмечено каких-либо аллергических проявлений. Таким образом, согласно полученным нами

данным, глазные капли Офтаквикс являются эффективным препаратом для лечения язв роговицы.

Выводы

1. Дополнение базисной терапии глазными каплями Офтаквикс в лечении язв роговицы способствует более быстрой регрессии корнеального синдрома и симптомов системного воспаления и уменьшает сроки пребывания больного в стационаре.

2. Глазные капли Офтаквикс в составе базисной терапии позволяют уменьшить локальные и системные маркеры воспаления на 5-7 дней раньше, чем при использовании базисного лечения. Кроме того, проводимая терапия благоприятным образом оказывала влияние на систему ПОЛ-АОЗ и динамику цитокинов.

3. Хорошая переносимость и низкая аллергенность глазных капель Офтаквикс позволяют рекомендовать данный препарат для лечения язв роговицы.

Литература

1. Chen Amniotic membrane transplantation in ophthalmology (fresh preserved tissue). Br. J. Ophthalmol. 2000; 84: 826-833.
2. Nakamura et al. Sterilized, Freeze-Dried Amniotic Membrane: A Useful Substrate for Ocular Surface Reconstructions. IOVS 2004; 45: 93-99
3. Smith R. Принципы лечения поверхностной патологии глаз. Doheny Eye Institute, LA, California. XI Офтальмологический Конгресс "Белые ночи", 2005.
4. Азнабаев М. Т. и соавторы. Роль природных биостимуляторов в регенерации роговицы. Проблемы офтальмологии. 2004; № 2. 11-15.
5. Бирич Т. А. Послойная и сквозная кератопластика при реабилитации больных с патологией роговицы. Минск, 2007.
6. Сомов Е. Е. Синдромах «красного» и «сухого» глаза. Материалы Международ. научн. конф. к 100-летию Н. А. Пучковской. Одесса, 2008; 52.
7. Шаимова В. А. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. канд. мед. Наук. М., 2000; 24.

Cornelia Ceban, *oftalmolog, doctorand*
Catedra Oftalmologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 205528

Recepționat 11.01.2010

Diagnosticul și tratamentul chisturilor congenitale ale căilor biliare

A. Hotineanu

Catedra Chirurgie nr. 2, USMF "Nicolae Testemițanu"

Diagnosis and Treatment of Congenital Cysts of the Biliary Tracts

Congenital biliary cysts are one part of the severe congenital pathology of the biliary tree. The Todani classification system distinguishes five morphological types of biliary cysts. Twelve patients with choledochus cysts were hospitalized and treated, 8 with type I, 1 with type IVA and 3 with type IVB. Between 1992 and 2008 there were major problems in diagnosis and surgical strategies. Diagnostic algorithm included: ultrasound, ERCP, manometry, MRI, and biliary scintigraphy. The treatment of choice in the cystic ectasia of extrahepatic biliary ducts is the excision of the segment of biliary ducts affected by cystic ectasia through the application of hepatojejunostomy on the isolated loop by Roux. This was technically performed in 4 cases by the application of a biliodigestive derivative on the loop by Roux, through which 7 cases were resolved. One patient died as a result of biliary sepsis.

Key words: congenital biliary cysts, biliary tree.

Диагностика и лечение врожденных кист желчевыводящих путей

Врожденные кистозные изменения внутри- и внепеченочных желчных протоков являются одной из наиболее тяжелых аномалий развития желчевыводящих путей. Согласно классификации Todani выделяют 5 морфологических типов кист общего желчного протока. За период с 1992 по 2008 в клинике было госпитализировано и пролечено 12 пациентов с данной патологией. Используя классификацию Todani, у 8 пациентов был установлен тип I, у 1 – тип IVA и у 3 – тип IVB. Диагностический алгоритм включал: ультразвуковое исследование, РХПГ, дуоденальная, сфинктериальная и холедоховая манометрия, ЯМР-холангиография, билиосцинтиграфия. Методом выбора при кистозных расширениях внепеченочных желчных протоков является иссечение патологически измененного участка билиарного тракта с последующим наложением гепатикоюноанастомоза на петле Ру, что и было выполнено у 4 больных; или просто наложение билиодигестивных анастомозов на петле Ру, что было выполнено у 7 больных. Один больной скончался по причине билиарного сепсиса.

Ключевые слова: врожденные кисты, желчевыводящие пути.

Introducere

Chisturile congenitale ale căilor biliare este o problemă a chirurgiei pediatrice [1], dar, în pofida acestui fapt, diagnosticul întârzie la 20% dintre pacienți în perioada adultă. Având un tablou clinic similar, tactica terapeutică poate fi diferită, la copii și la adulți. Maturii mai des suferă de patologii hepatobiliare asociate [3, 5, 6] și ei mai frecvent se internează din cauza complicațiilor intervențiilor chirurgicale suportate anterior [2, 3, 5, 7]. Toate acestea duc la un tratament tehnic mai dificil al unui pacient adult, ceea ce impune un abord medico-chirurgical complex. Tactica chirurgicală de elecție rămâne a fi în toate cazurile excizia chistului, dar în cazul chisturilor intrahepatice tehnica chirurgicală aleasă este discutabilă.

Material și metode

În perioada de studiu în clinica noastră de chirurgie au fost tratați 12 bolnavi cu megacoledoc congenital – chisturi congenitale ale căii biliare principale.

În Republica Moldova aceasta este o patologie rar întâlnită și pe parcursul anilor a avut o repartizare relativ uniformă, cu media anuală $1,3 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) pacienți.

Conform clasificării lui Todani din 1977, în clinica noastră au fost atestate: de tipul I – 8 ($66,7 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) cazuri; de tipul IVA – 1 ($8,3 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) caz; și de tipul IVB 3 ($25,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) cazuri.

Există o diferență ($p < 0,001$) în repartizarea pe sexe a megacoledocului de geneză ereditară, femeile fiind afectate mai frecvent – 7 ($58,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri, pe când bărbaților le revin 5 ($41,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri.

Totodată, observăm o spitalizare net superioară ($p < 0,001$) a pacienților din zona rurală – 10 ($83,3 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) cazuri, pe când din zona urbană au fost doar 2 ($16,7 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) pacienți.

La repartizarea pacienților în funcție de vârstă s-a observat că incidența acestei patologii este înregistrată la pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 56 de ani, vârsta medie fiind de $33,3 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) ani, fapt ce diferă semnificativ de alte grupuri din lotul general de studiu.

Doi ($16,7 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) pacienți, din totalul de bolnavi cu megacoledoc de geneză congenitală au fost internați cu icter mecanic cauzat de coledocolitiază asociată. Durata icterului până la internare a fost de 13 și, respectiv, de 16 zile.

În grupul nostru de pacienți, chisturile coledociene au fost mult timp asimptomatice. Inițial, manifestările clinice au apărut după adolescență. Diagnosticul poate fi ocazional. În trei cazuri pacienții au fost internați în clinică cu chist hidatic în hilul hepatic. Debutul manifestărilor clinice a fost similar cu litiază biliară. Simptoamele sunt tipic intermitente. Cele mai frecvente simptome sunt durerile epigastrale sau în regiunea hipocondriacă pe dreapta, febră sau subfebrilitate, icter intermitent. Durerea adeseori este asociată cu febra și cu frisoane, care ce sunt semne clinice ale angiocolitei. Simptomele ca greața, voma se asociază acestei patologii.

Starea pacienților la internare a fost determinată ca fiind: severe la 1 ($8,3 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) pacient, severă medie – la 5 ($41,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți; și la restul 6 ($50,0 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) – starea a fost relativ satisfăcătoare. Starea severă a fost semnalată la un singur pacient cu chist coledocian de tip

IVA, fiind cauzată de generalizarea colangitei, hepatocolitiază și ale multiple abcese hepatice, care au apărut la o evoluție îndelungată a patologiei și a fost determinată de insuficiență hepatorenală. Tabloul clinic era dominat de colica biliară, instalată pe fundalul unei staze intrachistice permanente. Ea a fost prezentă la 11 ($91,7 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) pacienți, incluși în grupul de studiu. Icterul tegumentelor și al mucoaselor vizibile la internare s-a atestat la 5 ($41,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți. Icterul mecanic a avut un caracter intermitent. La internare 7 ($58,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) bolnavi nu manifestau icter mecanic.

La toți 12 ($100 \pm 0,0\%$) pacienți s-au înregistrat semnele clinice de colangită. În 9 ($75,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) cazuri au fost manifestări de subfebrilitate, în 5 ($41,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri s-a stabilit febra la internare, în 7 ($58,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) din anamneză. Frisoanele au fost prezente la 4 ($33,3 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți la internare, la 5 ($41,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) – din anamneză. Am constatat în 6 ($50,0 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri prezența pruritului cutanat. În observațiile noastre, urina hiperchromă a fost estimată în 3 ($25,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) cazuri, iar prezența scaunelor acolice – la 2 ($16,7 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) bolnavi. La majoritatea pacienților erau vizibile semnele dispeptice gastrointestinale. Este de menționat că în 8 ($66,7 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) cazuri de observații clinice s-a înregistrat prezența inapetenței, în 7 ($58,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri – greața, iar la 6 ($50,0 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți – vomela. Slăbiciunea generală era determinată la 11 ($91,7 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) bolnavi.

Examenul obiectiv al abdomenului a atestat dureri locale în 7 ($58,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri, durerile au fost localizate sub rebordul costal, cu iradiere în spate. Durerea poate iradia în regiunea scapulară pe dreapta și se menține câteva ore. Durerea adeseori este asociată cu febra. Hepatomegalia, cauzată de colestaza îndelungată de diferit grad, a fost stabilită la 4 ($33,3 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți. Ficatul la palpate era mărit, cu o suprafață netedă și regulată, semne de ciroză colestatică la acești pacienți nu au fost determinate.

Examenul biochimic au fost standarde și au inclus acele examinări care sunt necesare pentru examinarea a zonei hepatobiliopancreatice la pacienți respectivi.

Diagnosticare de chist coledocian este foarte dificil și de multe ori s-a confirmat numai intraoperatoriu.

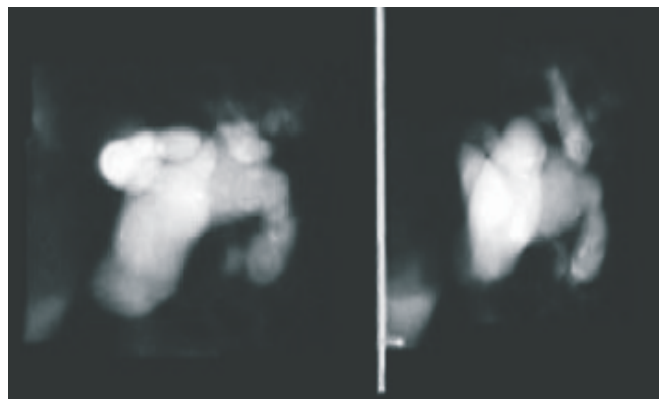


Fig. 1. RMN, ectazie cistică de cale biliară intrahepatică și extrahepatică.

În aprecierea unui diagnostic corect au fost folosite următoarele metode imagistice: USG, CPGRE, hepatobiliscintigrafia secvențială, RMN, duodenografia.

Diagnosticarea ectaziei cistice începe cu ecografia hepatobiliară, o metodă de screening care presupune următoarele etape diagnostice.

Cele mai importante date ecografice în diagnosticarea chisturilor congenitale sunt dimensiunile căii biliare principale, care și a reprezentat dimensiunile chistului și prezența calculilor coledocieni sau a semnelor ecografice de malignizare. Dimensiunile căii biliare, la majoritatea pacienților, au fost peste 1 cm, prezența calculilor coledocieni a fost determinată la 1 ($91,7 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) pacient. Valorile medii ale căii biliare principale fiind de $2,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) cm.

Sensibilitatea metodei pentru aprecierea dimensiunilor căii biliare principale este de 85,11%. Detectarea calculilor coledocieni este cu mult mai redusă, marcând un nivel de 53,19% din toate cazurile de coledocolitiază primară. Am evaluat pacienții, utilizând ecografia hepatobiliară, preoperatoriu și postoperatoriu. Împreună cu alte metode de diagnosticare imagistică, ecografia a permis monitorizarea evoluției bolnavului în corelație directă cu parametrii clinici și cei biochimici.

Colangiografia retrogradă endoscopică este standardul „de aur” în diagnosticarea acestei patologii biliare. Ea a fost efectuată la toți cei 12 ($100,0 \pm 0,0\%$) bolnavi. În 6 ($50,0 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri a fost fixată dilatarea chistică a coledocului, peste 4,5 cm, cu valoare medie de $4,6 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) cm. Coledocolitiază a fost stabilită într-un ($8,3 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) caz. Sensibilitatea metodei în aprecierea dimensiunilor căii biliare principale a fost de 97,5%.

Hepatobiliscintigrafia dinamică s-a efectuat preoperatoriu, postoperatoriu peste 3 luni. Această metodă a fost aplicată la 12 ($100,0 \pm 0,0\%$) bolnavi cu megacoledoc secundar. Utilizând-o, am determinat încetinirea excreției bilei în arborele biliar și încetinirea marcantă sau lipsa evacuării radiofarmaceuticului în intestin.

Sensibilitatea hepatobiliscintigrafiei, în lotul de studiu, pentru aprecierea colestazei, este de 100%. Această metodă este foarte utilă în arsenalul diagnostic complex împreună cu celelalte metode incluse în algoritmul diagnostic al megacoledocului secundar.

Colangiografia prin RMN, metoda a fost folosită preoperatoriu și postoperatoriu (fig. 1) la 1 ($8,3 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) pacient, fiind apreciat chist coledocian, cu dimensiuni de peste

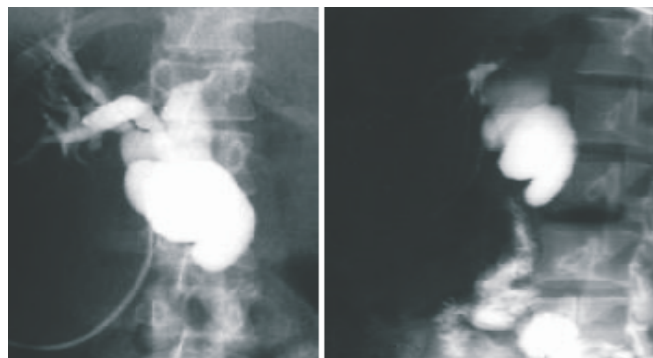


Fig. 2. Fistulocolangiografia la a 14-a zi postoperatorie.

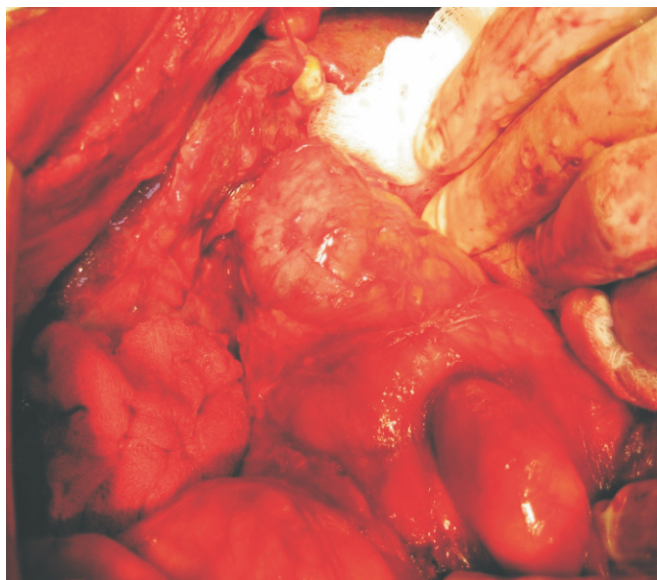


Fig. 3. Imagini intraoperatorii, chist CBP = 60 mm.

2 cm. Metoda s-a dovedit a fi una noninvazivă, fără complicații, fără administrarea substanțelor de contrast și nedepinzând de starea generală a pacientului și de intervențiile chirurgicale suportate în anamneză.

Duodenografia a fost efectuată la 11 ($91,7 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) bolnavi. În toate cazurile a pus în evidență duodenostaza și malrotația duodenală; refluxul duodenogastral a fost stabilit în 3 ($25,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) cazuri.

Fistulocalangigrafia a fost efectuată în perioada postoperatorie; a fost efectuată la toți pacienții pentru evaluarea anastomozelor biliodigestive (fig. 2).

Examenul bacteriologic este foarte important la pacienții cu semne clinico-paraclinice de colangită, în special pentru a determina tratamentul patogenetic cu antibiotice. Examenul bacteriologic a fost efectuat la 8 pacienți ($66,7 \pm 13,6\%$, $p < 0,001$). Bila pentru însămânțare a fost prelevată preoperatoriu, în timpul CPGRE, și intraoperatoriu. La toți pacienții supuși examenului bacteriologic a fost depistată floră microbiană practic similară cu cea intestinală. În 37,5% a fost depistată *Escherichia coli*.

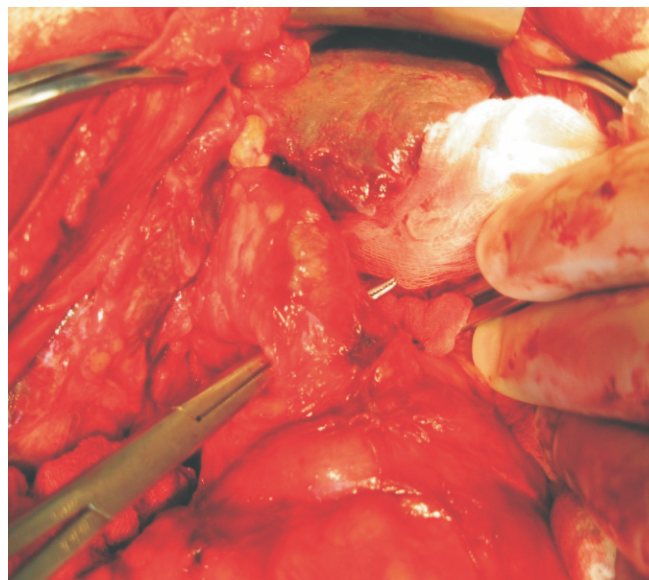


Fig. 4. Imagini intraoperatorii, mobilizarea posterioară a chistului.

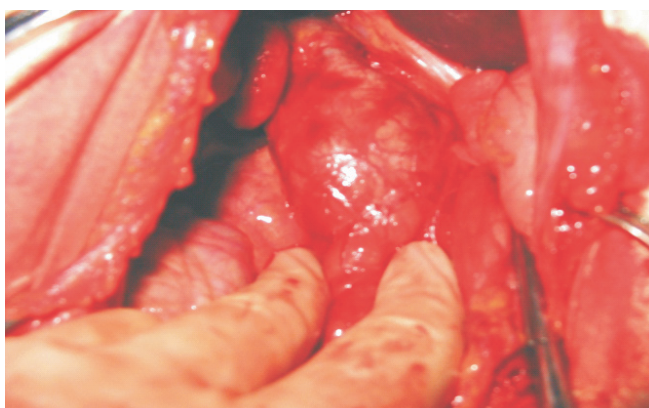


Fig. 5. Dilatarea chistică extrahepatică.

La toți pacienții intraoperatoriu s-a determinat starea căilor biliare extrahepatice. În timpul intervenției chirurgicale s-a depistat: dilatarea căii biliare extrahepatice – chist coledocian cu pereții îngroșați și atonici peste 4 cm, hiperemie, edem, colangită, calculi coledocieni primari; concomitent,

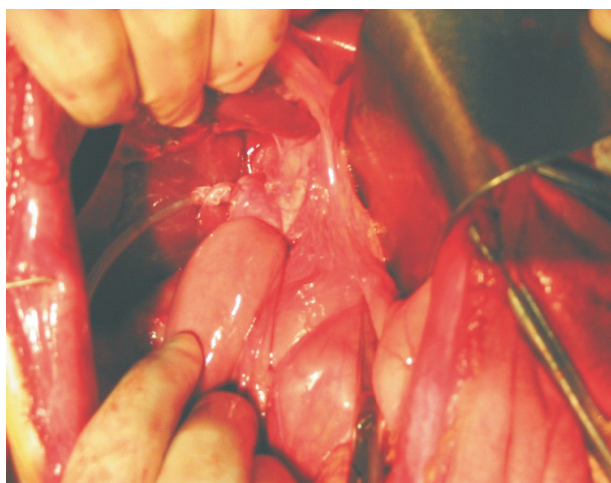
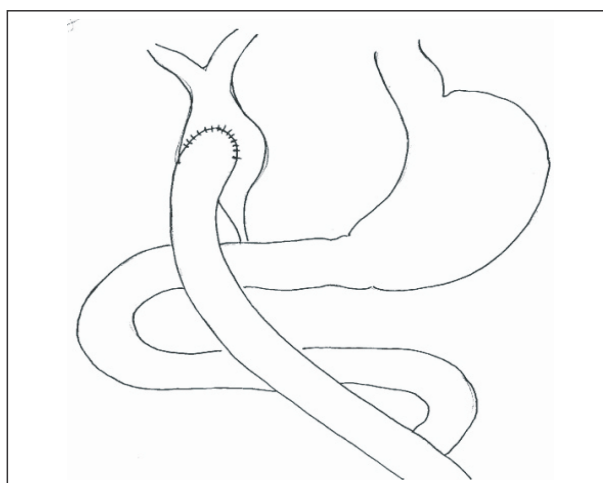


Fig. 6. Anastomoza chistojejunală.



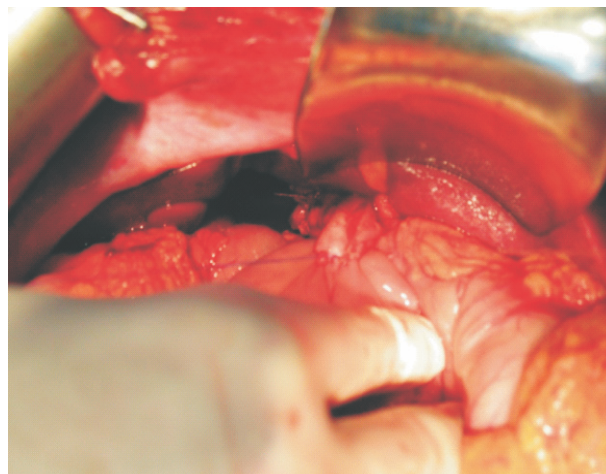
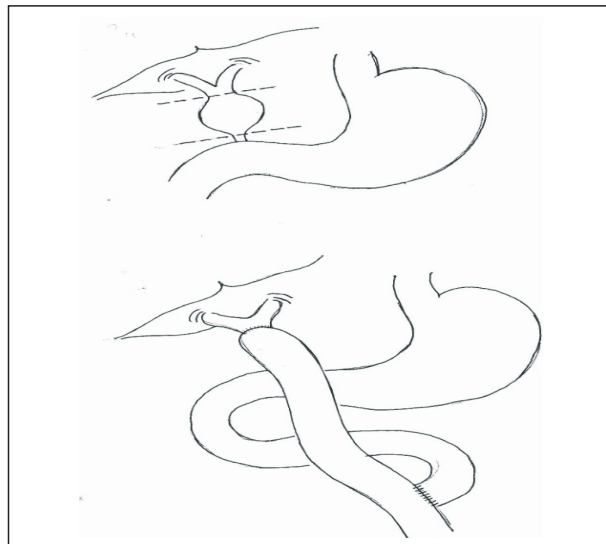
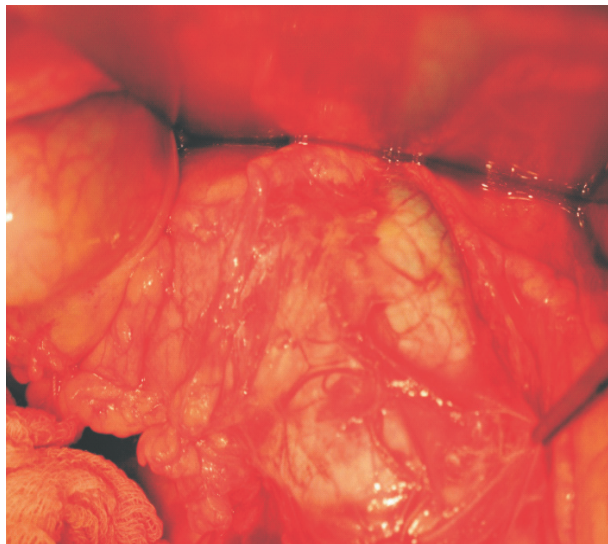


Fig. 7. Excizia chistului, chistjejunoanastomoza pe ansa izolată à la Roux, cu drenarea gurii de anastomoză, folosind drenajul de tip Holstedt.

malrotație duodenală, cu prezența semnelor de duodenostază, și hepatită colestatică. (fig. 3, 4).

Tratamentul chirurgical în acest grup a fost marcat de locul în clasificarea lui Todani. În clinica noastră am tratat pacienți cu chist coledocian, tipul I și tipul IV. În aceste două tipuri opțiunile chirurgicale posibile folosite sunt chistjejunoanastomoza pe ansa à la Roux și excizia chistului cu hepaticojejunoanastomoza pe ansa à la Roux. Chistjejunoanastomoza am utilizat-o în prima perioadă și am efectuat-o la 7 pacienți (fig. 5, 6).

Această tehnică chirurgicală nu înlătură substratul etiopatogenetic al bolii. Această cauzează continuarea verigilor patogenetice care duc la multiple complicații și în unele cazuri, la malignizare în perioada postoperatorie tardivă. Metoda de elecție în tratamentul acestor tipuri de chist coledocian este excizia totală chistului cu hepaticojejunoanastomoză. Analizând rezultatele în perioada postoperatorie tardivă a pacienților operați cu chistjejunoanastomoză, considerăm tehnica chirurgicală de excizie este necesară de aplicat în toate cazurile (fig. 7). Aceasta am aplicat-o în 4 cazuri.

Rezultate

La 11 (91,7±8,0%, $p < 0,001$) pacienți din acest grup complicații în perioada postoperatorie precoce nu s-au atestat.

Letalitatea în această perioadă a fost constată într-un singur caz cauzat de septicemia abdominală și a constituit 8,3±8,0% ($p > 0,05$).

Chisturile congenitale biliare sunt patologii rare în Republica Moldova. La noi în clinică au fost tratați 12 pacienți, 11 dintre ei sunt monitorizați în permanență. Similar grupurilor de pacienți relatate anterior, pacienții cu megacoledoc de genă ereditară au fost monitorizați estimând starea somatică a pacientului, precum și integrarea socio-familială și reabilitarea profesională.

Rezultatele în perioada postoperatorie tardivă au fost analizate divizând pacienții în două subgrupuri: primul – pacienții operați prin chistjejunoanastomoză pe ansa à la Roux; și al doilea – pacienții la care s-a efectuat excizia.

Prin anamneza pacienților s-au identificat unele acuze restante sau apărute și menținute în perioada postoperatorie tardivă. Starea somatică a fost apreciată în raport cu mai multe simptome.

În acest lot 7, pacienți operați prin chistjunoanastomoză pe ansa *à la Roux*, au avut rezultate pe care le putem numi convențional nesatisfăcătoare, deoarece la 2 (28,6±17,1%, $p > 0,05$) dintre ei s-a reinstalat colica biliară. La 3 (42,9±18,7%, $p > 0,05$) pacienți au apărut tulburările dispeptice. Aceste manifestări au necesitat la ei consum de medicamente: antibiotice, analgezice, antipiretice, tranchilizante, somnifere, enzime digestive. Până la momentul actual, în acest subgrup, nu am determinat malignizarea chistului coledocian.

Această tehnică chirurgicală nu înlătură latura etiopatogenetică, ceea ce menține suferința biliară. Rezultate nesatisfăcătoare în acest lot de bolnavi ne-au determinat să implementăm înlăturarea completă a chistului, cu hepatojunoanastomoză pe ansa *à la Roux*, cu o lungime de cel puțin 80 cm, metodă care exclude refluxul himusului duodenal în arborele biliar. Conform acestei tehnici chirurgicale au fost operați 4 pacienți. Analiza rezultatelor, cu studierea parametrilor selectați, a relevat că doar la 1 (25,0±21,7%, $p > 0,05$) bolnav, a fost fixată colică biliară postoperatoriu, însă au dispărut icterul mecanic, semnele colangitei.

Analizând datele obținute din grupul de pacienți supus exerezei de chist coledocian, putem să afirmăm că rezultatele în perioada postoperatorie tardivă sunt apreciate ca fiind bune.

Un indice care ne-a permis să evaluăm obiectiv rezultatele obținute a fost aprecierea stării funcționale a sistemului hepatobiliar în perioada postoperatorie.

În perioada postoperatorie tardivă la toți pacienții din primul subgrup au fost determinate valori mărite ale ALAT-ului și ale ASAT-ului, iar la pacienții supuși exerezei de chist indici au fost în limitele normei.

Pentru aprecierea stării anatomice a anastomozei hepatojejune sau a celei chistjejune, colangiografia prin RMN aproape unica metodă disponibilă în arsenalul diagnostic. La toți am stabilit o stare absolut normală a hepatojunoanastomozei sau a anastomozei chistojeune, cu un diametru ce corespunde valorilor inițiale aplicate.

Aprecierea, în perioada postoperatorie tardivă, a stării funcționale a zonei hepatobiliare este posibilă utilizând hepatobiliscintigrafia dinamică. Hepatobiliscintigrafia dinamică a fost efectuată la toți pacienții în perioada postoperatorie tardivă. În primul subgrup de pacienți, biliscintigrafia a fost repetată postoperatoriu, din cauza evoluției clinice convențional negative în perioada postoperatorie. Imaginea ficatului, la hepatobiliscintigrafie, se prezintă cu mărirea dimensiunilor și cu contrastare moderat intensivă; se remarcă încetinirea acumulării și a evacuării din ficat, cu reținerea radiofarmaceuticului la nivelul chistului, și a drenajului în intestin. La toți 4 pacienți din subgrupul doi funcțional s-a atestat normalizarea imaginii la hepatobiliscintigrafie.

Am studiat, în perioada postoperatorie, aspectul psihofectiv al acestor pacienți. Dimensiunea psihofectivă reprezintă modul în care bolnavul își recunoaște și își acceptă boala ca pe o realitate a existenței sale.

În primul subgrup de pacienți, în 42,9±18,7% ($p > 0,05$) din cazuri, la 4 pacienți nu am obținut rezultate satisfăcătoare,

bolnavii fiind preocupați uneori de boală nefiind siguri de viitor.

În al doilea subgrup de pacienți în 75,0±21,7% ($p < 0,05$) din cazuri am obținut rezultate bune.

Un rol important în aprecierea rezultatelor la distanță o are calitatea relațiilor familiale, menționarea relațiilor existente și formarea unor relații noi.

În primul subgrup de pacienți, în 57,1±18,7% ($p < 0,05$) din cazuri, pacienții au găsit un ajutor și un anturaj care îi susține, care îi face să depășească depresia și handicapul creat de boala respectivă.

Bolnavii care au fost supuși tratamentului propus de noi, în majoritatea cazurilor, 75,0±21,7% ($p < 0,05$) s-au reintegrat completamente.

Letalitate postoperatorie precoce fost de 8,3±8,0% ($p < 0,05$). Cauza decesului a fost determinată de colangita persistentă, cu generalizarea procesului septic și cu formarea abceselor hepatice colangiogene.

Concluzie

Conform rezultatelor obținute, lotul de studiu îl putem diviza în două subgrupuri:

1. Primul subgrup – pacienții operați prin derivații biliare. Rezultatele postoperatorii le putem numi nesatisfăcătoare.

2. Subgrupul doi – bolnavii care au beneficiat de exereză de chist de coledoc, în care am obținut rezultate bune, cu disipariția tuturor semnelor clinice ale patologiei biliare atestate anterior intervenției chirurgicale. Analizând rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților cu chisturi congenitale ale căii biliare principale, putem concluziona că managementul chirurgical de elecție constă în înlăturarea totală a chistului și în restabilirea fluxului biliar prin hepatojunoanastomoză pe ansa *à la Roux*.

Bibliografie

- Altman R.P. Choledochal cyst. In: Blumgart L H (ed) Surgery of the liver and biliary tract 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994, p. 1177-1994.
- Gigot J.F., et al. Bile duct cysts in adults. A changing spectrum of presentation. In: Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 1996, vol. 3, p.405-411.
- Nagorney D.M., McIlrath, Adson MA. Choledochal cysts in adults. Clinical management. In: Surgery. 1984a, vol.96, p. 656-663.
- Ono J., Sakoda K., Akita H. Surgical aspect of cysti dilatation of the bile duct – An anomalous junction of the pancreatobiliary tract in adults. In: Annals of Surgery. 1982, vol.195, p.203-208.
- Powell C.S., Sawers J.L., Reynolds V.H. Management of adult choledochal cysts. In: Annals of Surgery. 1981, vol.195, p.203-208.
- Rattner D.W, Schapiro R.H, Warshaw A.L. Abnormalities of the pancreatic and biliary ducts in adult patients with choledochal cysts. In: Archives of Surgery. 1983, vol.118, p. 1068-1073.
- Todani T. et al. Congenital choledochal cyst with intrahepatic involvement. In: Archives of surgery. 1984a, vol. 119, p.1038-1043.

Adrian Hotineanu, dr., conferențiar

Catedra Chirurgie nr. 2

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 205524

E-mail: ahotineanu@hotmail.com

Recepționat 5.12.2009

Responsabilitatea juridică a personalului medical

A. Pădure

Catedra Medicina Legală, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Judicial Responsibility of the Medical Staff

The necessity of regulating the practice of medicine and addressing issues of responsibility for failures in medical care has grown with the development of states and society. In a modern civil society this question is regulated by legal norms. In recent years the Republic of Moldova has enacted legislation which regulates the relations between patient and medical staff and establishes the parameters of professional responsibility for the inadequate quality of medical services. This article discusses the responsibility of the medical staff in relation to the Penal Code and other legislation. The article can also be valuable to many others in medical-related fields.

Key words: medical offences, medical staff.

Юридическая ответственность медицинских работников

Необходимость регламентирования профессиональной деятельности медицинского персонала, а также его ответственности за ошибки, допущенные в оказании медицинской помощи, появились по мере становления государств и гражданского общества. В современном правовом обществе этот вопрос регламентируется юридическими нормами. В последние годы в Республике Молдова появился ряд законодательных актов, способствующих урегулированию взаимоотношений пациента и медицинского персонала, а также установлению профессиональной ответственности за несоответствующее качество медицинских услуг. В публикации рассматривается юридическая ответственность медицинских работников с позиции Уголовного кодекса, а также других нормативных актов. Информация предназначена для студентов медиков и практических врачей.

Ключевые слова: сфера медицинских услуг, медицинские правонарушения.

Prezența trecere în revistă este destinată mediciniștilor, rezidenților și medicilor clinicieni și are drept scop informarea și cultivarea cunoștințelor referitoare la responsabilitatea juridică a personalului medical în procesul exercitării obligațiilor profesionale prin prisma *Codului Penal* al Republicii Moldova și a altor acte legislative. Cunoașterea normelor juridice este absolut necesară în practica medicală întrucât respectarea lor este o garanție de protecție a medicului în procesul activității profesionale, cu atât mai mult în condițiile actuale în care pacienții insistă asupra respectării drepturilor lor.

Reglementarea drepturilor și a obligațiilor personalului medical, după cum și responsabilitatea pe care acesta o poartă pentru activitate neglijentă și defectuoasă, sunt cunoscute de milenii și au apărut odată cu formarea statelor [17]. Astfel, încă cu două milenii înaintea erei noastre, *Codul de legi al lui Hammurabi cel Mare* (1792-1750 î. Hr.), rege al Babilonului, conținea 9 paragrafe destinate drepturilor și responsabilităților medicului. Prevederi asemănătoare au existat și în Grecia Antică, Imperiul Roman, Egipt, China [1, 2, 15, 17].

În Țara Moldovei, reglementări ale activității și ale responsabilității medicale apar pentru prima dată în *Pravila lui Vasile Lupu*, publicată la Iași în anul 1646 [1]. Această culegere de legi, cunoscută sub numele de *Carte românească de învățătură (de la pravilele împărătești și de la alte județe)*, a marcat trecerea Țării Moldovei de la dreptul nescris (oral – „obiceiul pământului”) la cel scris și a prevăzut anumite sancțiuni contra medicilor ce nu-și onorau obligațiile profesionale sau, mai ales, participau la acțiuni criminale [4].

Actualmente, în toate țările lumii, și în Republica Moldova există acte normative care reglementează activitatea și

responsabilitatea personalului medical. Responsabilitatea penală survine în cazurile comiterii unor infracțiuni prevăzute de legislația penală. Astfel, *Codul Penal al Republicii Moldova* [5] în art. 14 definește noțiunea de *infracțiune* drept „o faptă (acțiune sau inacțiune) prejudiciabilă, prevăzută de legea penală, săvârșită cu vinovăție și pasibilă de pedeapsă penală”. În sensul codului, infracțiunea poate fi săvârșită cu intenție (art. 17) și din imprudență (art. 18). Așadar, se consideră că infracțiunea a fost săvârșită cu intenție, dacă persoana care a săvârșit-o își dădea seama de caracterul prejudiciabil al acțiunii sau al inacțiunii sale, a prevăzut urmările ei prejudiciabile, le-a dorit sau admitea, în mod conștient, survenirea acestor urmări. Se consideră că infracțiunea a fost săvârșită din imprudență, dacă persoana care a săvârșit-o își dădea seama de caracterul prejudiciabil al acțiunii sau al inacțiunii sale, a prevăzut urmările ei prejudiciabile, dar considera, în mod ușuratic, că ele vor putea fi evitate ori nu-și dădea seama de caracterul prejudiciabil al acțiunii sau al inacțiunii sale, nu a prevăzut posibilitatea survenirii urmărilor ei prejudiciabile, deși trebuia și putea să le prevadă. Totodată, infracțiunea poate fi săvârșită cu două forme de vinovăție (art. 19). Astfel, dacă drept rezultat al săvârșirii cu intenție a infracțiunii, se produc urmări mai grave care, conform legii, atrag înăsprirea pedepsei penale și care nu erau cuprinse de intenția făptuitorului, răspunderea penală pentru atare urmări survine numai dacă persoana a prevăzut urmările prejudiciabile, dar considera, în mod ușuratic, că ele vor putea fi evitate sau dacă persoana nu a prevăzut posibilitatea survenirii acestor urmări, deși trebuia și putea să le prevadă. În consecință, infracțiunea se consideră intenționată.

Pentru încadrarea faptei în normele penale, literatura de specialitate [13] prevede 5 temeuri juridice pentru atragerea persoanei, inclusiv a personalului medical, la răspundere și anume: a) conduita ilicită – faptul ilicit; b) prejudiciul – rezultatul produs; c) legătura causală între conduita ilicită și rezultatul produs; d) vinovăția subiectului actului ilicit; e) inexistența cauzelor sau a împrejurărilor care înlătură răspunderea juridică. De pe aceleași poziții, I. G. Vermeli (1988) consideră că răspunderea penală a personalului medical pentru asistență defectuoasă poate să survină doar în cazul existenței următoarelor condiții: 1) acțiunile personalului medical au fost incorecte și au contravenit principiilor recunoscute de acordare a asistenței medicale; 2) ținând cont de instruirea profesională obținută și de funcția deținută, personalul medical trebuia să conștientizeze că acțiunile sale sunt incorecte și pot cauza prejudiciu sănătății pacientului; 3) acțiunile incorecte au determinat apariția consecințelor nefavorabile.

În această ordine de idei, este de menționat că necunoașterea legislației nu scutește persoana vinovată de responsabilitate pentru comiterea faptei ilicite.

Infracțiunile din domeniul ocrotirii sănătății sunt cuprinse în următoarele capitole ale *Codului Penal* [5]: *Infracțiuni contra vieții și sănătății persoanei* (cap. II), *Infracțiuni contra libertății, cinstei și demnității persoanei* (cap. III), *Infracțiuni contra sănătății publice și conviețuirii sociale* (cap. VIII), *Infracțiuni economice* (cap. X), *Infracțiuni săvârșite de persoane cu funcție de răspundere* (cap. XV).

Infracțiunile contra vieții și sănătății persoanei, aplicabile practicii medicale, cuprind următoarele: lipsirea de viață la dorința persoanei (eutanasia) (art. 148), provocarea ilegală a avortului (art. 159), efectuarea ilegală a sterilizării chirurgicale (art. 160), efectuarea fecundării artificiale sau a implantării embrionului fără consimțământul scris al pacientei (art. 161), neacordarea de ajutor unui bolnav (art. 162).

La capitolul *Infracțiuni contra libertății, cinstei și demnității persoanei* se referă: internarea ilegală într-o instituție psihiatrică (art. 169).

Infracțiunile contra sănătății publice și conviețuirii sociale: presupun contaminarea cu maladia SIDA (art. 212), încălcarea din neglijență a regulilor și a metodelor de acordare a asistenței medicale (art. 213), practicarea ilegală a medicinei sau a activității farmaceutice (art. 214), răspândirea bolilor epidemice (art. 215), prescrierea ilegală sau încălcarea regulilor de circulație a substanțelor narcotice sau psihotrope (art. 218).

Infracțiunile economice cuprind: primirea unei remunerații ilicite pentru îndeplinirea lucrărilor legate de deservirea populației (art. 256).

Printre infracțiunile săvârșite de persoane cu funcție de răspundere în sfera ocrotirii sănătății se regăsesc: coruperea pasivă (art. 324), abuzul de putere sau abuzul de serviciu (art. 327), excesul de putere sau depășirea atribuțiilor de serviciu (art. 328), neglijența în serviciu (art. 329), falsul în acte publice (art. 332).

Lipsirea de viață la dorința persoanei (eutanasia) (art. 148 CP). *Legea ocrotirii sănătății* [12] în art. 34 prevede că rugămintea pacientului de a i se scurta viața prin mijloace medicale (eutanasie) nu poate fi satisfăcută. Aparatura medicală care menține viața pacientului în caz extrem poate fi

deconectată numai după constatarea morții creierului. Pacientul are dreptul să moară în demnitate.

Dreptul la o moarte demnă nu este dreptul de a omorî și niciun drept la sinucidere, ci un drept la moarte netulburată, cu toată demnitatea omenească și creștină. În fața producerii morții apropiate și inevitabile, când sunt epuizate toate posibilitățile medicinei moderne, medicului îi este permis, la drept vorbind, să ia decizia de întrerupere a unei astfel de asistențe care doar ar prelungi viața, în condiții de suferințe irezistibile, pentru un scurt timp. Însă nu poate fi întrerupt cursul unui tratament obișnuit, prescris tuturor pacienților în asemenea situații (ex.: alimentarea, hidratarea, îndepărtarea secrețiilor bronhiale, tratamentul extern al plăgilor, decubitusurilor și al infecțiilor de piele etc.) [3].

Provocarea ilegală a avortului (art. 159 CP). *Legea penală* [5] presupune prin noțiunea de *avort ilegal* întreruperea cursului sarcinii, prin orice mijloace, săvârșită: a) în afara instituțiilor medicale sau a cabinetelor medicale autorizate în acest scop; b) de către o persoană care nu are studii medicale superioare speciale; c) în cazul sarcinii ce depășește 12 săptămâni, în lipsa indicațiilor medicale, stabilite de Ministerul Sănătății; d) în cazul contraindicațiilor medicale pentru efectuarea unei asemenea operații; e) în condiții antisaniare.

Articolul 32 (întreruperea voluntară a cursului sarcinii) al *Legii ocrotirii sănătății* [12] acordă femeilor dreptul să-și hotărască personal problema maternității. Totodată, art. 5 al *Legii* cu privire la ocrotirea sănătății reproductive și planificarea familială [11] asigură oricărei persoane dreptul de a lua liber decizia referitoare la numărul copiilor și la timpul nașterii lor în căsătorie sau în afara căsătoriei. Literatura juridică [3] explică acest drept de pe pozițiile afirmației, conform căreia a da naștere unei ființe umane este un act personal, nu unul social. Urmările acestui act le suportă mai mult ca oricine femeia și, când ea nu dorește să le suporte, societatea, care nu contribuie în mod eficient la ușurarea acestor greutăți, nu are dreptul să-i impună contrar voinței ei obligația de a avea copii. Totuși autonomia individuală a femeii în a decide asupra actului nașterii este relativă, întrucât trebuie să se conformeze faptului că viața și sănătatea femeii sunt valori sociale, susceptibile de apărare în toate cazurile. Din aceste rațiuni, efectuarea avortului trebuie să se desfășoare în condiții de legalitate. În acest sens, art. 32 al *Legii ocrotirii sănătății* [12] prevede că operația de întrerupere a cursului sarcinii poate fi efectuată până la sfârșitul primelor 12 săptămâni de sarcină numai în unități medico-sanitare publice, iar modul de efectuare a acestei operații după primele 12 săptămâni de sarcină este stabilit de Ministerul Sănătății. În contextul art. 159 CP [5] întreruperea sarcinii poate avea loc doar cu consimțământul femeii însărcinate, în caz contrar, fapta se va încadra în alte prevederi ale *Codului Penal*. Efectuarea avortului la indicațiile medicale, după primele 12 săptămâni de sarcină, este admisă în cazurile existenței unei patologii care pune în pericol viața femeii gravide. În astfel de cazuri, o viață certă este salvată prin renunțarea la menținerea unei probabilități de viață [3]. În acest sens, art. 9 (al. 4) al *Legii cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului* [9] prevede că dreptul femeii la viață prevalează în cazul în care sarcina prezintă un factor de

risc major și imediat pentru viața mamei. Prin persoană care nu are studii medicale superioare speciale se are în vedere orice colaborator medical care nu este deținător de studii medicale superioare, specializarea – obstetrică și ginecologie. Însă chiar și acești specialiști pot fi trași la răspundere penală în cazul nerespectării celorlalte condiții prevăzute de art. 159 CP.

Efectuarea ilegală a sterilizării chirurgicale (art. 160 CP). *Legea cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului* [9], prin art. 9 garantează oricărui cetățean asigurarea dreptului în domeniul reproducerii. În scopul protejării libertății reproductive a persoanei, art. 31 al *Legii ocrotirii sănătății* [12] stipulează că sterilizarea chirurgicală voluntară la femei și la bărbați poate fi efectuată la dorința lor sau la indicația medicului, cu consimțământul scris al persoanei, numai în unități medico-sanitare publice în cazurile și în modul stabilit de Ministerul Sănătății. Efectuarea sterilizării chirurgicale de către persoane fără studii medicale corespunzătoare, precum și în unități medico-sanitare nespecializate, se pedepsește conform legii. *Legea cu privire la ocrotirea sănătății reproductive și planificarea familială* [11] prin art. 11 accentuează că aplicarea metodei chirurgicale de contracepție poate avea loc doar în baza acordului benevol informat.

Sub incidența dispoziției de la art. 160 din CPRM [5] intră numai sterilizarea săvârșită prin metoda chirurgicală. Dacă sterilizarea a fost efectuată prin alte metode (de exemplu, prin iradiere cu raze ionizante), fapta comisă urmează a fi calificată în funcție de severitate vătămării corporale sau a sănătății [3].

Efectuarea fecundării artificiale sau a implantării embrionului, fără consimțământul scris al pacientei (art. 161 CP). Dreptul pacientului în domeniul reproducerii este asigurat de *Legea cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului* (art. 9) [9] prin alegerea celor mai sigure metode privind asigurarea sănătății reproducerii, prin metode de planificare familială eficiente și lipsite de riscuri, prin informații, educație și servicii necesare unei vieți sexuale normale și sănătății reproducerii. În ceea ce privește domeniul reproducerii, *Legea ocrotirii sănătății* (art. 33) [12] prevede că fecundarea artificială și implantarea embrionului se efectuează în unități medico-sanitare publice în modul stabilit. Lipsa consimțământului în scris al pacientei la efectuarea fecundării artificiale sau la implantarea embrionului constituie condiția ilegalității cu relevanță penală [3]. Obligatorietatea obținerii consimțământului în scris al femeii rezultă din dreptul ei în calitate de pacientă de a fi implicată în procesul de luare a deciziilor cu privire la starea sănătății personale în toate cazurile (art. 10, *Legea cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului* [9]).

Neacordarea de ajutor unui bolnav (art. 162 CP). Obligația profesională „sfântă” a medicului, reglementată și de *Legea cu privire la exercitarea profesiei de medic* (art. 17) [10], constă în acordarea primului ajutor medical de urgență, indiferent de timpul, locul și de alte circumstanțe ale situației. În sensul dat, art. 24 al *Legii ocrotirii sănătății* [12] obligă lucrătorii medico-sanitari și farmaceutici să acorde primul ajutor medical de urgență în drum, pe stradă, în alte locuri publice și la domiciliu, în orice oră de zi sau de noapte. Din considerentele indicate, legislația prevede responsabilitate penală pentru neacordarea de ajutor, fără motive întemeiate,

unui bolnav de către o persoană care, în virtutea legii sau a regulilor speciale, era obligată să-l acorde.

Literatura juridică [3] subînțelege prin neacordare de ajutor: neprezentarea la chemare; refuzul de a primi bolnavul în instituția medicală; refuzul de a aplica respirația artificială; refuzul de a efectua pansamentul rănii; refuzul de a administra medicamentele necesare; refuzul de a expedia bolnavul la spital etc. Drept motive întemeiate, care împiedică acordarea ajutorului unui bolnav sunt: forța majoră (ex.: calamitatea naturală); extrema necesitate (ex.: necesitatea de a acorda în același timp ajutor unui bolnav aflat în stare gravă); boala lucrătorului medico-sanitar însuși; lipsa instrumentelor sau a medicamentelor necesare; lipsa calificării necesare intervenției în acest caz la lucrătorul medical; opunerea manifestă și agresivă a bolnavului sau a persoanelor care îl însoțesc, când este pusă în pericol viața sau sănătatea celui care dorește să acorde ajutor etc. Aflarea faptului în pauza de masă sau în concediu nu poate fi admisă ca motiv întemeiat al neacordării primului ajutor medical de urgență.

Internarea ilegală într-o instituție psihiatrică (art. 169 CP). În conformitate cu *Codul Penal* [5] răspunderea survine în cazul internării ilegale într-o instituție psihiatrică a unei persoane vădit sănătoase din punct de vedere psihic. În contextul dat, art. 51 (2) al *Constituției Republicii Moldova* [6] stipulează că nimeni nu poate fi supus niciunui tratament medical forțat, decât în cazurile prevăzute de lege. Acest drept fundamental este garantat și în cazul maladiilor psihice de către *Legea privind sănătatea mentală* [7] conform căreia, asistența psihiatrică se acordă la solicitarea benevolă a persoanei sau cu consimțământul ei scris (art. 4 (1), art. 11 (1)), iar spitalizarea în staționarul de psihiatrie are loc numai pentru durata examenului medical și a tratamentului (art. 5 (2c)). Limitarea dreptului la exprimare benevolă în privința tratamentului psihiatric poate avea loc doar în condițiile prevăzute de art. 11 (4) și art. 28: aplicarea unor măsuri coercitive, în conformitate cu prevederile *Codului Penal*, precum și în cazurile de tulburări psihice severe, care condiționează pericol social direct, și de prejudiciul grav sănătății sale, dacă nu i se va acorda asistența psihiatrică.

Contaminarea cu maladia SIDA (art. 212 CP). Contaminarea cu maladia SIDA ca urmare a neîndeplinirii sau îndeplinirii necorespunzătoare de către un *lucrător medical* a obligațiilor sale profesionale atrage răspundere penală [5]. Noțiunea de lucrător medical înglobează în sine nu numai personalul medical superior (medicul), dar și cel mediu (asistența medicală, felcer) și inferior (infirmieră).

Încălcarea din neglijență a regulilor și a metodelor de acordare a asistenței medicale (art. 213 CP). Legislația penală [5] prevede răspundere pentru încălcarea din neglijență a regulilor sau a metodelor de acordare a asistenței medicale de către medic sau de către un alt lucrător medical, aceasta (răspunderea) survenind doar în cazurile de vătămare severă a integrității corporale sau a sănătății sau de deces al pacientului. Răspunderea penală se răsfrânge atât asupra medicului, cât și asupra oricărui alt lucrător medical care participă la acordarea asistenței medicale. Responsabilitatea rezultă și din prevederile *Legii ocrotirii sănătății* (art. 14, al. 3) [12], conform căreia

lucrătorii medico-sanitari și farmaceutici poartă răspundere de incompetență profesională și de încălcarea obligațiilor profesionale. În acest sens, încălcarea obligațiilor profesionale de către persoane care acordă asistență medicală este descifrată în literatura juridică [3] drept încălcare a regulilor sau a metodelor de acordare a asistenței medicale și poate lua următoarele forme: 1) examinarea insuficientă a bolnavilor și neefectuarea examenelor diagnostice speciale; 2) îngrijirea și supravegherea neatentă a copiilor; spitalizarea întârziată sau nerealizată ori perfectarea înainte de termen a formularelor de ieșire a bolnavilor din spital; pregătirea insuficientă și executarea necalitativă a operației chirurgicale sau a altor măsuri curative; administrarea incorectă a preparatelor medicamentoase etc.

Practicarea ilegală a medicinei sau a activității farmaceutice (art. 214 CP). Ilegală este considerată de legea penală [5], activitatea medicală sau farmaceutică practică de către o persoană care nu are licență sau altă autorizație pentru un asemenea tip de activitate, dar cu condiția cauzării din imprudență a unei vătămări a sănătății sau a morții pacientului.

Răspândirea bolilor epidemice (art. 215 CP). Nerespectarea măsurilor de prevenire sau de combatere a bolilor epidemice, dacă persoana a provocat răspândirea unei asemenea boli care s-a soldat din imprudență cu vătămarea severă sau medie a sănătății sau cu decesul persoanei, cade sub incidența legii penale [5]. Măsurile antiepidemice se conțin într-o serie de acte normative precum legi, hotărâri de guvern, hotărâri și ordine ale Ministerului Sănătății etc. Prin nerespectarea măsurilor antiepidemice se subînțelege: tănuirea cazurilor de maladii infecțioase deosebit de contagioase, evitarea vaccinării profilactice, încălcarea regulilor de control al asigurării cu apă potabilă, ale calității produselor alimentare, a regulilor regimului de carantină etc. [17].

Prescrierea ilegală sau încălcarea regulilor de circulație a substanțelor narcotice sau psihotrope (art. 218 CP). Principiile de circulație și de prescriere a substanțelor narcotice și a precursorilor sunt reglementate de *Legea cu privire la circulația substanțelor narcotice și psihotrope și a precursorilor* [8], care stipulează următoarele: substanțele narcotice și psihotrope pentru consum individual se eliberează numai cu rețete medicale speciale; în instituțiile medicale de tratament staționar, substanțele narcotice și psihotrope se eliberează și se utilizează la prescripția făcută de medicul instituției (art. 15); rețetele pentru substanțe narcotice și psihotrope se eliberează numai în scopuri terapeutice de către organul competent sau de către persoana împuternicită; tipul rețetelor și modalitatea eliberării se stabilesc de Ministerul Sănătății; rețetele pentru substanțe narcotice și psihotrope se eliberează numai după examinarea și identificarea bolnavului; rețetele se eliberează pentru un termen de până la 7 sau 30 de zile; este interzisă eliberarea altor rețete până la expirarea termenului de valabilitate a rețetei precedente (art. 16). Literatura juridică [3] subînțelege prin „prescriere” punerea la dispoziție (transmiterea) a rețetelor, pentru obținerea preparatelor narcotice sau psihotrope, către persoana fizică sau cea juridică. Totodată,

prescrierea trebuie să fie fără necesitate, adică să presupună folosirea abuzivă a calității de medic pentru a înlesni, pe calea prescrierii medicale (obligatorii pentru farmacist), procurarea preparatelor narcotice sau psihotrope în alte scopuri decât efectuarea unui tratament medical.

Primirea unei remunerații ilicite pentru îndeplinirea lucrărilor legate de deservirea populației (art. 256 CP). Codul Penal [5] prevede răspundere în cazul primirii, prin extorcare, de către un lucrător fără funcție de răspundere dintr-o întreprindere, instituție sau organizație, a unei remunerații pentru îndeplinirea unor lucrări sau pentru prestarea unor servicii în sfera comerțului, alimentației publice, transportului, deservirii sociale, comunale, medicale sau de altă natură, lucrări și servicii ce țin de obligațiile de serviciu ale acestui lucrător.

Coruperea pasivă (art. 324 CP). Prin corupere pasivă Codul Penal [5] înțelege fapta persoanei cu funcție de răspundere care pretinde ori primește oferte, bani, titluri de valoare, alte bunuri sau avantaje patrimoniale fie acceptă servicii, privilegii sau avantaje, ce nu i se cuvin, pentru a îndeplini sau nu ori pentru a întârzia sau a grăbi îndeplinirea unei acțiuni ce ține de obligațiile ei de serviciu, ori pentru a îndeplini o acțiune contrar acestor obligații, precum și pentru a obține de la autorități distincții, funcții, piețe de desfacere sau o oarecare decizie favorabilă.

Abuzul de putere sau abuzul de serviciu (art. 327 CP) presupune folosirea intenționată de către o persoană cu funcție de răspundere a situației de serviciu, în interes material ori în alte interese personale [5]. Răspunderea penală survine doar dacă această acțiune sau inacțiune a cauzat daune în proporții considerabile intereselor publice sau drepturilor și intereselor ocrotite de lege ale persoanelor fizice sau juridice.

Prin **exces de putere sau de depășire a atribuțiilor de serviciu (art. 328 CP)** [5] se înțelege săvârșirea de către o persoană cu funcție de răspundere a unor acțiuni care depășesc în mod vădit limitele drepturilor și ale atribuțiilor acordate prin lege, prevăzând răspundere penală, dacă aceasta a cauzat daune în proporții considerabile intereselor publice sau drepturilor și intereselor ocrotite de lege ale persoanelor fizice sau juridice.

Neglijența în serviciu (art. 329 CP) prevede neîndeplinirea sau îndeplinirea necorespunzătoare de către o persoană cu funcție de răspundere a obligațiilor de serviciu ca rezultat al unei atitudini neglijente sau neconștiințioase față de ele, dacă aceasta a cauzat daune în proporții mari intereselor publice sau drepturilor și intereselor ocrotite de lege ale persoanelor fizice sau juridice [5].

Falsul în acte publice (art. 332 CP) reprezintă înscrierea de către o persoană cu funcție de răspundere, precum și de către un funcționar al autorității publice care nu este persoană cu funcție de răspundere, în documentele oficiale a unor date vădit false, precum și falsificarea unor astfel de documente, dacă aceste acțiuni au fost săvârșite din interes material sau din alte interese personale [5]. Cu referire la activitatea lucrătorilor medicali, astfel de documente pot fi fișa medicală a bolnavului de staționar, certificatul de concediu medical ș. a. [14].

Bibliografie

1. Baciú Gh. Istoricul Medicinii legale în Republica Moldova. Chișinău, 1997; 96.
2. Baciú Gh. Medicina legală. Chișinău: Ruxanda, 1999; 221-225.
3. Brânză S., Ulianoschi X., Stati V. și al. Drept penal. Ediția a II-a. Chișinău: Cartier, 2005; Vol. 2, 804.
4. Carte românească de învățătură. Ediție critică. București, 1961; 37-38.
5. Codul Penal al R.M (985). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 14.04.2009; nr. 72-74.
6. Constituția Republicii Moldova. Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 18.08.1994; nr. 1.
7. Legea privind sănătatea mentală (35). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 04.04.2008; nr. 69-71.
8. Legea cu privire la circulația substanțelor narcotice și psihotrope și a precursorilor (382). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 15.07.1999; nr. 073.
9. Legea cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului (nr. 263). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 30.12.2005; nr. 176-181.
10. Legea cu privire la exercitarea profesiunii de medic (nr.264). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 23.12.2005; nr. 172-175.
11. Legea cu privire la ocrotirea sănătății reproductive și planificarea familială (nr.185). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 02.08.2001; nr. 090.

12. Legea ocrotirii sănătății (nr. 411). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 22.06.1995; nr. 34.
13. Novac-Hreplenco T., Dodon I. Bazele legislației în sistemul sănătății publice. Chișinău: Bons Offices, 2006; 246 p.
14. Ungurean S. Medicina legală. Chișinău: Știința, 1993; 403-409.
15. Ungurean S. Deficiențe medicale: cauze și consecințe. Chișinău, 2001; 123.
16. Вермель И. Г. Судебно-медицинская экспертиза лечебной деятельности (Вопросы теории и практики). Свердловск, изд-во Урал. Ун-та, 1988; 112.
17. Магышев А. А. Судебная медицина. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: «Гиппократ», 1998; 505-515.

Andrei Pădure, dr., conferențiar
 Șef catedră Medicina Legală
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Korolenko, 8
 Tel.: 738284
 E-mail: forestamd@yahoo.it

Recepționat 08.10.2009

Pancreatita acută la începutul secolului XXI

A. Ghereg

Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”
 Cursul Endoscopie și Chirurgie Miniinvazivă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Acute Pancreatitis at the Beginning of the XXI Century

The author presents a review of definitions, classifications, epidemiology, ethiology, pathogenesis and prognostic scores of acute pancreatitis (AP). From these sources the author studied the historical aspects of the treatment of AP: the contemporary conservative treatment, the evolution of surgical methods, and the results of treatment.

Key words: acute pancreatitis, medical, surgical treatment.

Острый панкреатит в начале XXI века

Автор приводит обзор литературы по проблеме острого панкреатита (ОП). Приводятся определение, классификация, эпидемиология заболевания, этиология, патогенез и критерии прогноза эволюции ОП. Автор подробно останавливается на исторических аспектах лечения ОП: современных понятиях консервативного лечения, эволюции хирургических методов лечения ОП, показания, результаты.

Ключевые слова: острый панкреатит, консервативное, хирургическое лечение.

Tabelul 1

Introducere

Pancreatita acută (PA) este procesul inflamator acut al pancreasului, care poate rămâne localizat la nivelul glandei sau se extinde variabil la țesuturile peripancreatice retroperitoneale și la organele situate la distanță de loja pancreatică [1], fiind un model de imunoinflamație locală și sistemică acută, al cărui spectru clinic cuprinde sindromul de răspuns inflamator sistemic, septicemie și insuficiența multiplă de organe (MOF).

Sumarul clasificării de la Atlanta, 1992 (Bollen et al., 2008 [2]) este redat în tabelul 1.

Sumarul clasificării

Pancreatita acută	Proces inflamator acut în pancreas, cu implicare variabilă a țesuturilor regionale sau a sistemelor de organe, asociată cu ieșirea și cu creșterea nivelului de enzime în sânge/urină
Severitatea: Pancreatită acută ușoară Pancreatită acută severă (PAS)	Este asociată de disfuncții de organe, care eventual pot dispărea; lipsită de semnele unei pancreatite severe. De obicei, cu o structură normală a parenchimului pancreatic la CT cu contrastare Asociată cu leziuni de organe/sau complicații cum ar fi necrozele, abcesele sau pseudochisturile
Scorurile severității: PAS	Scorul Ranson ≥ 3 sau APACHE II ≥ 8

Deregări de funcție ale organelor sau sisteme: Șoc Presiune sistolică < 90 mm Hg Insuficiență pulmonară PaO ₂ < / = 60 mm Hg Deregare funcție renală Creatinina > / = 177 mmol/l or < / = 2 mg/dl, după rehidratare Hemoragie gastrointestinală 500 ml/24 de ore CID Trombocite < / = 100 000 / mm ³ , fibrinogenul < 1,0 g/l și produse din fragmente de fibrină > 80 mg/l Tulburări metabolice severe Ca < / = 1,87 mmol/l sau < / = 7,5 mg/dl	
Complicații locale Colecții fluide acute	Se produc precoce în evoluția pancreatitei acute, sunt localizate în / sau în apropierea pancreasului mărginite cu un val de granulații sau țesut fibros. La ½ dintre pacienți este posibilă o regresie de sine stătător.

Epidemiologia pancreatitei acute, morbiditatea, mortalitatea

Incidența reală a PA este dificil de estimat și este influențată de o serie de variabile: factorii etiologici și geografici, criteriile și acuratețea diagnosticării, accesul către datele autopsice. PA este o problemă severă în Europa, fiind o problemă medicală, chirurgicală, financiară semnificativă. Formele distructive ale PA sunt cea mai complicată problemă în gastroenterologie și în chirurgie [3]. Incidența variază de la 5,4 – 79,8 : 100 000 populație, 200-800/1 mln populație / an, alcătuind 4-10% din numărul total de pacienți de profil chirurgical [4, 5, 6], 10-80 de cazuri noi 100 000 locuitori an și se corelează cu epidemiologia alcoolismului și a litiazei biliare – factorii etiologici principali [7], deținând locul III în afecțiunile chirurgicale acute [8, 9].

Etiologia și patogenia pancreatitei

Datele literaturii sunt controversate, problema etiologiei fiind prezentată diferit de autori. Cauza alcoolică rămâne cea mai des întâlnită de la 35-59% (10,11,12), urmată de cea biliară 31,5%- 40% [13, 14, 15]. Factorul alimentar e responsabil de apariția pancreatitei în 11,4% [16]. Un alt factor etiologic îl reprezintă agresiunea operatorie.

Au fost propuse diferite teorii: teoria canalului unic (Bernard, Hilderbrandt, Opie) – pătrunderea bilei în ductul pancreatic; coledocolitiază, edemul inflamator și stenoza cicatricială a Sf. Oddi, încarcerarea calculilor în PDM. Sucul pancreatic pătrunde în CBP formând cu bila un „coctail” distrugător în același timp este important și spasmul vascular [17]. Tratamentul profilactic al calculilor este decisiv [5]. O problemă aparte este PA postoperatorie atestată în 2,5% și disfuncția sf. Oddi [18, 19].

Teoria vasculară susținută de unii autori [20] explică apariția formelor purulente și gangrenoase, cu o evoluție foarte severă. Teoria toxico-infecțioasă argumentează apariția complicațiilor purulente la 2-12% peste 2-3 săptămâni [21]. În literatură se insistă asupra elementului principal de declanșare a pancreatitei datorită dereglării eliminării secretului pancreatic și dezvoltarea hipertensiunii intraductale [17, 22, 23].

Mecanismul canalelor – teoria canalului comun (Opie, 1901) explică apariția pancreatitei prin refluxul bilei în canalele pancreatice și prin activarea enzimatică intraglandulară sub acțiunea componentelor biliare [24].

V. S. Saveliev [25] constată că etiologia se stabilește la 75-80% dintre pacienți, iar la 20-25% sunt pancreatite idiopatice.

Printre formele mai recent evidențiate sunt PA post-CPRE [26, 27, 28].

Caracteristic PA post-CPRE este apariția sindromului dureros în timpul efectuării STE sau imediat după aceasta. Evoluția este rapidă (primele 24 de ore) spre peritonită; prevalarea schimbărilor hemoragice în capul pancreatic și lipsa schimbărilor în corp și în coadă, cu îmbibarea hemoragică a țesutului parapancreatic, urmare a diatermonecrozei sau a focarului de inflamație cronică, cât și perforația porțiunii intrapancreatice a CBP [29, 30, 31].

Fogel EL [32] aduce o incidență de PA la 30% după CPRE la pacienții cu risc: disfuncția sf. Oddi – 4,09%; 2,46% – în caz de prezență a unui istoric de pancreatită.

Folosirea metodelor profilactice au micșorat cazurile de pancreatită acută după CPRE de la 12 până la 7,4%, iar a formelor distructive – de la 3,0 până la 0,4%. Cu toate acestea problema pancreatitelor post-CPRE nu este soluționată [33].

Manometria – metodă de explorare a CBP, sf. Oddi și a ductului pancreatic

Din punct de vedere al importanței hipertensiunii ductale în declanșarea PA, determinarea presiunii este metoda apropiată de răspunsul la întrebarea prezenței sau a lipsei hipertensiunii wirsungiene.

Manometria sf. Oddi (34) a fost efectuată la 105 pacienți, care a depistat stenoza papilară sau disfuncția sf. Oddi în 56%, cu veziculă biliară prezentă, și la 73%, dintre cei care au suportat colecistectomie.

Arendt T [35] propune măsurarea presiunii ductale timp de 24 de ore. Obstrucția CBP a mărit presiunea cu 17 +/- 3 cm H₂O. Unii dintre autori [33] nu folosesc această metodă de investigare, susținând că manometria sf. Oddi poate fi asociată cu un risc de PA post-CPRE de 10-20%, iar în grupul cu disfuncția sf. Oddi pancreatitele au fost atestate în 27% vs 3% din cazuri. Singh *et al.* susțin că manometria nu este asociată cu o rată înaltă de pancreatite. În cazul disfuncției Oddi la CPRM și la CPRE cu manometrie a depistat disfuncția în 86,7% din cazuri cu 2 cazuri de rezultate fals negative. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (CPRM) cu secretină este o alternativă a manometriei. În cazurile cu rezultate în limitele normei, manometria repetată a depistat în 42% disfuncțiile sf. Oddi. O singură manometrie nu exclude disfuncția sf. Oddi.

Craig AG, Sapy P [36] au comunicat că manometria este cea mai definitivă investigație în evaluarea pacienților cu disfuncția sf. Oddi, cu implicarea fiecărei componente biliare sau pancreatice. Din punct de vedere tehnic, manometria se efectuează cu un cateter triluminal, de o lungime de 200 cm, din poliamid, cu diametrul intern 0,45 mm.

Videomanometria sf. Oddi este o metodă promițătoare și inovativă și este recomandată în practică [37, 38].

Criteriile de prognoză a evoluției PAS

De obicei, majoritatea pacienților suferă de o pancreatită ușoară, este dificil de apreciat în momentul internării la care dintre ei există riscul dezvoltării PAS. Criteriile severității includ disfuncțiile de organe, în particular: șocul, insufici-

ența pulmonară, renală și/sau complicațiile locale, în special necroza pancreatică sau abcese și pseudochisturile. Necroza pancreatică a fost definită ca prezența ariilor difuze sau locale de țesut neviabil care de obicei, este asociată cu necroza țesutului adipos. Este foarte importantă prezența unor indici obiectivi de severitate a pancreatitei. Examenul clinic la internare în primele 24 de ore nu sunt prea specifice și nu au o sensibilitate pronunțată; se cere o obiectivizare a situației. Unul dintre acești indici este proteina C-reactivă cu o sensibilitate și cu o specificitate de 80%, dar care poate fi apreciat doar peste 48 de ore de la apariția semnelor PA.

Pentru prognoșticare au fost propuse diferite scoruri bazate pe indici clinici și de laborator cum ar fi scorul Ranson, Glasgow și APACHE II. Alt indice ar fi indicele de greutate la obezi, ceea ce ar putea crește riscul complicațiilor sistemice și al mortalității. Dacă la scorul APACHE II sunt adăugate cele 2 puncte condiționate de obezitate, acesta devine APACHE-O. Scorul comun în aprecierea disfuncțiilor de organe ar fi SCORUL *Disfuncțiilor multiple de organe* (MODS) și determinarea disfuncțiilor secvenționale de organe (SOFA).

CT este considerată drept „standardul de aur” în diagnosticarea necrozelor pancreatice, factor luat în considerație de scorul Baltazar. În scorul Baltazar peste 5, mortalitatea crește de 8 ori. Creșterea scorului APACHE II în primele 48 de ore este sugestiv pentru dezvoltarea unei pancreatite severe. Examenul CT cu contrast permite la a II-a sau la a III-a zi de a diferenția formele interstițiale sau necrotice ale PA. Se mai afirmă că, la o necroză de peste 50% din parenchimul pancreatic, în mortalitate nu există o distincție veridică semnificativă în formele sterile sau în cele infectate.

Ghidirim Gh. [39] consideră, că cel mai apropiat de realitate este scorul APACHE II.

Întru precizarea diagnosticului se folosesc markerii inflamatori – proteina C-reactivă.

Clasificarea Baltazar are 5 clase de severitate, notate de la A la E [40]. La folosirea contrastului se evidențiază zonele necrotice (clasificarea Freeny, cu 5 grade de severitate): formele ușoare clasele A și B, cu lipsa macroscopică a necrozei; formele severe – C, D, E – grupurile cu risc de complicații. Un alt indice important este cel de severitate: CT/CTSI (*computer tomography severity index*) cu o acuratețe de 85%. PAS se stabilește, dacă scorul APACHE II este mai mare de 8. Valoarea predictivă pozitivă – 71%, iar acuratețea globală – 80%. Determinarea tripsinogenului – 2 seric are o sensibilitate de 91% și o specificitate de 71%.

Tratamentul PA. Istoric

Tratamentul PA a evoluat în timp [41, 42]. 40 de ani în urmă se pleda pentru tactica chirurgicală activă. Letalitatea înaltă după tratamentul chirurgical, comparativ cu cel conservator, a schimbat atitudinea. Astfel, s-a recomandat tratamentul conservator, cel chirurgical fiind propus doar după indicații stricte.

Malinovschii N. N. [43] afirmă că, până în 1987, tactica în PA era conservatoare, operațiile efectuându-se doar în complicațiile septicopurulente.

Sunt divergențe în determinarea indicațiilor și a contraindicațiilor în tratamentul chirurgical al PA. În forma

edematoasă se propune tratamentul conservator. În PAD – tratamentul chirurgical se indică în peritonita pancreatogenă, abcese și pseudochisturi pancreatice. La momentul actual, este recomandabilă tactica activ-observativă.

Tratamentul PA este multidisciplinar [44]. Conform datelor oferite de alți autori, letalitatea variază de la 1,9, în formele ușoare, și până la 85%, în cele distructive [45, 46, 5, 47] și chiar 80 – 90% în necroza infectată cu insuficiență pluriorganică. La cei cu insuficiență de 1-2 organe, letalitatea este de 40-50%, insuficiență a 4 organe – letalitatea – 80-100%. Pancreonecroza infectată este urmată de o morbiditate cu mortalitate prin septicemie și insuficiență multisistemică. Asocierea infecției în termene precoce produce dezvoltarea șocului toxico-infecțios. Contaminarea cu flora microbiană condițional patogenă de proveniență endogenă sau intestinală prin translocare, urmată de o cascadă de reacții patologice [48].

Media infectării este de 40-70%: în prima săptămână – în 24%; în a II-a – în 36%; a III-a – în 71% din cazuri [49].

Complicațiile purulente [50] se înregistrează în 29,5%; pseudochisturile postnecrotice sau abcese pancreatice – în 72,8%; flegmonul retroperitoneal – în 29,8% din cazuri. În pancreonecroza infectată letalitatea este de peste 50% [51].

Tratamentul conservator (medical) al PA

Acest tratament diferă în funcție de autor, cantitativ și calitativ. Ghidurile practice propuse de Colegiul American de Gastroenterologie (1997) propun, în linii generale, tratament suportiv, resuscitarea cu fluide, alimentarea enterală, transferul în ATI, antibioterapia, tratamentul necrozei pancreatice infectate, tratamentul necrozei sterile, tratamentul erupțiilor ductale. Tratamentul suportiv este, în esență, îndreptat spre prevenirea hipoxemiei și resuscitarea fluidică [52]. Analgezia este un element important în tratament, iar administrarea preparatelor analgezice narcotice este necesar să fie indicate la fiecare 2-4 ore. Suportul nutrițional trebuie inițiat în PAS, atunci când devine clară imposibilitatea alimentării perorale pentru câteva săptămâni. În acest scop se v-a efectua alimentarea enterală, care este mai eficace decât alimentarea totală parenterală. În PA severe sunt indicate: internarea în ATI, monitorizarea și tratamentul intensiv în funcție de severitate și de teren. Tratamentul PAS, cu complicații sistemice MOF și locale severe se face în unități specializate **printr-o colaborare multidisciplinară**.

Se propune următorul tratament conservator: analgezie, tratamentul insuficienței cardiovasculare acute, corecția dereglărilor microcirculației, suprimarea funcției de secreție externă a pancreasului, tratamentul toxemiei endogene [53, 54, 1, 55].

Tratamentul chirurgical al PA

Problema tratamentului chirurgical și laparoscopic al PA rămâne în atenția chirurgilor fiind controversată și departe de a fi rezolvată.

După părerea unor autori [56, 57], indicațiile principale pentru tratament chirurgical sunt:

- infectarea unei PA sterile documentată prin aspirație fină;
- necroza sterilă, cu dereglări ale funcțiilor de organe, când aceasta ocupă mai mult de 50% din țesutul pancreatic, la 3 săptămâni după atacul de PAN.

Se efectuează:

- necrosectomia cu drenare și relaparotomiile de necesitate;
- metoda cu lavaj continuu postoperatoriu;
- tratamentul deschis cu necrosectomie, urmată de relaparotomie prin abdomen marsupializat deschis.

Nu există consens sau indicații certe în managementul chirurgical al PA necrotice infectate, deși, în general, este acceptat faptul că necroza infectată necesită intervenție chirurgicală.

Bursostomia oferă avantajul controlului vizual, al drenării larg deschise și continue a focarului infectat. Operația precoce pentru PAN nu influențează supraviețuirea și poate fi asociată cu o rată crescută a complicațiilor. Suhopara Iu. N. [58] relatează că la *Congresul I internațional din Moscova* (1995) și la Conferința I Internațională în Chirurgia de Urgență (Belgrad, 1996) s-a optat pentru atitudinea tactică de bază prin excluderea operațiilor precoce mai ales a laparotomiilor explorative.

Tactica este selectată în funcție de raportul compartimentului necrotic și celui lichidian, cât și în funcție de gradul de infectare, care permit ameliorarea rezultatelor.

Tratamentul laparoendoscopic al PA

Aplicarea tehnologiilor laparoscopice în diagnosticarea pancreatitei acute devin tot mai atractive prin posibilitatea diagnosticării precoce a PA și prin miniinvazivitatea intervenției [59]. Autorii afirmă că laparoscopia permite determinarea etiologiei pancreatitei acute, a formelor morfologice a procesului patologic în pancreas și în cavitatea abdominală, extinderea procesului în același timp permite aprecierea stării căilor biliare.

Nu în toate cazurile prin abord laparoscopic este posibil a examina pancreasul, a determina adevărata răspândire și caracterul procesului distructiv în pancreas și în spațiul parapancreatic.

Letalitatea postoperatorie înaltă în PA și tratamentul acesteia a dictat folosirea tehnologiilor miniinvazive [60, 61, 62, 63], care au următoarele indicații:

- Peritonita fermentativă cu colecistită distructivă sau coledocolitiază;
- Peritonita fermentativă și asocierea unui flegmon retroperitoneal parapancreatic.
- Abcesul al BO, flegmonul parapancreatic și retroperitoneal + coledocolitiază și icterul mecanic.
- Laparoscopia cu inventarierea și cu sanarea cavității abdominale, la indicații – colecistostomia sau colecistectomia laparoscopică. Sub control laparoscopic se determină proiecția accesului mini-laparotomic pe peretele abdominal anterior.
- Sanarea și drenarea abcesului BO sau a flegmonului parapancreatic.

- Colecistostomia laparoscopică în cazul riscului înalt al colecistectomiei, sanarea cavității abdominale și drenarea ei. La fiecare al cincilea s-a efectuat sanarea miniinvazivă și drenarea flegmonului retroperitoneal. S-au micșorat complicațiile postoperatorii cu 26,7%, zilele/pat – până la 20,5, letalitatea – până la 19%.

Introducerea chirurgiei laparoscopice a condiționat necesitatea reevaluării algoritmului tradițional [64].

Datele literaturii referitoare la indicațiile de aplicare a intervențiilor laparoscopice în tratamentul PAS sunt destul de controversate. Majoritatea autorilor consideră ca indicații de aplicare a laparoscopiei diagnostice: peritonita fermentativă, neeficiența tratamentului conservator, toxemia de severitate medie și înaltă, tabloul clinic incert [65, 66, 67]. Unii chirurghi aplică laparoscopia în scopul preconizării formei pancreatitei și determinarea schimbărilor parapancreatice și retroperitoneale [68, 69, 70]. Mai bine sunt formulate indicațiile de aplicare a metodelor laparoscopice de Suhopara Iu. N, Maistrenco N. M. și Trișin V. M. [58] (2003). Acestea ar fi:

- peritonitele pancreatogene;
- intoxicarea pancreatogenă de severitate medie și înaltă;
- colecistita acută distructivă asociată PA;
- icterul mecanic;
- neeficiența tratamentului conservator timp de 12-24 de ore sau progresia semnelor de pancreatită și de intoxicație. La creșterea semnelor clinice [71] este indicată sanarea laparoscopică și drenarea cavității abdominale și bursei omentale.

Pavars M. [29] afirmă că chirurgia miniinvazivă este o nouă și o promițătoare modalitate în managementul pacienților cu PAS. Datorită folosirii metodelor miniinvazive operația este posibilă în prima săptămână – operații transcutanate și endoscopice [72]. Avantajele: staționarea până la o săptămână și revenirea în câmpul muncii în 3 săptămâni. Unii autori [140] propun laparoscopia sau drenarea colecțiilor prin puncție sub control USG, necresechectomia la 2-3 săptămâni, după demarcarea sechestrelor.

În cadrul laparoscopiei: sanația, colecistostomia, deschiderea și drenarea bursei omentale și a cavității abdominale transfixiant prin bursa omentală, urmează bursomentoscopia și retroperitoneoscopia la 5-6 zile. Sechectomia de etapă cu cavitare USG. Laparoscopiile dinamice sanaționale; bursopancreatoscopia și retroperitoneoscopia la 5-6 zile. Sechectomiile de etapă cu cavitarea USG, laparoscopiile sanaționale; bursopancreatostomia, abdominalizarea pancreasului, deschiderea flegmonului retroperitoneal, ceea ce a micșorat termenul tratamentului cu 20%, letalitatea – 10%.

Ballestra-Lopez [73] susține folosirea în PAB a CPRE etapa I, la a II-a – CEL în pancreatitele ușoare în prima săptămână. În cele severe după 7 zile, cu colangiografia intraoperatorie, conchizând că tratamentul laparoscopic în pancreatitele severe ar necesita niște investigații ulterioare.

Drept contraindicații vor servi: hemoragia intrachistică (hemostaza este obligatorie); ruptura intraperitoneală (drenaj peritoneal, reperare dificilă); hipertensiunea portală asociată (risc de hemoragie).

Drenajul endoscopic prin pseudochistogastro- sau duodenostomie este indicat în pseudochisturi, care bombează gastric sau duodenal [4, 74, 75].

Drenajul endoscopic prin endoprotezarea ductului Wirsung în pseudochisturile cefalice, comunicante larg cu sistemul ductal, dar cu rezultate inconstante și cu o rată mare de recidivă.

Managementul pseudochisturilor, cu un diametru de până la 6 cm, include: decompresiunea chirurgicală prin drenaj percutanat; decompresiunea chirurgicală prin drenaj extern sau intern (stomac, duoden, jejun) și rezecția pancreasului. Se asigură drenajul cu succes la 82-89% dintre pacienți. Chistogastrostomia (1994) este propusă de Way, Trias, Meltzer, Amoral, Holeczz, Denis, Smadja (cit. Laureano F,9).

În 94% din cazuri în terapia endoscopică [76] pancreatita a răspuns printr-o reducere semnificativă a semnelor clinice și a nivelului de amilaze. În grupul Indianapolis au fost studiate rezultatele a 313 pacienți cu disfuncții sf. Oddi și cu pancreatograme în normă. STE repetată a fost efectuată la pacienții cu presiunea bazală pancreatică crescută, în care STE unică a fost un tratament neadecvat. Manometria a depistat o presiune biliară crescută și pancreatică în limitele normei la 28 de pacienți; norma biliară și devierea pancreatică – la 108 pacienți; și ambele peste normă – la 177 de pacienți. Rata complicațiilor – 13% din cazuri. După 43 de luni în cazul durerilor persistente, care nu puteau fi controlate cu medicamente, s-a repetat la 24,6% dintre pacienți. Cei mai mulți pacienți cu disfuncții ale sfincterului Oddi, tip I sau II și III, nu au fost supuși intervențiilor repetate. În pancreatitele post – CPRE, la 436 s-a depistat disfuncții oddiene: la 256 – ductografia și manometria au fost în normă. 12,9% dintre pacienți au avut o pancreatită post-CPRE.

Metodele miniinvazive oferă următoarele beneficii părți pozitive – lipsa necesității anesteziei generale repetate; pacienții sunt activi; se micșorează pierderile proteice, electrolitice și altor componente plasmatic, nu se formează herniile ventrale [76]. Tratamentul laparoscopic micșorează traumatismul, de 1,5 ori – durata aflării în staționar și de 2 ori – letalitatea [77].

În peritonitele fermentative este indicat tratamentul miniinvaziv – drenarea laparoscopică a cavității abdominale și a bursei omentale, blocaje curative. Seewald S. [78], referindu-se la rezultatele metodelor endoscopice, se pronunță pentru investigațiile ulterioare.

Hammarstrom L. E. [79] pledează pentru drenajul endoscopic în PA monitorizând rezultatele în termene imediat, precoce sau mediu. Autorul a efectuat drenajul ductului Wirsung la 13 dintre 18 pacienți (72%). STE ca unică metodă a fost întrebuițată în 7/13, aplicarea stentului – în 6/13. Drenajul CBP – la 10 pacienți cu STE. Rezultate imediate – 1-30 de zile și medii – 48 de luni; excelente (fără dureri), bune (dureri ocazionale mici) – în 62%. Complicații – la 4 pacienți (31%), formare de abces – la 1 pacient, aplicare repetată a stentului – la 1 pacient, sau migrarea stentului – la 2 pacienți.

Kozarek R. A. [68] propune plasarea stentelor și a drenelor în menajarea pancreatitelor: 9 – în PA; 8 – în cea cronică. În caz de hipertensiune ductală pancreatică datorată stenozei,

eruperea ductului sau a pseudochistului. S-a constatat reducerea marcantă a durerilor cronice și a atacurilor de pancreatită. În concluzie, drenajul sau stentarea micșorează necesitatea intervenției chirurgicale asupra pancreasului, temporizează situația înainte de terapia definitivă.

Kurbangaliev A. I. [80] subliniază în lucrările sale tendința operațiilor miniinvazive: laparoscopia diagnostică, pancreatoscopia directă, sanarea bursei omentale și a cavității abdominale. În PAB – colecistectomia laparoscopică, coledoscopia, coledocolitotomia, drenarea CBP, necrsechestrectomia. În faza șocului pancreatogen sau a toxemiei laparoscopia se va efectua pentru diagnosticarea, sanarea și drenarea bursei omentale și a cavității abdominale. Letalitate prin burso- și retroperitoneostomie este de 17,6% – miniinvaziv, iar în re-laparotomii – 47,8% [81].

CPRE + manometria sf. Oddi revelează diagnosticul în cazul pancreatitei recurente, fără o cauză determinantă [34]. STE este tratamentul de elecție al disfuncțiilor sf. Oddi și al stenozei papilare. Sfincterotomia dublă pancreatobiliară prognozează un nivel redus de morbiditate rezultate la distanță mai bune decât doar STE. Papilotomia papilei duodenale minore, cu un termen de stentare scurt, pare a fi o rezolvare eficientă la o pancreatită recurentă asociată. Drenajul ghidat endoscopic sau endosonografic va îmbunătăți tratamentul fiind tratamentul de elecție al majorității pseudochisturilor simptomatice pancreatice. Debridarea transmurală a abceselor pancreatice și a necrozelor infectate este de asemenea studiată, dar oferă o alternativă prin acces miniinvaziv în cazuri selecte. Acestea trebuie să fie doar în centrele de performanță.

Kuznețov N. A. [82] propune, pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului, metode de endochirurgie: laparoscopia diagnostică și sanare; USG, laparoscopia de urgență, laparoscopia dinamică, laparoscopia curativă. Laparoscopia de urgență poate fi efectuată sub anestezie locală. La bolnavii în vârstă și senili și la bolnavii cu șoc pancreatogen s-a apelat la o anestezie generală (endotraheală, anestezie peridurală după tratamentul antișoc. O largă răspândire o are tratamentul endoscopic al colecțiilor pancreatice [83, 84, 85]. În sanarea endolaparoscopică se recomandă o anestezie generală. Se drenează cavitatea abdominală bursa omentală, ligamentul rotund al ficatului, colecistostomia. Bursa omentală drenată prin Vinslow sau ligamentul gastrocolic. Cateterul cu diametru de 1-2 mm la 5-7 cm în ligamentul rotund, cu introducerea a 0,25% de novocaină. Se propune colecistostomia prin acces direct și colecistostomia de suport (Prudkov). Indicații pentru laparoscopia diagnostică servesc:

- agravarea tabloului clinic și USG a pancreatitei;
- criteriile de evoluție nefavorabilă la laparoscopia primară (reacție semnificativă a peritoneului parietal și visceral, răspândirea peritonitei, caracterul exsudatului). Se va colecta lichid pentru controlul bacteriologic.

Pentru o diagnostică veridică a pancreatitei este necesară prezența a cel puțin 3 semne în diferite asocieri. 4 semne în primele zile stabilesc pancreonecroza. Pancreonecroza se confirmă și în prezența a cel puțin a unui semn veridic (pete de steatonecroză, exsudat hemoragic, îmbibarea hemoragică sau „sticloasă” a țesuturilor.

Semnele evoluției nefavorabile se determină cu 12–24 de ore mai devreme decât schimbarea indicilor clinici și de laborator. Eficacitatea laparoscopiei – 100%.

CPRE la pacienții mai în vârstă de 90 de ani a descoperit calculi biliari în 54%; stricturi – maligne în – 9,5%; dilatări fără obstrucție – în 11,9% din cazuri. Mai mult de 95% au suportat terapia endoscopică. Complicații – 2,5% dintre pacienți, cu o mortalitate de 0,7%.

Conform datelor oferite de Socolov A. A. [86] eficacitatea diagnostică a CPRE este de 82–94%. Se mai folosesc STE, litextracții cu coșulețe metalice, drenare nazobiliară. Actualmente este posibil de aplicat litotripsia intraductală (mecanică, laser, electrohidraulică), drenarea bilioduodenală cu endoproteze (stenturi). CPRE mai pune în evidență [87] diverticule ale zonei papilare, stricturi terminale ale CBP și ale ductului pancreatic. Diverticulele sunt prezente în 5% din cazuri de colecistită calculoasă și în 9,5% din cazuri de coledocolitiază. La bolnavii cu SBO se înregistrează diverticule. Diverticulele duc la dereglări de pasaj biliar și pancreatic. STE în stricturile biliare sau în cele pancreatice oferă rezultate bune.

Pavars I [29] susține CT în PAS; la 90 de pacienți cu PAS a efectuat CT, urmată de necrosectomie și de lavajul postoperatoriu local, cu o sensibilitate de 73%. În ultimul timp [88], metodele de drenare și de sanare endoscopică a spațiului retroperitoneal se efectuează prin accese lombar și extraperitoneal. Neuhaus H. [89] susține că endoterapia pseudochisturilor este eficientă cu rezultate promițătoare de lungă durată. Sanarea laparoscopică pentru peritonita fermentativă mai rar este infectată – 10,2% versus laparotomie – 40% din cazuri [12].

Tratamentul chirurgical este recomandabil doar în complicațiile pancreonecrozei prin miniacces [90].

Bibliografie

- Constantinescu C., Puiu R., Straja D. 5-fluouracil (ftorafur) in the treatment of acute pancreatitis. Indications for and efficacy of its use. Rev. Med. Interna., 1989; 41 (5): 443-8
- Bollen T. L., Besselink M. G., Van Santvoort H. C., Goozen H. G., Van Leeuwen M. S. Towards an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. Pancreas, 2007; 35: 107-113.
- Karelin A. A., Pomelov V. S., Portnoi V. F., Nishanov Kh. T. Effect of 5-fluoracil on the enzymatic activity of the pancreas and blood serum of rats with acute pancreatitis. Biull. Eksp. Biol. Med., 1980; Aug; 90 (8) : 155-7
- Ammori B. J. Laparoscopic transgastric pancreatic necrosectomy for infected pancreatic necrosis. Surg. Endosc., 2002; Sep; 16 (9): 1362
- Appelros S., Borgstrom A. Incidence, aethiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. Br. J. Surg., 1999; vol. 86, n. 4, 465- 470.
- Bourke J. Variation in annual incidence of primary acute pancreatitis in Nottingham 1969-1974. Lancet, Nov 1975; 2 (7942): 967-969
- Beger H. G., Rau B., Isenmann R., Mayer J. Surgical treatment of acute pancreatitis. Ann. Chir. Gynaecol., 1998; Vol. 87, N. 3. 183-1898.
- Heider T., Ryan Brown Alphonso., Grimm Ian S., Bebrus Kevin E. Endoscopic Sphincterotomy Permits Interval Laparoscopic Cholecystectomy in Pathiens with Moderately Severe Gallstone Pancreatitis. Jurnal of Gastrointestinal Surgery, 2006; v. 10, 1, 1-5.
- Laureano Fernandez-Cruz., Gleydson Cezar-Borges., Miguel Angel Lopez-Boado., David Orduna., Salvador Navarro. Minimally invasive surgery of the pancreas in progress. Langenbecks. Arch. Surg., 2005; 390: 342-354.
- Casas J. D., Diaz R., Valderas G., Mariscal A., Cuadras P. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. AJR Am. J. Roentgenol., 2004; 182: 569-574.
- Glivenco Iu. A., Toskin K. D., Beketov A. I. Method of administering drugs into the pancreas in the form of an aerosol. Farmacol. Toksikol., 1986; 49(2): 84-6.
- Griniastos J., Karvounis E., Isla A. M. Limitations of fluoroscopic intra-operator cholangiography in cases suggestive of choledocholithiasis. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech., A 2005; 15: 312-317.
- Alan N. Barcun. Early Endoscopic Management of Acute Gallstone Pancreatitis an Evidence Based Rewiew. Junal of Gastrointestinal Surgery, 2001; 3, Vol. 5: 243 – 250.
- Bollen T. L., van Santvoort., Besselink M. G., van Leeuwen, Horvath K. D., Freeny P. C., Gooszen H. G. on behalf of the Dutch Acute Pancreatitis Study Group. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. British Journal of Surgery, 2008; 95: 6-21.
- Casas J. D., Diaz R., Valderas G., Mariscal A., Cuadras P. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. AJR Am. J. Roentgenol., 2004; 182: 569-574.
- Mergener K., Baillie J. A case of Severe Gallstone Pancreatitis. Endoscopy, 2000; 32 (9): 731-735.
- Acosta J. M., Katkhouda N., Debian K. A., Groshen S. G., Tsao-Wei D. D., Berne T. V. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. Ann. Surg., 243: 33-40.
- Barreda L., Targarona J., Rodriguez C. Protocol for the treatment of severe acute pancreatitis with necrosis. Rev. Gastroenterol. Peru., 2005; vol. 25, no. 2, 168-75.
- Madacsy L., Middelfart H. V., Matzen P., Funch-Jensen P. Video Manometry of sfincter Oddi: A New Aid for Interpreting Manometric Tracings and Excluding Manometric Artefacts. Endoscopy, 2000; 32 (1): 20-26.
- Adler G. Fulminant pancreatitis- internal point of view. Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 2006; vol. 95, no. 48, 1882-1886.
- Arendt T, Nizze H, Monig H, Kloehn S, Stuber E, Folsch UR. Biliary pancreatic reflux – induced acute pancreatitis – myth or possibility? Eur. J. Gastroenterol Hepatol. 1999; 11(3):329-35
- Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Факторы, влияющие на частоту осложнений и летальность при остром панкреатите: анализ 279 случаев. Gut, 1995; Vol 37, 121-126
- Fry L.C., Barriga J.A., Linder J.D., Monkemuller. Placement of a Biliary Catheter in the Pancreatic Duct to Aid Common Bile Duct Cannulation. Endoscopy 2003; 35:97
- Kingsnorth A., O' Reilly D. Acute pancreatitis. BMJ, 2006; 332:10782-1076.
- Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С.З., Орлов Б.Б., Саганов В.П., Пухаев Д.А. Оценка эффективности вариантов хирургической тактики при инфицированных формах панкреонекроза. Анналы хирургии №5, 2001; 30-34
- Barthet M., Lesavre N., Desjeux A., Gasmis M., Berthezene P., Berdah S., Viviani X., Grimaud J. C. Complications of Endoscopic Sphincterotomy: Results From a Single Tertiary Referral Center. Endoscopy 2002; 34(12):991-99
- Fan ST., Lai EC., Mok FP., Lo CM., Zheng SS., Wong J. Раннее лечение острого билиарного панкреатита путем эндоскопической папиллотомии. N Engl J Med, 1997; 336(4): 237-242
- Fogel E.L. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Topics. Endoscopy 2003; 35(11), 913-919
- Pavars M., Irmejs A., Maurins U., Gardovskis J. Severe acute pancreatitis: role for laparoscopic surgery. Zentabl Chir. 2003; 128(10): 858-61
- Rolny P., Andren-Sandberg A., Falk A. Recurrent Pancreatitis as a Late Complication of Endoscopic Sphincterotomy for Common Bile Duct Stones : Diagnosis and Therapy. Endoscopy 2003; 35(4): 356-359

(Bibliografia completă poate fi consultată în redacție)

Anatolie Ghereg, dr., conferențiar universitar
Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”,
Cursul Endoscopie și Chirurgie Miniinvasivă
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1
Tel.: 234364
E-mail: anatolieghereg@gmail.com

Recepționat 11.12.2009

Aspecte moleculare în patogenia șocului hemoragic

A. Vișnevschi

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Molecular Aspects of Hemorrhagic Shock Pathogenesis

Hemorrhagic shock (HS) results in the initiation of an inflammatory cascade that is critical for survival following successful resuscitation. This is characterized by local and systemic release of pro-inflammatory cytokines, arachidonic acid metabolites, proteins of the contact phase and coagulation systems, complementary factors and acute phase proteins, as well as hormonal mediators, together defined as systemic inflammatory response syndrome. The immediate response genes iNOS and COX-2 promote the inflammatory response by the rapid and excessive production of nitric oxide (NO) and prostaglandins. The hypoxic transcription inducible factor-1 (HIF-1) may regulate the induction of iNOS during the ischemic phase of shock. NO-dependent NF-κB activation promotes the induction of inflammatory cytokine expression during the reperfusion phase.

Key words: hemorrhagic shock, inflammation, cytokines.

Молекулярные механизмы патогенеза геморрагического шока

Геморрагический шок (ГШ) приводит к инициации воспалительного каскада, который имеет решающее значение для выживания пациентов после успешной реанимации. Ведущими молекулярными патогенетическими механизмами инициации воспалительного каскада являются метаболиты арахидоновой кислоты, факторы свёртывания крови, система комплемента и белки острой фазы, а также гормональные медиаторы, местное и системное высвобождение воспалительных цитокинов, комплекс которых вызывает системный воспалительный синдром. Гены раннего и немедленного реагирования iNOS и ЦОГ-2 содействуют воспалительному ответу быстрым и чрезмерным производством окиси азота (NO) и простагландинов. Гипоксический индуцируемый фактор транскрипции - 1 (HIF-1) может регулировать индукцию iNOS в ишемической фазе ГШ. Активация NO-зависимого NF-κB способствует индукции синтеза воспалительных цитокинов в фазе реперфузии.

Ключевые слова: геморрагический шок, воспаление, цитокины.

Decesul pacienților în perioada precoce a șocului hemoragic sau traumatic este determinată de leziunile majore ale sistemului nervos central sau de pierderile masive de sânge. Mortalitatea tardivă este consecința leziunilor secundare ale sistemului nervos sau a răspunsului imun neadekvat [1]. Reacția inflamatoare, indusă de traumatismul mecanic și de hemoragie implică mediatori proinflamatori (citokine, sistemul complement, oxiradicali, eicozanoizi, monoxidul de azot) și celule efectoare (neutrofile, macrofage și celule endoteliale). Acești factori sunt interconectați prin diverse mecanisme și, în ansamblu, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator sistemic (SIS). Prin urmare, răspunsul inflamator sistemic exagerat, cu producerea excesivă a mediatorilor proinflamatori, rezultă în dezvoltarea insuficienței/disfuncției poliorganice (DPO) [2].

În dezvoltarea SIS și a DPO în șocul hemoragic, o importanță deosebită este atribuită răspunsului citokinic. Citokinele sunt proteine solubile produse de un număr mare de tipuri celulare hematopoietice și nonhematopoietice. Acestea sunt esențiale pentru funcția normală a sistemului imun și sinteza lor poate fi perturbată în diferite stări patologice, inclusiv în ȘH. Citokinele sunt implicate în reglarea creșterii, în dezvoltarea și în activarea celulelor sistemului imun și în medierea răspunsului inflamator. În general, diferite citokine au funcții similare, în plus, multe citokine sunt pleiotrope prin faptul că sunt capabile de a acționa asupra mai multor tipuri de celule. Acest pleiotropism rezultă din expresia pe multiple tipuri celulare a receptorilor pentru aceleași citokine, contribuind la formarea „rețelei de citokine”. Acțiunea citokinelor poate fi:

autocrină, când celula – țintă este aceeași celulă care secretă citokina; paracrină, când celula – țintă este în apropiere; și endocrina, când citokina este secretată în circulație și acționează distal de sursă. O altă clasificare împarte citokinele în citokine imunoreglatoare, care sînt implicate în activarea, creșterea și în diferențierea limfocitelor și a monocitelor, de exemplu interleukina IL-2, IL-4 și factorul beta de transformare a creșterii (TGFβ); citokine proinflamatoare care sunt produse predominant de fagocitele mononucleare, de exemplu IL-1, factorul necrozei tumorale alfa (TNF-α), IL-6 și familia de chemokine ale citokinelor inflamatoare care includ IL-8, proteine chemotactice pentru monocite (MCP)-1, MCP-2, MCP-3, proteine inflamatoare pentru macrofage (MIP)-1a, MIP-1 și citokine care reglează creșterea și diferențierea leucocitelor imature, de exemplu IL-3, IL-7 și factorul de stimulare al coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF). Printre produșii de secreție a monocitelor/macrofagelor se numără enzimele hidrolitice, produși oxidanți, TNF-α, IL-1, -6, -12, -15, și un număr de citokine de chemotactism (chemokine), implicate în orchestrarea răspunsului imun în țesuturi.

Interleukina 10 a fost identificată ca „factor inhibitor al secreției de citochine”. Efectele biologice ale IL-10 pot fi sistematizate în efecte imunopresoare, antiinflamatoare și imunostimulatoare. Efectele antiinflamatoare ale IL-10 se datorează inhibiției altor funcții ale macrofagului, cum este cea a sintezei de citokine proinflamatoare de tipul IL-1, 6, 8, TNF-alfa precum și de radicali liberi ai oxigenului și derivați nitrici, induși de activarea antigenică în cadrul răspunsului inflamator. Efectul inhibitor al IL-10 asupra sintezei citoki-

nelor proinflamatoare are loc la nivel posttranscripțional și necesită stimularea unei ribonucleaze [3].

În șocul hemoragic citokinele proinflamatoare (IL-1; TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18) sunt eliberate în exces. Concomitent cu eliberarea excesivă a citokinelor proinflamatoare, în fazele inițiale ale șocului hemoragic se atestă o amplificare în procesul de sinteză și de eliberare a citokinelor antiinflamatoare (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). Rolul citokinelor antiinflamatoare constă în inhibiția producerii excesive de citokine care posedă efect proinflamator. În condiții fiziologice nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare se află într-un echilibru care menține homeostazia biologică a organismului. Prin urmare, în cazul dereglării acestui echilibru prin producerea crescută de citokine proinflamatoare se dezvoltă SIS, iar, când în organism este un surplus de citokine cu efect antiinflamator, se dezvoltă stări imunosupresive care reduc rezistența organismului față de agenții infecțioși [4]. Atât SIS cât și stările cu imunosupresie dezvoltate în șocul hemoragic pot culmina cu insuficiența poliorganică.

Citokinele proinflamatorii dețin rolul – cheie de mesager intercelular în procesul de inițiere, amplificare și de perpetuare a răspunsului inflamator, local și sistemic. Șocul hemoragic declanșează un răspuns inflamator, caracterizat prin eliberarea sistemică rapidă a factorului necrozei tumorale (TNF- α). Este stabilit faptul că, în cadrul șocului hemoragic, are loc și activarea factorului nuclear-kB (NF-kB) prin mecanismul stresului oxidativ [5]. În ischemie crește sinteza oxiradicalilor care sporesc transcripția NF-kB, rezultând creșterea nivelului de TNF- α . La rândul său, TNF- α stimulează leucocitele polimorfonucleare, care sporesc producția oxiradicalilor care la rândul lor, măresc transcripția NF-kB, astfel inițiindu-se un cerc vicios. Factorul de activare al plachetelor (*platelet-activating factor* (PAF), de asemenea, prezintă nivel crescut în ȘH și poate contribui la creșterea sintezei de TNF- α și de IL-1.

În traumatismele mecanice asociate cu hemoragii masive, producerea în exces a citokinelor proinflamatoare este inițiată și de către monocite și macrofage ca parte integrală a răspunsului fazei acute. TNF- α și IL-1 β posedă efecte similare, dar structura și receptorii celulari pentru acești factori diferă. TNF- α crește sinteza monoxidului de azot și activează ciclooxigenazele (COX), rezultând sporirea nivelului de tromboxani, prostaglandine și a factorului de activare plachetară (PAF). Adițional, TNF- α sporește expresia și eliberarea moleculelor de adeziune, așa ca ICAM-1, E-selectine și crește permeabilitatea celulelor endoteliale. Multiple investigații clinice au demonstrat niveluri crescute în serul sangvin ale TNF- α în stările de septicemie, însă nivelurile crescute ale TNF- α nu sunt în corelație directă cu rata mortalității la acești pacienți. Unii autori au demonstrat existența corelației dintre nivelul seric al TNF- α și severitatea șocului hemoragic, însă aceste rezultate actualmente rămân inconsistente [6]. Zingarelli *et al.* au demonstrat că nivelul seric al TNF- α crește în primele 20 min de șoc hemoragic (fără resuscitare) modelat pe șobolani. Studiile efectuate de Ayala *et al.* indică niveluri crescute ale TNF- α la 30 min de șoc hemoragic cu menținerea nivelului sporit și pe durata de după resuscitare. Multiple studii încearcă să elucideze rolul IL-6 ca mediator proinflamator în șocul he-

moragic. În acord cu rezultatele stabilite se evidențiază faptul că traumatismul/hemoragia induce o creștere semnificativă a IL-6 în serul sangvin. Prin urmare, nivelul sangvin al IL-6 poate fi utilizat ca parametru clinic relevant în aprecierea severității și a pronosticului șocului hemoragic. În funcție de severitatea leziunilor dezvoltate în șocul hemoragic, are loc producerea mediatorilor antiinflamatori. Limfocitele T_H2 și monocitele/macrofage eliberează IL-10, IL-4, IL-13. Rolul-pivot al IL-10 este de a inhiba producerea de către monocite/macrofage a citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-6, IL-8). Administrarea exogenă a IL-10 la animalele cu peritonită septică crește rata supraviețuirii acestora, iar administrarea anticorpilor anti-IL-10 crește mortalitatea animalelor. Ayala A. *et al.* au demonstrat că IL-10 atenuază procesul de producere a mediatorilor proinflamatori de către macrofagele alveolare stimulate de lipopolizaharide.

Sistemul complementului deține un rol important în dezvoltarea reacției inflamatoare în l traumatismele severe [7]. Activarea sistemului complementului se realizează prin trei mecanisme (clasic, alternativ și calea lectinică). În rezultatul activării complementului, se generează peptide cu efecte proinflamatoare C3a, C3b, C4b, și C5b-9; fracțiile C3a, C4a, C5a sunt anafilatoxine și posedă multiple funcții: chemotaxia leucocitară, degranularea fagocitelor, mastocitelor și a bazofilelor, contractia musculaturii netede și creșterea permeabilității vasculare. Studii clinice arată că activarea complementului survine imediat după traumatisme secrete sau după hemoragie și că concentrația plasmatică a C3 și a C3a este în relație directă cu severitatea leziunilor și cu mortalitatea persoanelor în șoc [8]. Un studiu experimental efectuat pe șobolani demonstrează că complementul activat contribuie la progresia hipotensiunii arteriale și la instalarea acidozei metabolice după perioada de reperfuzie în șocul hemoragic. Afectul de reperfuzie este, de asemenea, asociat cu activarea complementului. Radicalii hidroxili, formați în perioada de reperfuzie, de asemenea, activează complementul. Complementul activat poate transforma șocul neprogresiv în unul progresiv prin câteva mecanisme: lezarea directă a celulelor endoteliale, activarea moleculelor de adeziune de către C5a și C5b, după care urmează intensificarea aderenței neutrofilelor la endoteliu [9]. Fracția C5a este implicată în hemotaxia neutrofilelor și în activarea lor, urmat de eliberarea radicalilor de oxigen, a proteazelor, heparinazelor. Prin generarea xantinoxidazei, C5a induce direct eliberarea oxiradicalilor din celulele endoteliale. Complementul activat se leagă de podurile complexului dintre heparan sulfat și superoxidismutază (SOD), astfel inactivând SOD.

În șocul hemoragic are loc creșterea nivelului de prostaglandine în serul sangvin. Prostaglandinele în șocul hemoragic exercită efect dublu: benefic și detrimental. Prostaglandinele (PG) E₂ și I₂ dilată vasele renale și hepatice, astfel sporind perfuzia acestor organe. PGF_{2 α} și A₂ posedă efect vasoconstrictor, PGA₂ sporește agregarea trombocitelor, iar PG I₂ inhibă agregarea plachetară. Tromboxanul A₂ constrictă vasele sangvine și sporește agregarea trombocitelor.

Leucocitele polimorfonucleare, monocitele/macrofagele și celulele dendritice dețin un rol important în stabilirea

răspunsului imun în șocul hemoragic și sunt implicate în dezvoltarea SIS și a DPO. Polimorfonuclearele provoacă leziuni endoteliale și epiteliale prin intermediul moleculelor de adeziune, care cresc permeabilitatea membranei citoplasmice, provocând edem celular. Procesul de lezare a celulelor endoteliale și epiteliale, mediat de neutrofile, actualmente este bine postulat: polimorfonuclearele prin intermediul receptorilor CD11b/CD18, prezenți pe membrană, aderă la endoteliul vascular prin intermediul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) și PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule*) [3]. După adeziunea la endoteliul vascular, leucocitele transmigrează în țesut, procesul fiind mediat de chemotaxine. Leucocitele migrează sunt activate și eliberează numeroase substanțe active inclusiv citokine proinflamatoare (TNF- α și IL-18), proteaze (elastaza și catepsina G), specii reactive de oxigen, leucotriene și factorul de activare plachetar. Există studii clinice care atestă niveluri crescute ale elastazei la pacienții cu șoc traumatic, șoc septic și cu șoc hemoragic. Elastaza posedă capacitatea de a degrada proteine din spațiul extracelular și proteine plasmice importante. Activitatea proteolitică a elastazei este reglată de inhibitori proteazici endogeni așa ca α 1-antitripsina și α 2-macroglobulina. În afara efectului proteolitic, elastaza induce și eliberarea citokinelor proinflamatoare [10].

Enzimele lizozomale eliberate din celule în cadrul ischemiei provoca leziuni celulare secundare, deprimă contractilitatea miocardului și constrictă vasele coronariene. Kininele produc depresia miocardului, vasodilatația și, împreună cu histamina, sporesc permeabilitatea capilarelor. Serotonina produce vasoconstricția. Intensificarea metabolismului anaerob în hipoperfuzia tisulară se soldează cu producerea în exces de acid lactic care posedă efect cardiodepresant. Endotoxinele eliberate din tractul gastrointestinal, datorită creșterii permeabilității barierei, posedă efect vasodilatator și deprimant asupra contractilității miocardului.

Hipoxia celulară din cadrul șocului hemoragic este cauzată de scăderea volumului de sânge circulant. În hipoxie/ischemie celulară, adenosintrifosfatul (ATP) este degradat în adenosindifosfat (ADP) și adenosinmonofosfat (AMP), care este degradat în hipoxantină și xantină. Depleția celulară de ATP contribuie la creșterea permeabilității membranei citoplasmice cu influx intracelular a Na^+ și cu dezvoltarea edemului celular. De asemenea, xantina dehidrogenaza este transformată în xantinoxidază de către proteazele dependente de calciu. Xantinoxidaza catalizează reacția de oxidare a xantinei în acid uric, cu formarea în exces a anionului superoxid (O_2^-) și a peroxidului de hidrogen (H_2O_2) [11].

Importanța majoră în dezvoltarea sindromului inflamator sistemic este atribuită excesului de monoxid de azot (NO) care în combinație cu superoxidul formează radical peroxinitrit (ONOO), cu o toxicitate foarte înaltă, provocând leziuni celulare [12].

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, de 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 procesele inflamatoare. NOS3 (eNOS), identificată inițial în endoteliu, are masa moleculară egală cu 133 kDa, este insolubilă, fiind dispusă numai la nivel membranal. Recent a mai fost descoperită o izoformă cu sediul în mitocondrii (mtNOS), care este Ca^{2+} -dependentă și participă în reglarea respirației mitocondriale, menținerea pH-ului și a potențialului transmembranal mitocondrial [13]. NO rezultă în urma oxidării grupării terminale guanidil-nitrogen a L-argininei.

NO este inactivat prin oxidarea rapidă în nitrit (NO^{2-}) sau nitrat (NO^{3-}), care nu posedă efect vasodilatator în concentrații joase, dar în urma acidifierii mediului NO^{2-} se poate converti iarăși în NO. O altă cale naturală de metabolizare a NO este interacțiunea lui cu anionul superoxid (O_2^-), conducând la formarea peroxinitritului (ONOO). Unele date relatează despre acțiunea benefică antioxidantă a acidului uric, care scindează ONOO, limitând astfel leziunile tisulare și afectarea reactivității vasculare, întrucât această reacție este urmată de eliberare de NO [14]. Expresia iNOS este reglată de către citokine și primar este determinată de sinteza *de novo* a iNOS mRNA și a proteinelor. NO de sine stătător exercită efect bifazic asupra procesului de sinteză al iNOS. Concentrațiile joase de monoxid de azot activează NF- κ B și crește sinteza de iNOS (*feedback* pozitiv). Concentrațiile crescute de NO au efect antitetic, prevenind supraproducerea de monoxid de azot. Eliberarea masivă de NO pe calea inductibilă (de macrofage), care se impune printr-o durată de viață de 10 ori mai mare decât NO format pe calea constitutivă, suprimă esențial sinteza NO-endotelial. Repercusiunile patologice ale tulburării secreției de NO sunt legate de creșterea sau de micșorarea sintezei lui.

Augmentarea sintezei NO în cele mai dese cazuri este datorată majorării NOS-inductibile. Ultima deține un rol patogenetic decisiv în realizarea funcției citotoxice a macrofagelor activate, care pot produce de 10-100 ori mai mult NO decât endoteliocitele vasculare. Funcția de bază a NO, derivat din macrofage, este acțiunea citostatică și cea citotoxică asupra celulelor-țintă, reprezentate de virusuri, bacterii, microorganisme, precum și de celulele oncogene. Ea se realizează în baza interacțiunii între NO și fierul din componența diferitelor enzime, responsabile de funcțiile mitocondriale și proliferative celulare. O altă funcție a NO macrofagale constă în vasodilatarea locală și inhibarea mecanismelor de trombogeneză. Acest proces determină declanșarea cascadelor de reacții inflamatoare regionale, amplificând astfel funcția macrofagelor. TNF- α și IL-1, rezultate în cadrul răspunsului imun celular din focarul inflamator, activează NOS inductibilă în miocitele netede vasculare determinând o sinteză sporită de NO, care servește cauza nemijlocită a manifestărilor colaptoide.

În șocul hemoragic este indusă sinteza nitricoxidsintazei inductibile, cu menținerea de durată a acestora în forma activă și producția excesivă de monoxid de azot, iar activarea NF- κ B dependentă de NO, promovează expresia citokinelor inflamatoare în timpul fazei de reperfuzie. Activarea iNOS în șocul hemoragic poate contribui și la activarea *hipoxia-inducibilă*

factor-1 (HIF-1) [15]. Factorul transcripțional al HIF-1 a fost descoperit în hepatocitele supuse hipoxiei. HIF-1 constă dintr-un α / β heterodimer și, în general, se expresează în țesuturile supuse hipoxiei [11]. HIF-1 reglează procesele de adaptare celulară în hipoxie inclusiv eritropoieza, angiogeneza, tonusul vascular și procesele metabolice. HIF-1 este un factor-cheie de reglare a expresiei genelor în țesuturile hipoxice, factorii adiționali de transcripție includ factorul nuclear (NF)- κ B și p53, care modulează răspunsul sistemic în stările hipoxice. Pe de altă parte, unele studii relatează ca NO este factorul-cheie care menține activitatea HIF-1 în stările hipoxice și în inflamație. Este stabilită importanța NO în dezvoltarea leziunilor hepatice în șocul hemoragic, manifestate prin infiltrația leucocitară și prin creșterea locală a nivelului markerilor specifici ai inflamației - IL-1 și TNF- α . Efecte similare dependente de NO au fost demonstrate și în pulmonii animalelor supuse hemoragiei masive. Implicarea monoxidului de azot în patogenia leziunilor celulare din cadrul ȘH este demonstrată și prin faptul că utilizarea inhibitorului NOS (esterului metil NG-nitro-L-arginin (L-NAME)) în ȘH contribuie la reducerea leziunilor în organele de importanță vitală. Efecte similare au fost apreciate și la administrarea *scavenger*-ului (măturător) monoxidului de azot (NOX) la animalele cu ȘH.

Creșterea nivelului de NO în șocul hemoragic este asociată cu formarea excesivă de peroxinitrit (ONOO⁻) și cu reducerea activității sistemului antioxidant. În condiții de stres oxidativ prezente în ȘH, monoxidul de azot activează NF- κ B. Monoxidul de azot poate media decompensarea vasculară asociată șocului hemoragic de durată. Reducerea formării NO poate ameliora tonusul vascular și perfuzia organelor de importanță vitală. Szabo *et al.* au demonstrat că în ȘH se formează ONOO⁻ în exces, care poate activa poli-(ADP-riboza) sintaza (PARS), contribuind la instalarea insuficienței energetice în țesutul vascular.

Prin urmare, șocul hemoragic rezultă în creșterea producerii radicalilor liberi și afectează mecanismele protecției antioxidante. Reducerea capacității antioxidante a organismului se manifestă prin micșorarea nivelului superoxidismutazei, al catalazei, al glutatationperoxidazei, al vitaminei E, al acidului ascorbic și al α -tocoferolului. Reducerea capacității funcționale a sistemului antioxidant face celulele și țesuturile organismului mai susceptibile față de leziunile provocate de stresul oxidativ.

Oxiradicalii formați prin interacțiunea xantinei cu xantinoxidaza, micșorează forța de contracție a ventriculului stâng în experimentele pe inima izolată la iepure, manifestând efecte cardiodepresive. Efectul cardiodepresiv al xantinei/xantinoxidazei este dependent de concentrație, și poate fi contracarat de către superoxidismutază (SOD). Oxiradicalii produc scăderea indicelor care caracterizează funcțiile de bază ale miocardului: debitul cardiac, indexul cardiac și presiunea endodiastolică în ventriculul stâng. Micșorarea contactilității cardiace este asociată cu creșterea rezistenței vasculare periferice atât în circulația mare, cât și în circuitul pulmonar și cu creșterea nivelului de lactat și creatinkinază (CK) în serul sangvin. Superoxidismutaza și catalaza limitează dezvoltarea dereglărilor funcțiilor cardiace și a modificărilor biochimice

în serul sangvin induse de producții metabolizării xantinei. Șocul produce o creștere semnificativă a nivelului CK și lactatului în serul sangvin. Reinfuzia în cadrul șocului hemoragic produce o descreștere a nivelului de lactat și o creștere mai pronunțată a nivelului de CK. Tratamentul cu SOD, catalază, și combinația SOD plus catalază în grupele cu animale supuse șocului hemoragic și reinfuzie, produce o reducere marcantă a nivelului de lactat și de CK.

Scăderea funcției contractile a miocardului în ȘH este direct proporțională cu nivelul oxiradicalilor, fapt stabilit în studii experimentale. La alți factori, care contribuie la depresia miocardului sunt menționați: scăderea presiunii de perfuzie în arterele coronare, leukotrienele, prostaglandinele, factorul depresant al miocardului și supraîncărcarea cu calciu. Hipoperfuzia coronarelor provoacă ischemie cu generarea în exces de xantină și de xantinoxidază, care, la rândul lor, generează oxiradicali. Radicalii liberi ai oxigenului sunt produși și în cadrul procesului de sinteză a leukotrienelor și prostaglandinelor. Excesul de calciu sporește activitatea fosfolipazei A₂, care contribuie la eliberarea acidului arahidonic din fosfolipidele membranare, cu amplificarea sintezei de leukotriene și prostaglandine [16]. În procesul sintezei leukotrienelor și prostaglandinelor are loc și generarea de oxiradicali. Mecanismele depresiei cardiace induse de oxiradicali, sunt multiple și includ: afectarea substratelor proteice sau a fosfolipidelor membranare, abolirea funcției Na⁺-K⁺-ATPazei, al pompei și canalelor de calciu, a Ca⁺-ATPazei din reticulul sarcoplasmatic. Oxiradicalii produc modificări morfologice ale miocitelor cardiace asociate cu creșterea nivelului de Ca²⁺ intracelular și hipercontractilitate. Oxiradicalii generați de xantină și xantinoxidază scad performanța cardiacă datorită dezvoltării edemului și a leziunilor celulare. Peroxidul de hidrogen induce disfuncții contractile cardiace prin inhibiția glicolizei și creșterea nivelului de calciu intracelular. Diminuarea contractilității cardiace de către oxiradicali este asociată cu scăderea activității Ca⁺⁺-ATPazei din reticulul sarcoplasmic și cu captarea calciului ionizat. Studiile pe miocardul izolat au demonstrat, faptul că radicalii hidroxili dereglează contracția/relaxarea mușchilor cardiaci prin mecanismul inhibării activității Ca⁺⁺-ATPazei din reticulul sarcoplasmatic. Aceleași studii au stabilit că antioxidantul Carvedilol previne parțial dezvoltarea disfuncțiilor contractile cardiace. Oxiradicalii produși de xantină și de xantinoxidază scad forța contractilă a inimii perfuzate la șobolani, mecanismul fiind asociat cu scăderea activității Ca⁺⁺-ATPazei din reticulul sarcoplasmatic și acumularea de calciu în hialoplasmă. Efectul general al creșterii concentrației de calciu intracelular este activarea enzimelor celulare: ATP-azel, proteazel, endonucleazel și fosfolipazel. Activarea ATP-azelor celulare contribuie la scindarea rezervelor de ATP, ceea ce reduce rezervele energetice celulare. Activarea proteazelor conduce la inițierea proceselor de autoliză celulară. Activarea fosfolipazelor celulare conduce la scindarea fosfolipidelor membranare cu dezvoltarea ulterioară a leziunilor celulare ireversibile. Un rol important în dezvoltarea leziunilor celulare ireversibile este atribuit tulburării funcțiilor mitocondriale care pot rezulta cu creșterea producerii oxiradicalilor. Oxiradicalii afectează integritatea celulară și a elementelor

contractile, prin aceasta producând disfuncția miocardului, iar dezintegrarea celulară eliberează enzimele CK, CK-MB, dehidrogenaza lactică în circulația sistemică.

Creșterea rezistenței vasculare sistemice și pulmonare poate fi cauzată de efectul direct al radicalilor de oxigen asupra vaselor respective: O_2^- produce contracția mușchilor netezi ai aortei; H_2O_2 produce contracția arterei pulmonare izolate la șobolani și la bovine. O_2^- sporește tonusul vascular bazal prin creșterea concentrației citozolice de Ca^{++} prin mecanismul inhibării transportului calciului și al activității Ca^{++} -ATPazei din reticulul sarcoplasmatic.

Leziunile renale induse de șocul hemoragic la șobolani au fost asociate cu creșterea nivelului dialdehidei malonice (MDA). ȘH modelat pe iepuri a modificat nivelul MDA și activitatea SOD în plasmă. Ciproheptadina administrată în șocul hemoragic a crescut activitatea SOD și a redus nivelul seric al MDA. S-a demonstrat faptul că carența glutatationului amplifică leziunile organelor în ȘH modelat pe șobolani. Rata supraviețuirii la șobolanii cu ȘH crește marcant în cadrul resuscitării cu SOD-PEG (*superoxidismutase polietilen glicol*). Efectele ȘH și a reinfuziei asupra frecvenței contracțiilor cardiace, a conductanței vasculare totale și celei musculare au fost studiate în condițiile tratamentului cu sau fără Alopurinol (un inhibitor al xantinoxidazei) exclusiv sau în combinație cu catalaza. S-a observat că combinația Alopurinol plus catalaza reduce semnificativ nivelul oxiradicalilor comparativ cu lotul animalelor tratate cu Alopurinolul, fără catalază. Leziunile tractului gastrointestinal din cadrul ȘH modelat pe șobolani sunt asociate cu creșterea nivelului MDA și cu scăderea nivelului de compușii sulfhidrici (-SH) și al activității SOD în țesutul tractului digestiv [16]. Studii recente demonstrează rolul deosebit în dezvoltarea sindromului inflamator sistemic a receptorilor transmembranari *Toll-like* (TLRs), care participă în recunoașterea proteinelor endogene eliberate din celulele lezate [17]. Acești receptori sunt prezenți ubicuitar în celulele imune și celulele care nu aparțin sistemului imun, expresia acestora fiind mediată de microorganisme patogene, citokine și diverși factori stresogeni. În șocul hemoragic din celulele lezate și din matricea extracelulară se eliberează diferite substanțe care pot acționa ca liganzi pentru TLRs. La aceste substanțe se referă fibrinogenul, fibronectina, proteoglicanii, heparan sulfat, speciile reactive de oxigen, elastaza și proteinele de șoc termic (HSP) [17]. Acești liganzi pentru TLRs, descoperiți recent, completează lista liganzilor endogeni care inițiază răspunsul inflamator în absența factorilor infecțioși. Ca răspuns la legarea ligandului de TLR celulelor imune, are loc activarea NF- κ B, activarea celulară și producerea citokinelor proinflamatoare.

Receptorii TLRs dețin un rol important în dezvoltarea leziunilor hepatice în șocul hemoragic și în perioada de reperfuzie [19]. Evidențe suficiente sugerează activarea celulelor Kupffer, a polimorfonuclearelor și a celulelor endoteliale, care sunt implicate în patogenia leziunilor hepatice din cadrul șocului hemoragic. Faza inițială a leziunilor hepatice se caracterizează prin activarea celulelor Kupffer, cu producerea excesivă de radicali liberi. Administrarea antioxidantilor și a substanțelor care blochează celulele Kupffer (*Gadolinium*

clorid) ameliorează funcțiile hepatice în șocul hemoragic și în perioada de reperfuzie. În faza următoare ca răspuns la ischemie are loc infiltrarea țesutului hepatic cu leucocite polimorfonucleare care, în combinație cu celulele Kupffer activate, cresc producerea de radicali liberi și de citokine proinflamatoare și pot contribui la instalarea leziunilor hepatice ireversibile (congestie sinusoidală, vacuolizarea citoplasmei hepatocitelor, apoptoză și necroză). Leziunile hepatice inițiază răspunsul imun prin intermediul activării receptorilor TLRs. Studii recente au arătat că expresiile crescute ale TLR2 și TLR4 în hepatocite dețin un rol important în dezvoltarea leziunilor hepatice induse de ischemie/reperfuzie. Studii experimentale ale șocului hemoragic au demonstrat un nivel crescut în serul sangvin al HSP72 care servește ca ligand pentru TLR2 și TLR4, stimulând producerea de citokine de către macrofage. HSP72 (proteine de șoc termic) activează NF- κ B prin interacțiunea cu TLR2 și de TLR4, care rezultă în producerea de către macrofage a *macrophage inflammatory protein 2* (MIP-2) [20]. MIP-2 mediază infiltrația leucocitară a ficatului în cadrul leziunilor de origine ischemică.

Concluzii

1. Șocul hemoragic progresiv este asociat cu un complex de mecanisme moleculare caracterizate prin activarea rapidă a genelor responsabile de sinteza mediatorilor inflamatori care ulterior provoacă leziuni celulare și contribuie la dezvoltarea insuficienței/disfuncției poliorganice.

2. Importanța majoră în dezvoltarea leziunilor celulare și a insuficienței/disfuncției poliorganice în șocul hemoragic este atribuită excesului de NO, rezultat al activării NO-sintazei inductibile. Reducerea formării NO prezintă o țintă viabilă de bază în tratamentul patogenetic complex al șocului hemoragic.

Bibliografie

- Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; vol. 36, 691-709.
- Baue AE., MOF, MODS., and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock*. 2006; vol. 26, 438-449.
- Carol A., Feghali., Timothy M. Wright. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience*. 1997; vol. 2, 12-26.
- Ayala A., Lehman, D. L., Herdon C. D., & Chaudry I. H. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *Arch Surg*. 1994; vol. 129, 1172-1178.
- Altavilla D., Saitta A., Guarini S., Galeano M., Squadrito G., Cucinotta D. Oxidative stress causes nuclear factor kappa B activation in acute hypovolemic hemorrhagic shock. *Free Radic. Biol. Med*. 2001; vol. 30(10), 1055-1066.
- Zingarelli B., Squadrito F., Altavilla D., et. al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute hypovolemic hemorrhagic shock in rats. *Am. J. Physiol*. 1999; vol. 266, H1512-5.
- Arumugam Thiruma V., Eitan Okun., Sung-Chun Tang., John Thundyil. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock*. 2009; vol. 32, nr. 1, 4-16.
- Sharma DK., Sarda AK., Bhalla SA., et. al. The effect of recent trauma on serum complement activation and serum C3 levels correlated with the injury severity score. *Indian. J. Med. Microbiol*. 2004; vol. 22, 147-52.
- Younger JG., Sasaki N., Waite MD., et. al. Detrimental effects of complement activation in hemorrhagic shock. *J Appl Physiol*. 2001; vol. 90, 441-6.
- Hierholzer Christian., Timothy R., Billiar. Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. *Langenbeck's Arch Surg*. 2001; vol. 386, 302-308.

11. Vajdovich P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemia-reperfusion injury. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008; vol. 38, 31–123.
12. Szabo C., Billiar TR. Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock. *Shock.* 1999; vol. 12, 1–9.
13. Lacza, Z.; Snipes, J.A.; Zhang, J. et al. Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS, or iNOS. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 35, 1217–28.
14. Kavdia M., Tsoukias N.M., Popel A.S. Model of nitric oxide diffusion in an arteriole: impact of hemoglobin-based blood substitutes. *Am. J. Physiol.*, 2002; 282(6), H2245–53.
15. Agani FH., Pichiule P., Chavez JC., and LaManna JC. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia. *J. Biol. Chem.* 2000; vol. 275, 35863–35867.
16. Giannoudis P.V. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury, Int. J. Care Injured.* 2003; vol.34, 397–404.
17. Arumugam TV., Magnus T., Woodruff TM., et. al. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clin. Chim. Acta.* 2006; vol. 374, 33–45.
18. Zedler S., Faist E. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation. *Curr Opin Crit Care.* 2006; vol. 12, 595–601.
19. Adib-Conquy M., Moine P., Asehnoune K., et. al. Toll-like receptor-mediated tumor necrosis factor and interleukin-10 production differ during systemic inflammation. *În. Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2003; vol. 45, 158–164.

Anatolie Vişnevschi, dr., conferențiar
Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205429

Recepționat 14.01.2010

Elemente greco-latine în terminologia medicală

E. Mincu**, L. Lupu*, A. Chiriac**

* Catedra Limbi Moderne, ** Catedra Limba Română și Terminologie Medicală
USMF „Nicolae Testemițanu”

Greco-Latin Elements in the Medical Terminology

The lexical and neological creations formed from the terminological elements illustrate the universal dimension of their creation by savants (differing from the words of the general vocabulary) and demonstrate the specialized knowledge of a supplemental reality, having specific applications in the specialized language (terminology). Terminological neologisms (created from the Greco-Latin elements) are included in the national terminology, which makes possible the easy unification, planning, and normalization of international terminology. The historical investigation of formation of terminology is a difficult work but one that enlarges the understanding and explication of scientific terms used in medicine or other fields. This knowledge makes it possible to assimilate a new term, at first unknown, through the knowledge of the elements of their Greco-Latin origins.

Key words: Greco-Latin terminological elements, etymology, meaning, application.

Греко-латинские элементы в медицинской терминологии

Лексические неологические образования, сформированные на базе терминологических элементов, соответствуют универсальной сознательной креативности ученых. По сравнению со словами из фундаментального словаря, их называют специализированными, набранными знаниями, которые были получены через познание реальности, имея особенное использование в специальной терминологии. Терминологические неологизмы, сформированные учеными на базе греко-латинских элементов, входят в национальную терминологию и автоматически становятся межнациональными. Это обеспечивает унификацию и стандартизацию терминологии. Понимание нового научного термина, на первый взгляд незнакомого, происходит через осознание смысла греко-латинских элементов.

Ключевые слова: греко-латинские терминологические элементы, этимология.

Variabilitatea inter- și interdisciplinară este o nouă forță motrice care generează flexibilitatea semantică a elementelor terminologice. Dinamicitatea și mobilitatea elementelor terminologice permit pătrunderea lor dintr-un domeniu de activitate în altul. Migrația intelectuală inter- / intradisciplinară și hibridarea conceptelor generează diminuarea gradului de specializare strictă a elementelor terminologice, ceea ce lărgiște sfera de utilizare a lor. După capacitatea și posibilitatea de a penetra diverse domenii de activitate, se disting:

a) elemente terminologice **utilizate într-un singur domeniu de activitate:** *aniozo-* < gr. *nosos*, „boală”; se utilizează în medicină, „indiferență sau necunoaștere a bolii”: *anozodiaforie, anozomelie, anozognozie;*

b) elemente terminologice **utilizate în diverse domenii de activitate:** *astero-* < gr. *aster*, „stea”; se utilizează în: astrologie – *astrognozie;* religie – *astrolatrie;* navigație – *astrocompas;* medi-

cină – *astrocit;* botanică – *asteronom;* cosmonautică – *astronaut,* hibridarea disciplinelor *astronomie + fizică = astrofizică* etc.

În acest studiu s-a realizat o analiză complexă a unora dintre cele mai reprezentative **elementele terminologice** (afixoide – echivalent lingvistic - elemente de compunere provenite din unități autosemantice, care dețin o poziție intermediară între cuvânt și afix; statut ce permite beneficierea de caracteristici nominative și structurale), **unități lexicale, preponderent de origine greco-latină care, inițial, aveau un sens lexical plin, iar in statu praesenti sunt elemente de constituire a unui cuvânt compus,** în limba română, arătând valențele semantice ale acestora în funcție de solicitările de-nominative ale domeniilor de activitate:

Elementul terminologic *cardio-/cardie, -card*

Afioxidul se combină preponderent cu teme savante și nu are o existență autonomă: *carsioptoză, cardiodinie,*

cardiostomie etc. Combinările cu lexeme autonome sunt singulare: *cardioinhibitor*, *cardiostimulator*, *cardioterapie* etc. Sunt cazuri de afixoidare secundară: formarea unui nou cuvânt prin afixoidare care include ca element formativ un alt cuvânt, deja format prin afixoidare: *cardio-* + *angiologie*; fenomenul are drept obiectiv nuanțarea și precizarea informației: *angiologie* – știință despre vase sangvine și limfatice și bolile lor; *cardioangiologie* – știință care studiază inima și aparatul circulator.

Kardia din greacă este originea comună a omonimelor - *cardie* < gr. *kardia* „inimă”, varianta prepozitivă a afixoidului investigat; *cardie* < gr. *kardia* „orificiul superior al stomacului, situat la locul de unire între esofag și stomac”. Discutabil este faptul dacă *kardia* „stomac”, derivă de la *kardia* „inimă” sau *kardia* „cerc rotund, fix; sac”; ultimul sesizabil ca sens primar al lexemului grec. Această omonimie este atestată în terminologia medicală.

Prezența lui *cardio-* în fizică cu sensul de „cerc fix” (eșantionul IV) ne permite a înainta ipoteza că lexemul *kardia* a fost utilizat inițial în aritmetică, fizică, ca apoi, prin asociere „cerc fix” → „sac rotund” → „inimă”, să devină termen anatomic.

Au fost atestați 53 (100%) de termeni care conțin afixoidul *cardi(o)-/-cardie* [Marcu Fl., MDN, 2000]: 34 (64%) formați cu prefixoidul *cardi(o)-*; 5 (9,4%) care conțin elementul median -*cardi(o)-* și 14 (26,4%) termeni formați cu sufixoidul -*cardie*. Dintre aceștia (53/100%): în 42 (79,2%) de termeni afixoidul și-a păstrat sensul primar, iar în 11 (20,8%) a suportat modificări semantice; în special, în cuvintele compuse cu ajutorul prefixoidului *cardi(o)-* (10), pentru care s-au delimitat următoarele eșantioane semantice:

- eșantionul II „pericard” – 1 cuvânt, utilizat în medicină, subdisciplina cardiologie;
- eșantionul III „cerc fix” – 1 termen, utilizat în fizică;
- eșantionul IV „sistem circulator” – 3 termeni, utilizabili în medicină, subdisciplina cardiologie.

Elementul terminologic *clin(o)-/-clinal, -clin, -clinic*

Cuvântul grecesc *kilne*, în limba română, evoluează în: a) unitate lexicală autonomă: *clină*; b) afixoid, formând cuvinte compuse prin afixoidare. În medicină se atestă cel mai înalt grad de estompare a sensului primar: *kline* „pat” → *clinic* „la patul bolnavului, asistență medicală acordată bolnavilor imobilizați la pat” → *clinică* „instituție medicală unde un anumit medic acordă asistență sau tratament bolnavilor; spital pentru cercetări științifice sau pentru învățământul practic al studenților” → *clinica* (bolii) „descriere a etapelor de evoluție a unei maladii”. Aceasta demonstrează, o dată în plus, pragmatismul uman.

Au fost atestați 25 (100%) de termeni care conțin afixoidul *clin(o)- / -clinal, -clin, -clinic* [Marcu Fl., MDN, 2000]: 12 (48%) formați cu prefixoidul *clin(o)-* și 13 (52%) termeni formați cu variantele sufixoidale -*clinal, -clin, -clinic*. Dintre aceștia (25/100%): în 10 (40%) termeni afixoidul și-a păstrat sensul primar, iar în 15 (40%) a suportat modificări semantice.

S-au delimitat următoarele eșantioane semantice pentru sensul „înclinație” – 10 cuvinte, în care afixoidul conservă acest sens, sunt utilizate în geografie, geologie, fizică:

- eșantionul I „deviere” – 2 cuvinte, utilizabile în medicină;

- eșantionul II „deformație” – 1 cuvânt utilizat în medicină;
- eșantionul III „involuție” – 1 termen folosit în biologie;
- eșantionul IV „direcție de creștere, evoluție” – 3 termeni, utilizabili în botanică, medicină.
- S-au delimitat următoarele eșantioane semantice pentru sensul „pat” – 4 cuvinte, în care afixoidul conservă acest sens, utilizate în medicină și în uzul general:
- eșantionul I „clinică” – 1 termen utilizat în medicină;
- eșantionul II „pat nupțial” – 3 termeni folosiți în botanică.

Elementul terminologic *aeri-/aero-*

Cuvântul autonom *aer* din limba comună pătrunde în limbajul specializat; anume această situație, dar și capacitatea de a penetra diverse terminologii (variabilitatea pe domenii) sunt condiții care permit modificări de statut și transformarea acestuia în prefixoid, variantele *aeri-* și *aero-*.

Delimitarea cuvintelor formate cu ajutorul prefixoidului *aeri-/aero-* se realizează după trei scheme:

- *aeri-/aero-* + baze savante neautonome: *aerofon, aerobie, aerocel, aeroduc, aerifer, aerofor, aerofită, aericol* etc.;
- *aeri-/aero-* + baze savante autonome: *aerobacterie, aerofobie, aerocolie* etc.;
- *aeri-/aero-* + baze colocviale autonome: *aeromedicină, aerosanie, aerterestru* etc.

Variabilitatea, conform domeniilor de activitate, disponibilizează stabilirea unor relații conceptuale. Sunt prezente relațiile ierarhice de logică, partitive (*aeri-/aero-*, „aer”, „gaz”, „oxigen”), dar și cele nonierarhice pragmatice (domeniul medicinei).

Prefixoidul *aeri-/aero-* preia două sensuri (din patru existente) ale lexemului autonom latin *aer*: „aer, atmosferă”, „climă”, formând un șir de ramificații semantice, demonstrând o dată în plus vitalitatea stocului afixoidal în mecanismul de formare a terminologiilor.

Au fost atestați 138 (100%) de termeni care conțin prefixoidul *aeri-/aero-* [Marcu Fl., MDN, 2000]. Dintre aceștia (138/100%): în 35 (25,4%) de termeni afixoidul și-a păstrat sensul primar, iar în 103 (74,6%) termeni a suportat modificări semantice. Din totalul de 138 de cuvinte alcătuite cu prefixoidul *aeri-/aero-*, s-au delimitat următoarele eșantioane semantice formate prin conjuncție/disjuncție de sens:

1. eșantionul I „aer, aer liber, aer rarefiat, curenți de aer etc.” – 48 de cuvinte (34,7%), utilizabile mai în toate sferele de activitate;
2. eșantionul II „pernă de aer, avion, aviatic, zbor aerian, poștă aeriană, vehicule terestre” – 37 de cuvinte (26,8%), utilizabile în industria de transport;
3. eșantionul III „gaze, oxigen” – 23 de termeni (16,6%), utilizabili în medicină, microbiologie;
4. eșantionul IV „atmosferă, atmosferic” – 21 de termeni (15,2%), utilizabili în medicină, botanică, fizică;
5. eșantionul V „spațiu larg” – 4 (2,9%) termeni utilizați în geografie, medicină;
6. eșantionul VI „meteorit” – 1 (0,72%) termen folosit în astrologie, astronomie;
7. eșantionul VII „climă” – 1 (0,72%) termen utilizat în meteorologie;

8. eşanţionul VII „gropiţă” – 1 (0,72%) termen utilizat în geografie;

9. eşanţionul IX „respiraţie” – 2 (1,44%) termeni utilizaţi în biomedicină.

Elementul terminologic *angio-*

Angio- este un afixoid consacrat vocabularului savant. Variantele omonimice sunt specializate în anumite domenii de activitate: *angio*⁻¹ este utilizabil în medicină; iar *angio*⁻² în domeniul botanicii.

La baza ambelor variante omonimice este un singur etimon: grecescul *aggeion*, diminutivul lui *aggos*. Între acestea se stabilesc relaţii conceptuale pragmatice nonierarhice: *aggos* → *aggein* „albie a râului” → *angeia* „adăpost, butoi, rezervor” → *angeion* „vas anatomic”.

Afixoidul este prezent în cuvinte, în special, cu statut de prefixoid *angio-*; sufixoidul *-ange* este atestat numai în 2 termeni şi intră în corelaţie directă cu varianta *angio*⁻².

Au fost atestaţi 73 (100%) de termeni care conţin afixoidul *angio-* [Marcu Fl., MDN, 2000]: 70 (95,8%) de termeni formaţi cu prefixoidul *angio-* şi 3 (4,2%) termeni formaţi cu sufixoidul *-ange*. S-au atestat variante omonimice (73/100%): *angio*⁻¹, „vas anatomic” – 70 (95,8%) de termeni; domeniul de utilizare – medicină; *angio*⁻², „capsulă, înveliș” – 3 (4,2%) termeni; domeniul de utilizare – botanică.

Pentru prima variantă *angio*⁻¹: în 52 (74,2%) de termeni afixoidul şi-a păstrat sensul primar, iar în 18 (25,8%) termeni a suportat modificări semantice.

Eşanţioanele semantice sunt următoarele:

- a) eşanţionul I „vas anatomic” – 52 de cuvinte (74,2%), utilizabile în medicină, anatomie, ştiinţe paraclinice;
- b) eşanţionul II cuprinde termeni în care afixoidul a fost supus conjuncţiilor / disjuncţiilor semantice – 18 (25,8%) termeni:
 - subeşanţionul I „receptacul, formaţiune anatomică care ia sau conţine ceva” – 4 termeni (5,7%), utilizabili în medicină, clinică;
 - subeşanţionul II „canal” – 4 (5,7%) termeni utilizaţi în medicină, clinică;
 - subeşanţionul III „de tip arterial” – 2 (2,8%) termeni utilizaţi în medicină, clinică;
 - subeşanţionul IV „de tip vascular, sistem vascular” – 7 (10%) termeni utilizaţi în medicină, clinică;
 - subeşanţionul V „culoare roşie, de culoarea sângelui” – 1 (1,4%) termen utilizat în medicină, clinică.

Elementul terminologic *metr(o)-/-metru*

Sunt atestate cazuri singulare de pătrundere a afixoidului în limbajul general, prezenţa acestuia fiind concentrată în limbajele specializate. Afixoidul *metr(o)-/-metru* manifestă un grad înalt de variabilitate pe domenii de activitate, fapt dictat de solicitările disciplinelor şi ale subdisciplinelor de a denumi un instrument sau un aparat de investigare utilizabil în cadrul lor.

Considerăm sensul primar al afixoidului ca fiind „măsură de vers”; anume cu acest sens este atestat pentru prima dată cuvântul grec *metron* în sec. IV; sens care ulterior se extinde în „unitate de măsură”, în general, sec. XIII-XIV.

Afixoidul *metr(o)-/-metru* se combină cu alte afixoide care, de regulă, în poziţie prepozitivă, concretizează sensul de măsurare al acestuia. Termenii care conţin elementul savant

nominalizat anterior sunt formaţi prin autocombinarea afixoidelor din inventarul internaţional. Variabilitatea semantică a sufixoidului *-metru* constituie un contraargument adus opiniilor despre polisemantismul relativ al sufixoidelor, în general.

Au fost atestaţi 147 (100%) de termeni care conţin afixoidul *metr(o)-/-metru* [6]: 8 (5,4%) termeni formaţi cu prefixoidul *metr(o)-* şi 139 (94,6%) de termeni formaţi cu sufixoidul *-metru*. Dintre aceştia (147/100%): în 3 (2%) termeni afixoidul şi-a păstrat sensul primar, iar în 144 (98%) de termeni a suportat modificări semantice. Din totalul de 139 de cuvinte alcătuite cu sufixoidul *-metru*, 138 (100%) de termeni formează 4 eşanţioane semantice constituite prin conjuncţie/disjuncţie de sens:

1. eşanţionul I „măsură de...”, „instrument cu care se măsoară” – 89 de cuvinte (64,5%), utilizabile mai în toate sferile de activitate;
2. eşanţionul II „determinare de..., stabilire, fixare cu precizie” – 43 de cuvinte (31%), utilizabile în botanică, fizică, geografie, medicină, industria alimentară, astrologie;
3. eşanţionul III „apreciere, evaluare de, studiere” – 4 termeni (2,8%), utilizabili în medicină, economie;
4. eşanţionul IV „detectare, semnalizare” – 2 termeni (1,4%), utilizabili în chimie, fizică.

Concluzii

Un veritabil specialist în domeniu trebuie să posede limbajul specializat al domeniului în care profesează., căci limbajul e „măsurariul civilizaţiunii” (Eminescu).

În condiţii de globalizare, standardizare a terminologiei, elementele savante greco-latine, „cultismele” devin indispensabile formării terminologiei internaţionale.

Prezenta lucrare este o iniţiere în cunoaşterea şi în uzul elementelor terminologice care formează nucleul terminologiei internaţionale. Aşadar, cultivarea limbajului terminologic prin cunoaşterea, înţelegerea elementelor terminologice, parte componentă a termenilor compuşii; promovarea corectitudinii în utilizarea elementelor terminologice; necesitatea de a elucida variantele de sens (omonimice) pe care le formează acestea în funcţie de domeniu vor facilita dezvoltarea competenţelor lingvistico-terminologice în grupele de medicişti, pregătindu-i pentru profesarea medicinii.

Bibliografie

1. Dauzat Al. Dictionnaire étymologique de la langue française. Paris: Librairie Larousse, 1938, 824 p.
2. Дворецкий И. Латинско-русский словарь. Москва: Издательство Русский язык, 1976, 1096 с.
3. Hasdeu B. Dicţionarul limbii istorice şi poporane a românilor, vol. I, Bucureşti, 1886, 1115 p.
4. Larousse du XX siècle en six volumes. Paris: Librairie Larousse, 1968, 7800 p.
5. Larousse, Pierre. Grand dictionnaire universel. Paris, 1865, T. 1 - A. – 11115 p.; T. 3 - C. – 1164 p.; T. 10 - L, M. – 1494 p.
6. Marcu, F. Marele Dicţionar de Neologisme. Bucureşti: Editura Saeculum I. O., 2000, 960 p.

Eugenia Mincu, dr., conferenţiar

Şef catedră Limba Română şi Terminologie Medicală

USMF „Nicolae Testemiţanu”

Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 194

Recepţionat 4.01.2010



Boris Parii

Repere biografice

S-a născut în satul Sarbaca, raionul Râșcani la 25 aprilie 1944.

1961 – a absolvit cu medalie de aur școala medie din satul Varatic, raionu Râșcani.

1961-1967 – Institutul de Medicină din Chișinău, facultatea Medicină Generală.

1967-1979 – asistent la catedra Farmacologie a Institutul de Medicină din Chișinău,

1967-1971 – doctorantura cu frecvență redusă la catedra Farmacologie a Institutului de Medicină.

1972 – a susținut teza de doctor în medicină: *Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адренометиков и их комбинаций.*

1979 – lector superior la catedra Terapie a Institutului Agricol „M. V. Frunze” din Chișinău.

1986 – conferențiar la catedra Terapie a Institutului Agricol „M. V. Frunze” din Chișinău

06.06 - 15.08.1986 – participant la lichidarea consecințelor avariei la SAE din Cernobâl.

1991 – este transferat de la Institutului Agricol „M. V. Frunze” din Chișinău.

01.04. 1991- 20.10.1992 – director al Centrului Farmaceutic Științific și de Producție.

20.10.1992-06.01.1993 – șef al Direcției principale a MS RM, pentru aplicarea în practică a medicamentelor.

1993 – a susținut teza de doctor habilitat în medicină: Majorarea eficacității medicamentelor și prognozarea efectelor lor secundare.

06.01.1993-24.06.1996 – director al Centrului Farmaceutic Științific și de Producție.

24.06.1996 – 22.12.2005 – director al Institutului Național de Farmacie.

02.01.2006-01.02.2007 – șef secție Evaluare Farmacologică cu grupul GLP al Agenției Medicamentului.

01.02.2007- 22.11.2009 – șef al Laboratorului Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor a Centrului Științific în domeniul Medicamentului a USMF “Nicolae Testemițanu”.

Boris Parii, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, a fost o personalitate marcantă, care și-a croit o lume cu propriile sale forțe, cu pricepere și cu cutezanță. Vocația de savant și de inventator, alături de cea de conducător au fost simbolurile existenței și ale menirii sale.

Autor a peste 180 publicații, inclusiv 3 monografii, 4 îndrumări, 12 invenții, 4 inovații și a unui manual în domeniul farmacologiei teoretice și aplicative. Laureat al Premiului Național în domeniul Științei și Tehnicii din 2004.

A activat cu succes mulți ani în cadrul catedrei Farmacologie a USMF „Nicolae Testemițanu” și al catedrei Terapie a Universității Agricole, instruind și educând mai multe generații de studenți. Capodopera sa totuși rămâne și va fi Institutul Național de Farmacie, reorganizat din Centrul Științific Farmaceutic și de Producție (fondat în 1991), unde a încheiat un minunat colectiv. Boris Parii a devenit inima, sufletul și speranța colectivului pe care l-a condus. Era mereu atent față de oameni, îi susținea la nevoie, își spunea opiniile cu mult tact, avea un simț acut al responsabilității, măsurându-și mereu fapta și vorba.

Profesorul Boris Parii și-a fructificat cugetul, forțele, talentul întru prosperarea Institutului Național de Farmacie care, în temei, constituie principalul bilanț al muncii sale. A contribuit la poziționarea Institutului Național de Farmacie la nivel internațional, inclusiv participarea la lucrările Comisiei Internaționale a Țărilor CSI în domeniul medicamentului.

A știut să contribuie la implementarea realizărilor de ultima oră, obținute în alte țări, în domeniul medicinei și al farmaceuticii autohtone.

Ultimii ani de viață științifică profesorul Parii i-a dedicat unui preparat medicamentos original *Neamon-Hepa*, elaborat în cadrul Laboratorului Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor a Centrului Științific în Domeniul Medicamentului.

Om creator, om făuritor, om cu o cumsecădenie, bunătate, amabilitate și cu un optimism deosebit, Boris Parii și-a realizat destinul, pregătindu-se astfel mântuirea divină și limpezind cărările celor ce-l vor urma.

Fie ca cel mai mare respect și cele mai frumoase amintiri să dăinuie prin negura anilor peste cel care a fost Boris Parii.

Vladimir Valica, dr. h., profesor
Șef catedră Chimie Farmaceutică și Toxicologică
USMF „Nicolae Testemițanu”

J U B I L E E



Dr Vladimir Popa, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, catedra otorinolaringologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a împlinit 75 de ani de la naștere.

S-a născut la 5 februarie, anul 1935, în satul Vasilcău, județul Soroca, România, într-o familie de țărani. Tata – Ananie, mama – Pelaghia, români.

După absolvirea a 7 clase în satul natal a fost înmatriculat la Școala de felceri și de moașe din orașul Soroca. Începând cu luna iulie anul 1952 a activat în calitate de șef al Punctului medical de felceri și de moașe din satul Dubna, apoi Napadova și Nimereuca, raionul Vertiugeni.

În octombrie 1954 a fost înrolat în Armata Sovietică, unde s-a aflat până în 1958. În septembrie 1958, după susținerea examenelor de admitere, a devenit student la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. Pentru întreținerea sa, în timpul studiilor la facultate a fost nevoit în toți acești ani să activeze ca felcer în Clinica Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican. A absolvit facultatea de Medicină Generală cu mențiune în 1964, apoi la recomandarea Ministerului Sănătății a activat în calitate de ORL-ist la Bălți. În acest oraș a muncit din 1964 până în 1973 în calitate de ORL-ist, șef al secției ORL, medic-șef adjunct al Spitalului din Bălți și medic șef al acestui spital. În decembrie 1973 prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova a fost transferat în funcția de medic-șef al spitalului Direcției a 4-a a Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Concomitent cu activitatea profesională, a activat și în domeniul științei. Studiile de

doctorat și le-a făcut la Institutul de Stat de Perfecționare a Medicilor din Kiev. Teza de doctor în medicină a susținut-o în 1974 la Kiev. Pentru a-și continua studiile și a-și finaliza teza de doctor habilitat în medicină, în 1984 a fost transferat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău în funcție de conferențiar universitar. Teza de doctor habilitat a fost susținută în 1986 în Sankt-Petersburg, Rusia. În anul 1990, prin ordinul Ministrului Sănătății al Republicii Moldova a fost numit medic-șef al Spitalului fostei Direcții a 4-a. Din motive lesne de înțeles, Guvernul Republicii Moldova (prim-ministrul A. Sangheli și ministrul de stat Gh. Gusac) au restabilit Direcția a 4-a și au afiliat-o în componența Guvernului. A fost nevoit să se elibereze din funcție și și-a continuat activitatea de profesor universitar la catedra ORL a USMF „Nicolae Testemițanu”, unde activează și până astăzi. Din 1990 și până în 1994, concomitent cu funcția de medic-șef al spitalului nominalizat, a deținut și funcția de șef catedră ORL a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Până în prezent a publicat peste 300 de lucrări științifice, dintre care 7 monografii, 3 invenții. A pregătit 2 doctori în medicină și mai pregătește alți 2, care cercetează aspecte importante ale medicinei contemporane. A fost membru de partid comunist al ex-URSS. Din primele clipe ale formării organizației, întru susținerea măsurilor pentru eliberarea națională, a luat parte la toate întrunirile și activitățile frontului popular, a fost și este pentru idealurile comune ale noastre.

La toate etapele de viață și de activitate domnul profesor V. Popa s-a axat pe poporul acestui pământ – așa l-a învățat Dumnezeu, viața și tata. Domnul Vladimir Popa a pregătit generații de medici care păstrează în suflet o profundă recunoștință.

La frumoasa vîrstă de 75 de ani, stimate domnule Vladimir Popa, Vă dorim mulți ani și sănătate, fericire, prosperitate, voie bună, activitate creativă și realizări remarcabile în munca Dumneavoastră necesară societății într-o binele și întru prosperarea poporului nostru.

Sergiu Vetrician, dr., conferențiar
Catedra Otorinolaringologie
USMF „Nicolae Testemițanu”



Talent, muncă și creație pe fundal de înțelepciune – toate acestea îl caracterizează integral pe Ion Munteanu, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, savant cu renume, personalitate proeminentă din cadrul elitei noastre academice.

Domnul profesor Ion Munteanu este o veritabilă mândrie pentru universitatea și pentru societatea medicală din Republica Moldova. D-lui reprezintă un diamant al patrimoniului nostru intelectual, un etalon al omeniei și al profesionalismului pentru tânăra generație de medici.

Doar numai prin depunerea unor titanice eforturi și prin acele indiscutabile calități personale, poate fi explicat acel gigant salt spre lumină, pe care l-a făcut feciorul unor țărani, care obține gradul de doctor în medicină (1974), de doctor habilitat în medicină (1993), titlu de profesor universitar în stomatologie (1994).

Profesorul Ion Munteanu, prin munca sa de toate zilele, și-a creat singur un noroc de invidiat, întruchipat în numeroasele sale succese în domeniile științei, muncii didactice și celei practice. Succesele de care se bucură domnul profesor se bazează pe o pregătire profesională temeinică – Institutul de Stat de Medicină „Nicolai Pirogov” din Odesa, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, perfecționarea continuă (Moscova, Sankt-Petersburg, Kiev, București, Cluj-Napoca, Iași etc.).

Născut la 6 ianuarie 1940 în comuna Seliște, județul Orhei, după absolvirea Institutului de Stat de Medicină „Nicolai Pirogov” din Odesa (1963) își începe activitatea didactică în calitate de profesor la Colegiul Medical din orașul Tiraspol, acumulând aici o practică bogată de pedagog și de medic practician, dar sperând la mai mult.

În 1964 devine doctorand la Institutul de Stat de Medicină, Chișinău, în cadrul catedrei Chirurgie Oromaxilofacială, unde ulterior activează ca asistent, conferențiar, profesor universitar. În 1974 și-a susținut teza de doctor în medicină cu genericul *Ciclofosfanul în terapia complexă a tumorilor maligne cu localizare maxilofacială*. Din 1975, dl Ion Munteanu își continuă cercetările științifice sub îndrumarea dlui academician Diomid Gherman (șef catedră Neurologie) și a profesorului universitar Arsenii Guțan, dr. h.,

(șef catedră Chirurgie Oromaxilofacială), cercetând o altă problemă importantă – neurostomatologia; și anume tratamentul pacienților cu sindromul dureros în regiunea facială. Cercetările profunde ale acestei probleme s-au încununat cu succes, servind drept bază pentru teza de doctor habilitat în medicină *Terapia tisulară a nevralgiei nervului trigemen prin grefa nervului cadaveric conservat*. Rezultatele acestor cercetări, unice în această direcție, au fost apreciate înalt de specialiștii în domeniu din republica noastră și din întreg spațiul ex-sovietic, ca o problemă prioritară în domeniul stomatologiei și a neurologiei. Comunicările făcute de autor în această problemă, la diverse foruri științifice din Republica Moldova, Moscova, Sankt-Petersburg, România, Olanda, Ungaria ș. a., au trezit vii discuții. Dumnealui a fost și este mesagerul stomatologiei basarabeane în Europa. La multe foruri naționale și internaționale unde a făcut comunicări s-a prezentat întotdeauna cu demnitate, destoinicie și cu o adevărată mândrie pentru medicina stomatologică autohtonă. Sub conducerea dlui Ion Munteanu s-au susținut două teze de doctor în medicină.

Rezultatele științifice ale domnului profesor Ion Munteanu sunt reflectate în monografii, compendii, lucrări publicate, brevete de invenții, brevete de inovații etc. Sub conducerea Dumnealui s-a format în Republica Moldova Școala de terapie tisulară a nevralgiei trigeminale, recunoscută, citată departe de hotarele țării.

Profesorul Ion Munteanu s-a consacrat și lucrului didactic. Perfecționând procesul pedagogic, împreună cu colegii catedrei, a elaborat multiple indicații metodice, programe de studii, teste pentru verificarea cunoștințelor studenților. A publicat peste 140 de lucrări, inclusiv 2 monografii și 2 compendii. Este autor a 3 invenții și a 50 de inovații, deține titlul onorific de Inventator URSS (1990).

În anii 1997-2002 a activat în cadrul catedrei Chirurgie Oromaxilofacială în calitate de profesor universitar, șef catedră Chirurgie Oromaxilofacială, șef secție Chirurgie Stomatologică, director al Clinicii Stomatologie în Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Desigur este foarte greu de redat în mod succint întreaga și bogata activitate multilaterală a dlui profesor Ion Munteanu în calitate de chirurg oromaxilofacial. În decursul a multor ani de activitate, depășind obstacole și greutăți mari, s-a manifestat ca o personalitate cu calități omenești alese, cinstit și modest, permanent vine în ajutorul tinerilor specialiști, transmițând altor generații ștafeta. Se bucură de o autoritate bine meritată printre colegi, rezidenți, studenți și printre bolnavi.

Rudele, prietenii, consătenii din comuna Seliște, raionul Orhei, cu ocazia jubileului frumos, îi dăruiesc un cuvânt de prețuire înaltă și de omagiere.

La mulți ani, domnule profesor!

Diomid German, dr. h., profesor, academician, Om Emerit
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

GHID PENTRU AUTORI

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

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

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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