

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 Ahtemiuciu, dr. h., profesor (Cernauți, Ucraina)
Eugen Bendelic, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Valeriu Burlacu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Victor Cernat, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Olga Cernețchi, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gheorghe Ciobanu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Mihai Ciocanu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Valeriu Chicu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Eugen Diug, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Vlada-Tatiana Dumbrava, dr. h., profesor, (Chișinău, RM)
Constantin 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)
Ion Ilciuc, 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 Ștefanet, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Eugen Târcoveanu, dr., profesor (Iași, România)
Gheorghe Țibirnă, dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
Vladimir Valica, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Ieremia Zota, dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
Valeriu N. Zaporozjan, dr. h., profesor, academician, AȘU (Odesa, Ucraina)

Editorial Staff

- Valentina Bureatinscaia** Redactor coordonator. Tel.: 222715
Ludmila Covalschi Redactor literar
Steve Worful English consultant, Louisville, KY, USA
Joshua Boissevain English copy editor, Boulder, CO, USA



The Journal *Medical Courier*

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

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.

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
Index for postal subscription - 32130



ISSN 1875-0666

Continuation of the Journal
Ocotirea Sanatatii (ISSN 0130-1535).
Issued bimonthly since 1958

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

MATERIALELE CONFERINȚEI SPITALULUI CLINIC AL MINISTERULUI SĂNĂȚĂII

Vladimir Hotineanu	5
Mesaj de salut	
Vasile Parasca	5
Cuvânt înainte	
Program de activitate a conferinței	6
V. Parasca	8
Spitalul Clinic al Ministerului Sănătăți la 40 de ani	
A. Manolache, S. Cobileanschi, M. Negrean	9
Conceptual Framework of the Modernization of the Educational Process in Post-Secondary Medical Education Repere conceptuale de modernizare a procesului educațional în învățământul medical postsecundar	
A. Negară, T. Grejdianu, N. Blaja-Lisnic, L. Margine, A. Lavric	11
Principal Players in the Maintenance of Welfare and Health of Senior Citizens Actorii principali în menținerea bunăstării și sănătății generației în vârstă	
B. M. Neamțu	14
Suppressive Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children Efectele supresive ale corticosteroizilor inhalatori asupra creșterii la copii	
C. S. Berghea Neamțu, V. Istrate	16
New Approaches in the Treatment of Inguinal Hernias Actualități în tratamentul herniilor inghinale	
D. Tintiu, A. Negară, T. Grejdian, N. Blaja-Lisnic, A. Lavric, L. Margine	20
Elderly People – Concern of Public Health Populația vârstnică - problemă de sănătate publică	
I. Butorov, Gh. Necula, M. Tiberneac, S. Butorov, N. Korneiciuk, V. Remish	23
Chronic Pulmonary Heart: Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment Хроническое легочное сердце: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение	
L. Rotaru, L. Groppa, E. Deseatnicova, L. Cheaburu, S. Abachi	29
Gout in Women Guta la femei	
M. Neamțu, I. Barb, L. Dobrota	30
Algorithm for Diagnosis and Treatment of Mushroom Poisoning Algoritm de diagnostic și tratament în intoxicațiile cu ciuperci	
M. Neamțu, L. Dobrotă, N. Bodrug	35
Respiratory Disorders in Obese Children Tulburări respiratorii la copilul obez	
M. Rotaru, S. Jubirca, N. Arapu, V. Scarlat	39
Contemporary Views on the Issue of Premature Rupture of the Amniotic Sac Viziuni contemporane asupra problemei ruperii premature a pungii amniotice	
M. Rotaru, V. Scarlat	43
Influence of Pyelonephritis on the Internal Ecological Status and Amino Acid Metabolism of a Mother's Body Influența pielonefritei asupra stării endoecologice a organismului matern și metabolismului aminoacidic	
O. Burduniuc	48
The Problem of <i>E. Coli</i> Resistance Involved in Urinary Pathology Problema rezistenței <i>E. Coli</i> , implicată în patologia urinară	
O. Ciobanu, E. Tcaciuc, S. Matcovschi, V. Toma, I. Matcovschi, E. Toma	51
Treatment of Respiratory Hemodynamic Disorders in Patients with Liver Cirrhosis Tratamentul modificărilor hemodinamicii ale sistemului respirator la pacienții cu ciroză hepatică	
O. E. Picu, V. Bodrug	54
Role of Salivary Parameters in Etiopathogenesis of Dental Caries Rolul parametrilor salivari in etiopatogenia cariei dentare	
S. Cazacu, A. Săftoiu, T. Ciurea, D-I. Gheonea	59
Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Esophageal and Gastric Tumors Ecoendoscopia în diagnosticul tumorilor esofagiene și gastrice	
Th. Vasilakos, D. I. Gheonea, T. Ciurea, A. Săftoiu	69
The Role of Elastographic Techniques in the Noninvasive Evaluation of Diffuse Chronic Liver Diseases Rolul tehnicilor elastografice în evaluarea noninvazivă a bolilor hepatice cronice difuze	
V. Istrate	73
Role of Endoscopy in Neoplastic Lesions of the Papilla of Vater Rolul endoscopiei în leziunile neoplazice vateriene	

V. Istrate, A. Scurtu, N. Bodrug, A. Scorpan, R. Hotineanu, D. Manea	78
Gastro-Esophageal Reflux Disease: Atypical Clinical Manifestations and Influence on Patient's Lifestyle Boala de reflux gastro-esofagian: manifestările clinice atipice și impactul ei asupra calității vieții pacienților	
N. Bacinschi, V. Ghicavii, I. Butorov, I. Pogonea	81
Efficacy of Entomological Preparations in the Complex Treatment of Hepatitis of Different Etiology Eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor de diferită etiologie	
N. Blaja-Lisnic, A. Negară, V. Parasca, N. Bodrug, F. Grejdianu, F. Lupașcu-Volentir, G. Șoric, O. Maniuc	84
Demographic Peculiarities of the Geriatric Population in Moldova and Correlation with Major Geriatric Syndromes Particularitățile demografice ale populației vârstnice din Moldova și corelația cu problemele mari geriatrice	
C. Boitor, A. Frățilă, M. Sabău, N. Vasile, L. Stanciu, V. Bodrug	88
Personalized Methods of Evaluating and Monitoring Risk Factors Involved in the Development of Dental Caries Metode personalizate de evaluare și control a unor factori de risc, implicații în producerea cariei dentare	
C. Ceban	92
Influence of Ozone and Bio-R on Lipid Peroxidation Indices in Patients with Corneal Ulcer Influența ozonului și a Bio-R asupra indicilor peroxidării lipidice la bolnavii cu ulcer cornean	
L. David, V. Ghicavii, I. Butorov, A. Stolear, V. Butorov, Gh. Necula	98
Clinical and Pharmacological Aspects of Heptral in the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis Aspecte clinico-farmacologice ale heptralului în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice	
F. Lupașcu-Volentir, L. Groppa	104
Peculiarities in Clinical Manifestations of Symptoms of Mixed Connective Tissue Disease Particularități de manifestare a unor semne clinice în boala mixtă a țesutului conjunctiv	
Ch. A. Mahmoud, Gh. Necula, I. Butorov, S. Butorov	108
Effectiveness of Long-Term Therapy with ACEI Lisinopril in Patients with Chronic Pulmonary Heart Eficiența terapiei de lungă durată cu lisinopril în tratamentul pacienților cu cord pulmonar cronic	
A. Moscovciuc, I. Simionică, V. Scaletchi, N. Munteanu, T. Colun, C. Martiniuc	111
Evaluation of Inflammatory Lesions in Bronchial Mucosa in Moderate Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Evaluarea leziunilor inflamatorii ale mucoasei bronșice în bronhopneumopatia cronică obstructivă de gravitate moderată în exacerbare	
Gh. Necula, V. Remiș	113
Effectiveness and Safety of Long-Term Treatment with Bronchodilators and Fenspirid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Eficiența și inofensivitatea tratamentului de lungă durată cu bronhodilatatoare și fenspirid al bolnavilor de bronhopneumopatie cronică obstructivă	
M. Nicu, O. Cobeț, L. Murzac	117
Efficacy of Diabetic Neuropathy Treatment by Applying Transient Magnetic Field Eficacitatea tratamentului neuropatiei diabetice prin aplicarea câmpului magnetic fugitiv	
L. Podgurschi, V. Ghicavii, D. Barba, L. Baxan	119
Influence of Grape Seed Oil on the Oxidative Stress Indices in Patients with Duodenal Ulcer Influența uleiului din semințe de struguri asupra unor indici ai stresului oxidativ la pacienții cu ulcer duodenal	
G. Șoric, L. Groppa, A. Negară, N. Blaja-Lisnic, F. Lupașcu-Volentir	122
Peculiarities of the Onset of Ocular Manifestations of Ankylosing Spondylitis Particularitățile de debut ale spondilitei anchilozante cu manifestări oculare	
E. Tofan, V. Gonciar I. Butorov, Gh. Necula, A. Butorov, P. Virtosu	125
Clinical Effectiveness of Losartan, Lisinopril and their Combination for Chronic Heart Failure Eficiența clinică a losartanului, a lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice	
L. Vlasov, S. Matcovschi, E. Tcaciuc, M. Gaidău	130
Early Detection of Changes in Renal Hemodynamics in Patients with Cirrhosis Depistarea precoce a modificărilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroze hepatice	
L. Vlasov, S. Matcovschi, E. Tcaciuc, B. Sasu	133
Evaluation of Pathogenetic Factors that Contribute to Renal Complications in Patients with Cirrhosis Evaluarea unor factori patogenetici, ce contribuie la instalarea complicațiilor renale la pacienții cu ciroze hepatice	
N. Bodrug, A. Nagara, A. Zlatovcena, N. Antonova, V. Istrate, V. Bașcanschi, M. Ciobanu	136
Anti-Inflammatory and Anti-Helicobacter Pylori Efficacy of Ozonotherapy in the Treatment of Ulcerous Disease Eficacitatea antiinflamatorie și anti- <i>Helicobacter pylori</i> a ozonoterapiei în tratamentul bolii ulceroase	
N. Bodrug, B. M. Neamțu, V. Parasca, D. Barba, L. Barg, M. Ciobanu	139
Portal Blood Flow Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Ozone Therapy Modificările fluxului sanguin portal la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu ozonoterapie	
N. Bodrug, C. S. Berghea Neamțu, B. M. Neamțu, M. Țiberneac, V. Parasca, M. Ciobanu, D. Babră	142
Influence of Ozonotherapy on Humoral and Cellular Immunity in Patients with Duodenal Ulcer Influența ozonoterapiei asupra statutului imun umoral și celular la pacienții cu ulcer duodenal	
N. Bodrug, M. Neamțu, M. Țiberneac, I. Coșciug, L. Baraniuc, M. Ciobanu	145
Influence of Ozonotherapy on Exocrine Pancreatic Function in Chronic Pancreatitis Influența ozonoterapiei asupra funcției exocrine a pancreasului în pancreatita cronică	

O. E. Picu, V. Bodrug	146
Determination of Salivary Calcium – its Role in Caries Etiopathogenesis Determinarea calciului salivar – rolul său în etiopatogenia bolii carioase	
S. Agachi, L. Groppa, L. Rotaru, E. Deseatnicova, R. Cazacu	150
Peculiarities of Chronic Nephropathy in Patients with Systemic Scleroderma Particularitățile nefropatiei cronice la pacienții cu sclerodermie sistemică	
S. Butorov, V. Gonciar, A. Butorov, C. Scutari, L. Anghel, T. Topală	152
New Possibilities in the Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Posibilități noi în tratamentul exacerbărilor bronhopneumoniei cronice obstructive	
S. Nichita, I. Butorov, V. Calancea	156
Gastropathies in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Gastropatiile la pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă	
T. Ciurea, D. I. Gheonea, A. Săftoiu, S. Cazacu	161
Endoscopic and Cytological Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Cancer Factori de prognostic ecoendoscopici și citologici la pacienții cu cancer de pancreas	
T. Dumitraș, S. Matcovschi, N. Draguța, N. Florea, V. Catruc, E. Ignatiuc	167
Relevance of <i>in Vitro</i> Penicillin Resistance in Pneumococcal Pneumonia Relevanța penicilinorezistenței <i>in vitro</i> în cadrul pneumoniilor pneumococice	
V. Bolotnicova, A. Brumar, C. Iavorschii, O. Emilianov, V. Degtiarev, E. Cunițchii, I. Miciurina, M. Cetulean, S. Alexandru, V. Cebotaru, N. Chipric	168
Characteristics and Epidemiologic Model of Patients with Chronic Forms of Pulmonary Tuberculosis in the Municipality of Chișinău Характеристика и эпидемиологическая модель формирования контингентов больных хроническими формами туберкулеза легких в Кишиневе	
V. Butorov, S. Butorov, L. Anghel, I. Coșciug	171
Bio-R – Efficient Opportunities of Treatment of Duodenal Ulcer Bio-R – oportunitate eficientă de tratament al ulcerului duodenal	
V. Butorov	175
Effectiveness of the Drug Medicas in the Complex Treatment of Patients with Liver Cirrhosis Eficacitatea remediei Medicas în tratamentul complex al pacienților cu ciroză hepatică	
S. Ghinda, V. Rudic, V. Ouatu, A. Moraru, L. Gribineț, A. Luchian, N. Rotaru	178
Immune Rehabilitation Efficacy of Bio-R in Patients with Chronic Hepatitis B Acțiunea preparatului Bio-R în eficacitatea imunoreabilitării pacienților cu hepatită cronică virală B	
V. Evtodienco, A. Buzatu	181
Current Issues in the Diagnosis of Yersiniosis in the Republic of Moldova Aspecte actuale de diagnostic al yersiniozelor în Republica Moldova	
V. Evtodienco, R. Cojocar, O. Burduniuc, A. Buzatu, O. Coteț, S. Șevciuc	185
Acute Diarrheal Disease: Problems and Prospects Boala diareică acută: probleme și perspective	
CLINICAL RESEARCH STUDIES • STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE • НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
F. E. Quliyeva, G. I. Azizova, A. M. Efendiyev	190
Study of State of Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Chronic Renal Insufficiency Изучение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хронической почечной недостаточности	
M. A. Musayev	193
Combination of Hereditary Enzymopenie Methemoglobinemia with Hemoglobinopathy Сочетание наследственной ферментопенической метгемоглобинемии с гемоглинопатиями	
A. Vișnevschi	195
Modifications of Hemodynamic and Biochemical Markers in Experimental Hemorrhagic Shock Resuscitated by the Combination of Difetur-Dextran 70 Modificarea indicilor hemodinamici și ai markerilor biochimici în șocul hemoragic experimental resuscitat prin asocierea Difetur-Dextran 70	
Gh. Anghelici, V. Moraru, O. Crudu, S. Samohvalov	200
Bacterial Translocation in the Induced Experimental Peritonitis, the Factor in the Development of the Intestinal Failure Translocarea bacteriană în cadrul peritonitei experimentale, factor de evoluție a insuficienței intestinale	
REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
G. M. Rustamova	206
Causes and Rates of Emergency Hospitalization in Otolaryngology Причины и уровень госпитализации больных отоларингологического профиля	
V. Tabac	209
Epidemiological and Economic Aspects of Shigellosis Aspecte epidemiologice și economice în shigelloze	
GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	220

**Conferința Științifico-Practică
„Medicina modernă, actualități și perspective”,
consacrată aniversării de 40 de ani ai Spitalului Clinic
al Ministerului Sănătății 27-28 mai, 2010**

Mesaj de salut



Stimate colectiv al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății !

Împlinirea a 40 ani de la înființarea Instituției Medico-Sanitare Publice „Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății” oferă Ministerului Sănătății ocazia deosebit de plăcută de a Vă aduce cele mai sincere și calde felicitări!

Acum, în retrospectivă se poate face un bilanț și se pot contura în ansamblu toate succesele și realizările, obținute prin muncă rodnică, cu abnegație și cu dăruire. Ați parcurs un drum lung, plin de bucurii și necazuri, dar datorită colectivului prietenos și muncitor, datorită perseverenței și profesionalismului, V-ați transformat într-o clinică de performanță, modernă, cu secții și cabinete, necesare pentru acordarea unei asistențe medicale de calitate populației Republicii Moldova, activitatea colectivului Dumneavoastră fiind un exemplu de devotament față de jurământul lui Hipocrate.

Ministerul Sănătății apreciază înalt eforturile depuse în dezvoltarea ascendentă a asistenței medicale studenților, în constituirea gerontologiei și geriatriei în Republica Moldova, în perfecționarea spectrului și a calității serviciilor prestate, în realizarea de zi cu zi și promovarea reformelor în sistemul sănătății.

Vă dorim și în continuare succese deosebite pe altarul profesional, clipe de revelații sufletești în urma muncii Dumneavoastră nobile, să aveți parte de atâta sănătate, prosperitate, pace, bunăstare și fericire, câtă împărțiți mereu cu multă generozitate celor din jur! Să mobilizați, în măsură egală, potențialul intelectual, voința și resurse disponibile întru dezvoltarea durabilă, stabilă și fructuoasă a instituției Dumneavoastră, să simțiți permanent pulsul, febra și tempo-ritmul umanității.

Cu profundă considerație,
Vladimir Hotineanu, dr. h., profesor
Ministrul Sănătății al Republicii Moldova

Cuvânt înainte



Dragi colegi!

40 de ani sunt gata să treacă prin clepsidra timpului... Am o deosebită plăcere, folosindu-mă de această ocazie, să Vă aduc cele mai cordiale felicitări, sincere mulțumiri și profundă recunoștință pentru munca Dumneavoastră rodnică, pe care o exercitați zi de zi, pentru curaj, voință, responsabilitate și contribuție personală, depuse pentru perfecționarea calității asistenței medicale acordate populației.

În această zi, marcantă pentru colectivul nostru, Vă doresc multă sănătate, liniște sufletească, optimism, o imensă și nesecată energie creatoare, multă inspirație și realizări remarcabile în activitatea prodigioasă și îndelungată în domeniul Ocrotirii Sănătății, deloc ușoară, pe care o promovați întru prosperarea Patriei, Poporului, Umanității și Viitorului. Performanțele instituției sunt impresionante, nu fără aportul fiecăruia dintre Dumneavoastră. Fie ca și în viitor să aveți un loc de muncă confortabil, relații armonioase cu colegii de serviciu, iar nobila menire pe acest pământ să Vă însenineze mereu chipul și sufletul. Mai multă Lumină, Iubire și Dăruire, Înălțări spre Bine și Frumos, un Nume bun

printre colegi și o viață fericită alături de cei dragi!

Vivat! Crescat! Floriat!

Vasile Parasca
Director general al IMSP
Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății

Program de activitate

Sala de Conferințe a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății
Chișinău, str. A. Pușkin, 51

Joi, 27 mai

09.00 – 09.30 Inaugurarea conferinței

Vasile Parasca, director general al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății.

Mesaje de salut:

Vladimir Hotineanu, dr. h., profesor, Ministrul Sănătății al Republicii Moldova.

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

Victor Botnaru, dr. h., profesor, Terapeutul Principal al Republicii Moldova.

Gheorghe Ghidirim, dr. h., profesor, academician, Președintele Ligii medicilor.

09.30 – 12.30 Ședința I

Moderatori: Serghei Matcovschi, dr. h., profesor.

Ivan Butorov, dr. h., profesor.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor.

1. **Arcadie Șeptulin.** Prelegere master-class: Colonul iritabil – aspecte contemporane ale problemei (Moscova, Federația Rusă).
2. **Vlada-Tatiana Dumbravă, Iuliana Lupașcu, Adela Țurcan.** Steatohepatita – etiologie, diagnostic și tratament.
3. **Rodica Bugai, Ion Țăbărnă.** Abordări terapeutice contemporane în pancreatita cronică.
4. **Victor Botnaru.** Pneumoniile gripale.
5. **Tatiana Dumitraș, Serghei Matcovschi.** Relevanța penicilinoresistenței *in vitro* în cadrul pneumoniilor pneumococice.
6. **Ludmila David.** Aspecte farmacologice în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice.
7. **Natalia Blaja-Lisnic.** Particularitățile demografice ale populației vârstnice din Moldova și corelația cu problemele mari geriatrice.
8. **Prezentare companie farmaceutică.**

12.30 – 13.30 Masa de prânz

13.30 – 15.30 Ședința a II-a

Moderatori: Victor Botnaru, dr. h., profesor.

Ion Țăbărnă, dr. h., profesor.

Valeriu Istrati, dr. h., profesor.

1. **Minodora Mazur.** Diagnosticul precoce în miopatiile inflamatorii idiopatice.
2. **Eudochia Țârna.** Relația dintre infecția bacteriană și gradul de obstrucție bronșică în exacerbările BPCO.
3. **Tudorel Ciurea.** Factori de prognostic ecoendoscopici și citologici la pacienții cu cancer de pancreas (Craiova, România).
4. **Nicolae Bodrug.** Posibilitățile ozonoterapiei în tratamentul bolilor interne.
5. **Lilia Podgurschi.** Influența uleiului din semințe de struguri asupra unor indici ai stresului oxidativ la pacienții cu ulcer duodenal.
6. **Felicia Lupașcu-Volentir.** Particularități de manifestare a unor semne clinice în boala mixtă a țesutului conjunctiv.
7. **Prezentarea companiei farmaceutice UniversalFarm.** Lozar – abordare nouă în tratamentul insuficienței cardiace.

Vineri, 28 mai

9.30 – 12.00 Ședința a III-a

Moderatori: **Serghei Matcovschi**, dr. h., profesor.
Vlada-Tatiana Dumbravă, dr. h., profesor.
Nicolae Bodrug, dr. h., profesor.

1. **Ghenadie Curocichin**. Sindromul metabolic.
2. **Vlada-Tatiana Dumbravă, Iuliana Lupașcu, Adela Țurcan**. Hepatitele medicamentoase: etiologie, diagnostic, tratament.
3. **Viorel Istrate**. Mucozectomia endoscopică în tratamentul neoplaziilor digestive intramucozale.
4. **Gabriela Șoric**. Particularitățile de debut ale spondilitei anchilozante cu manifestări oculare.
5. **Teodor Grejdianu**. Particularitățile demografice și starea de sănătate a populației vârstnice.
6. **Cornelia Ceban**. Eficiența picăturilor oftalmice Oftaquix în tratamentul ulcerelor corneene.
7. **Prezentare companie farmaceutică.**

12.00 – 12.15 Pauză

12.15 – 15.00 Ședința a IV-a

Moderatori: **Tudorel Ciurea**, dr., profesor.
Ivan Butorov, dr. h., profesor.
Nicolae Bodrug, dr. h., profesor.

1. **Ioan Barb**. Algoritm de diagnostic și tratament în intoxicațiile cu ciuperci (Sibiu, România).
2. **Liliana Groppa, Svetlana Agachi**. Particularitățile nefropatiei cronice la pacienții cu sclerodermie sistemică.
3. **Valeriu Istrati, Aliona Scurtu**. Rolul oxidului nitric în boala de reflux gastroesofagian.
4. **Valeriu Revenco**. Hipertensiunea arterială în bolile renale cronice.
5. **Elena Tofan, Veaceslav Gonciar**. Eficiența clinică a losartanului, a lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice.
6. **Prezentare companie farmaceutică.**

15.00 Închiderea Conferinței

Vasile Parasca, director general al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății.

Comitetul organizatoric

Vasile Parasca, director general al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății.

Ivan Butorov, dr. h., profesor, șef catedră Medicină internă nr. 6 a USMF „Nicolae Testemițanu” (responsabil de ediție).

Maia Țîberneac, vicedirector al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor, catedra Medicină internă nr. 6 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Olga Cobeț, vicedirector al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății.

Sponsorii conferinței

TEVA Czech Industries

EGIS

Servier Farma

Solvay-Pharma

UniversalFarm

Pro.Med.CS Praha

Berlin Chemie Menarini

Dr. Falk

Instituția medico-sanitară publică Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății la 40 de ani

V. Parasca

Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății la cei 40 ani de la fondare își desfășoară activitatea de bază în următoarele direcții: asistență medicală spitalicească, asistență medicală primară, asistență medicală specializată de ambulator și asistență medicală stomatologică.

Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății își începe activitatea în iunie 1970, când prin ordinul Direcției Sănătății mun. Chișinău se ia decizia de a se inaugura policlinica „Constructorul”, care se constituia din 3 sectoare, 3 puncte medicale și unde urmau să activeze 48 de angajați, în vederea asigurării asistenței medicale pentru 16 mii de muncitori din ramura construcției. Treptat, au început căutările metodelor și formelor moderne de diagnostic, tratament și profilaxie a diferitor maladii, impunându-se necesitatea perfecționării continue a serviciilor medicale prestate.

O deosebită atenție se acordă sporirii bazei tehnico-materiale. Și iată că, în conformitate cu ordinul nr. 30 al Direcției Sănătății din 05.08.1974, a început să funcționeze un staționar cu profil terapeutic, neurologic și gastroenterologic cu 100 de paturi, iar policlinica s-a transformat în Unitatea medico-sanitară „Constructorul”. Paralel cu deschiderea staționarului se elaborează rețeaua serviciilor prestate și profilul cabinetelor specializate. Numărul sectoarelor terapeutice crește până la 32, circa 50 de mii de persoane beneficiază de asistență medicală, policlinica având posibilitatea să primească, într-un schimb, 350 de pacienți.

1 decembrie 1988 este o zi memorabilă pentru colectivul nostru, grație deschiderii unui staționar modern cu 340 de paturi. Odată cu apariția lui a fost posibilă lărgirea și ridicarea la nivelul cerințelor și a subdiviziunilor policlinicii: a staționarului de zi cu 20 paturi, consultația pentru femei (100 de vizite într-un schimb), secția stomatologie cu 16 locuri în plus, secția ortopedie, utilată cu echipament modern.

În 1990 UMS „Constructorul” devine baza clinică a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, orientată spre pregătirea lucrătorilor medicali, în cadrul spitalului activând 5 catedre. Această colaborare a permis perfecționarea serviciilor medicale prestate și implementarea noilor metode de tratament.

La 11 mai 1992 este inaugurat blocul de terapie intensivă, cu 4 paturi, începând cu anul 1993, se extind serviciile tip ambulator: în baza cabinetului de fizioterapie, apare o secție modernă de recuperare; este deschis cabinetul de diagnosticare funcțională și un nou cabinet de radiologie; încep să funcționeze cabinetele de endoscopie și USG. Începând cu anul 1995, se pune începutul acordării asistenței medicale la circa 32 mii de studenți din instituțiile de învățământ superior din mun. Chișinău.

Încă o treaptă în biografia colectivului a devenit prima zi a anului 1996, când UMS „Constructorul” a fost încadrat în structura ocrotirii sănătății municipale ca Spitalul Clinic Municipal nr. 5, iar mai apoi, conform Hotărârii Guvernului RM nr.1329 din 29.12.2000, a fost transferat sub jurisdicția Ministerului Sănătății, numindu-se și până în prezent Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății.

Anul 2003 este marcat prin deschiderea secției Chirurgie endoscopică miniinvazivă cu 4 paturi, anestezie și reanimare, dotată cu utilaj și tehnologii endoscopice de ultimă oră.

În anul 2007 s-a redeschis Centrul de Sănătate pentru tineretul studios din instituțiile de învățământ superior.

În anul 2008, în baza spitalului a fost creat Centrul Național de Geriatrie cu menirea implementării serviciului medical specializat pentru vârstnici, dezvoltarea științei gerontologice și formarea cadrelor medicale geriatrice.

În activitatea sa, colectivul IMSP “SC MS” se conduce de normativele pentru organizarea asistenței medicale în instituțiile curativ-profilactice și de legislația în vigoare a Republicii Moldova.

Sarcinile de bază ale Spitalului sunt orientate spre acordarea asistenței medicale calitative pacienților asigurați, participanților la al II-lea Război Mondial și la toate conflictele armate, invalizilor de armată, studenților de la instituțiile de învățământ superior.

În continuare se întreprind acțiuni concrete pentru întreținerea și îmbunătățirea bazei tehnico-materiale și pentru asigurarea cu utilaj medical și medicamente necesare.

Reciclarea medicilor și asistentelor medicale are loc, conform unui program, alcătuit în prealabil, și se realizează nu mai rar de o dată în 5 ani, în baza facultății de perfecționare a USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și în România, Rusia, Franța, alte țări.

Revizuirea calei parcursă, analizând înfrângerile, dar și succesele noastre, ajungem la concluzia, că rezultatele, pe care le-am obținut până în prezent, au fost posibile doar datorită activității unui colectiv sănătos și unit, toți aducându-ne zilnic aportul întru menținerea prestigiului profesiei, pe care ne-am ales-o și pentru a fi utili celor, care au nevoie de cunoștințele și profesionalismul nostru.

Fiecare dintre noi are probleme, necazuri și clipe de disperare. Toți împreună - de la infirmieră până la medicul-șef - suntem un colectiv, care contează pe grija ce ne-o poartă bunul Dumnezeu, care ne-a ajutat, ne ajută și, suntem siguri, ne va ajuta să trecem de nevoi.

Vasile Parasca, *director general*
Spitalul clinic al Ministerului Sănătății
Chișinău, str. Pușkin, 51
Tel.: 212291, 267000, 223266
Recepționat 03.05.2010

Repere conceptuale de modernizare a procesului educațional în învățământul medical postsecundar

A. Manolache, S. Cobileanschi, M. Negrean

Colegiul Național de Medicină și Farmacie, Chișinău

Conceptual Framework of the Modernization of the Educational Process in Post-Secondary Medical Education

Post-secondary medical education is an essential step of medical education in Moldova. The strategy's mission is to integrate youth into an effective system of education, including the initial and further training of specialists in medicine in accordance with the principles of a democratic society as well as the ideas of increasing and strengthening the health services and the health of the nation. This strategy is to modernize the process of post-secondary training in medical education by training medical professionals in accordance with the current and future needs of the medical society. The proposed strategy is compatible with European Union directives from the period 2007 – 2008.

Key words: post-secondary, medical education, health services, modernization.

Концептуальные основы модернизации образовательного процесса в среднем медицинском образовании

Среднее медицинское образование является важной ступенью медицинского образования в Молдове. Стратегия заключается в интеграции молодежи в эффективную систему образования и направлена на укрепление национальной системы здравоохранения и здоровье нации. Цель стратегии состоит в модернизации процесса проектирования послешкольного обучения медицинским наукам в соответствии с текущими и будущими потребностями общества. Стратегия совместима с директивами Европейского Союза 2007 - 2008 г. на предмет признания профессиональной квалификации.

Ключевые слова: медицинское образование, медицинское обслуживание, модернизация

Reformele care se desfășoară în domeniul educației și în medicină înaintază cerințe de schimbare în pregătirea cadrelor medicale postsecundare. Învățământul medical postsecundar tot mai mult se confruntă cu problema modernizării procesului de instruire a cadrelor medicale din veriga medie a sistemului de sănătate, pentru a forma specialiști calificați și prosperi, capabili de a gândi creativ și liber, recunoscuți nu numai pe piața internă a muncii, dar și peste hotare.

Învățământul medical postsecundar este o treaptă indispensabilă a învățământului medical din țară, care formează și asigură sistemul de sănătate din Republica Moldova cu specialiști: felceri, asistenți medicali, moașe, felceri laboranți, asistenți igienisti epidemiologi, laboranți farmaciști și tehnicieni dentari. Specialiștii medicali pregătiți în colegiile de medicină activează în instituțiile medico-sanitare publice de stat și particulare de tip staționar, ambulator și farmacii, acordând asistență medicală atât delegată, cât și autonomă în echipa multidisciplinară.

La etapa contemporană, când societatea necesită reorganizări în învățământ și racordarea la cerințele Uniunii Europene, Colegiul Național de Medicină și Farmacie și Cabinetul Instructiv - Metodic Republican în cadrul Proiectului SES (Germania) a lucrat la elaborarea unei strategii de pregătire a cadrelor medicale, fiind ghidați de experți internaționali ai UE în domeniul învățământului medical.

Misiunea strategiei este de a realiza procesul de integrare a tinerilor într-un sistem viabil de instruire, formare inițială și continuă a specialiștilor în domeniul medicinei în corespundere cu principiile unei societăți democratice, și a ideilor naționale de consolidare a serviciului medical și promovare a sănătății.

Scopul concepției este de a moderniza procesul de instruire în învățământul medical postsecundar, prin formarea specialiștilor medicali cu racordarea sistemului de formare profesională medicală la necesitățile actuale și de perspectivă ale societății medicale. Strategia este compatibilă cu Directivele Uniunii Europene din anii 2007 – 2008 referitor la recunoașterea calificărilor profesionale.

Strategia învățământului medical postsecundar a fost elaborată conform cerințelor cadrului de calificare european, prin coordonarea și racordarea la cerințele procesului de la Copenhaga și Lissabona. În elaborarea actualei strategii s-a ținut cont atât de prevederile Uniunii Europene, privind educația și formarea profesională postsecundară, cât și de cerințele Organizației Mondiale a Sănătății.

Anterior elaborării strategiei au fost studiate experiențele de dezvoltare a învățământului medical vocațional din Germania, Danemarca, Franța, Bulgaria, România, Rusia, Lituania etc.

La elaborarea strategiei au fost identificate necesitățile mediului, în care se desfășoară procesul de învățământ medical al Republicii Moldova, analizându-se aspectele atât din interiorul, cât și din exteriorul sistemului de învățământ, rezultatele evaluării nivelului de realizare a obiectivelor educaționale.

Reieșind din cerințele înaintate de OMS și UE, și ținând cont de specificul învățământului național, propunem:

1. Învățământul postsecundar medical se realizează în colegiu, care activează ca unitate autonomă cu statut de persoană juridică. În cadrul colegiilor pot funcționa și licee profesionale;

2. În colegii sunt admiși la studii absolvenți ai liceelor profesionale și a celor teoretice. Admiterea în colegii se face pe baza de concurs, în condițiile stabilite de Ministerul Educației;

3. Durata studiilor pentru deținătorii diplomelor de bacalaureat profesional și absolvenții liceelor teoretice este de 3 ani;

4. Studiile în colegii finalizează cu susținerea examenelor de absolvire sau a unei lucrări de diplomă și eliberarea diplomei de studii postsecundare medicale, prin care titularul ei obține calificarea de specialist în profilul și specialitatea studiată.

Modernizarea procesului educațional medical postsecundar va cuprinde toate direcțiile/componentele de instruire în colegiu:

- reevaluarea nomenclatorului specialităților și calificărilor;
- elaborarea standardelor noi de calificare;
- actualizarea planurilor de studii cu introducerea disciplinelor noi;
- elaborarea curriculelor;
- redistribuirea orelor instruire teoretică / instruire practică;
- sporirea ponderii instruirii practice de specialitate;
- modernizarea bazei tehnico-didactice și tehnico-materiale;
- consolidarea relațiilor de parteneriat cu instituțiile medicale și farmaciile;
- implementarea metodologiei noi de evaluare etapizată;
- dezvoltarea potențialului didactic;
- modernizarea instruirii continue;
- instituirea unui sistem modern al managementului calității.

Opțăm pentru:

1. Accesul la studii în colegiu, în bază de 11-12 clase;
2. Durata studiilor nu mai mică de 4600 ore;
3. Actualizarea planurilor de studii și completarea lor cu următoarele blocuri de discipline:

- socio-umane;
- fundamentale;

- specializate, cu mărirea ponderii orelor destinate pentru îngrijiri și promovare de sănătate, coraportul 30% ore teoretice pentru disciplinele de specialitate și 70% ore pentru îngrijiri;
- corelarea instruirii teoretice/practice 50%: 50% din conținutul instruirii practice dirijate și practica la patul bolnavului.

4. Redistribuirea responsabilităților în dirijarea instruirii practice (fig. 1);

5. Actualizarea nomenclatorului specialităților și calificărilor (anexa Nr. 1 „Nomenclatorul specialităților și calificărilor”);

6. Implementarea învățământului formativ cu strategii didactice active, interactive, cu obținerea la finalul studiilor inițiale a competențelor profesionale conform standardului calificării, care include cunoștințe, competențe și aptitudini;

7. Racordarea învățământului medical postsecundar la standardele internaționale, cu crearea și experimentarea strategiilor formative de evaluare curentă și sumativă;

8. Evaluarea finală la sfârșitul studiilor în colegiu în trei etape: proba practică, proba scrisă (test), proba orală.

Noua strategie a procesului educațional în colegiul de medicină va oferi posibilitatea, ca viitorii specialiști să posede nu numai cunoștințe în specialitate, dar și deprinderi practice de îngrijire, comunicare, consiliere, abilități creative și manageriale, care vor permite viitorilor specialiști să se încadreze plener în activități practice profesionale, în promovarea reformelor din domeniul medicinei și farmaciei.

Sistemul de pregătire a cadrelor medicale medii de specialitate, propus în noua concepție, se va axa pe formarea specialiștilor medicali cu studii medii, capabili de a se integra în Sistemul Național de Ocrotire a Sănătății cu posibilitatea de a activa în spațiul european.

Bibliografie

1. Constituția Republicii Moldova.
2. Legea învățământului nr. 547 din 21 iulie, 1995, art. 692. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 1995;62.
3. Hotărârea Guvernului nr. 611 din 15 mai 2002 „Cu privire la aprobarea Strategiei ocupării forței de muncă în Republica Moldova”, art. 705. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2002;66.
4. Hotărârea Guvernului nr. 1334 din 3 decembrie 2004 „Cu privire la aprobarea Concepției de dezvoltare a învățământului secundar profesional”, art. 1580. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2004;237.
5. Hotărârea Guvernului nr. 356 din 22 aprilie 2005 „Pentru aprobarea Planului de Acțiuni Republica Moldova - Uniunea Europeană”, art. 412. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2005;65.
6. Hotărârea Guvernului nr. 863 din 16 august 2005 „Cu privire la aprobarea Programului de modernizare a sistemului educațional în Republica Moldova”, art. 936. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2005;113.
7. Consiliul European, Comisia Europeană (2006): Modernizarea instruirii generale și profesionale: aportul elementar asupra bunăstării și unificării sociale în Europa, raportul comun referitor la progrese în cadrul programului de lucru „Instruire generală și profesională 2010”, din Instrucțiuni Europene (EU ABL) C 79/1 din 01.04.2006, Brüssel.
8. Directivele UE de recunoaștere a calificării profesionale (2005/36/ EG în normativele europene L255/22 din 30.09.2005).

Ala Manolache, director, grad managerial superior
Colegiul Național de Medicină și Farmacie
Chișinău, str. N. Testemițanu, 28
Tel.: 733490
E-mail: cancelarie@cnmf.md

Recepționat 16.04.2010

CORELAREA TEORIE – PRACTICĂ ȘI ROLUL PROFESORULUI

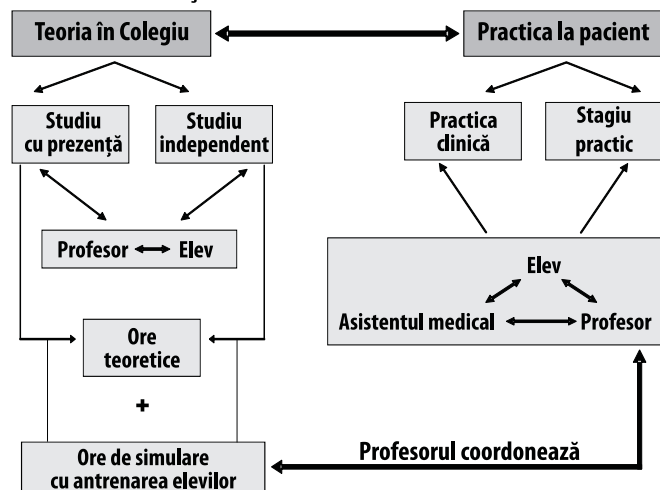


Fig. 1. Corelarea teorie – practică și rolul profesorului.

Actorii principali în menținerea bunăstării și sănătății generației în vârstă

A. Negară, T. Grejdianu, N. Blaja-Lisnic, L. Margine, A. Lavric

Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova
Catedra Sănătate Publică și Management, USMF „Nicolae Testemițanu”

Principal Players in the Maintenance of Welfare and Health of Senior Citizens

Studies confirm that senior citizens are often closest to their families, who are sometimes the only source of support and aid; however the state is required to assume a major role in implementing national policy to maintain the welfare and health of older people. Public medical institutions, as intermediary agents of the state, aim to ensure a prosperous life for senior citizens by promoting healthy lifestyles and access to medical and social assistance. Social assistance is extremely important for senior citizens to help them maintain their active lifestyles. Social hospitals, nursing homes and rehabilitation centers for senior citizens are curative and preventive institutions where medical care is given to the elderly and other vulnerable social groups.

Key words: welfare, health, senior citizens.

Главные участники в поддержании благосостояния и здоровья старшего поколения

Исследования подтверждают, что ближайшей для пожилых людей является семья, которая иногда остается единственным источником поддержки и помощи, хотя государство обязано взять на себя ведущую роль в осуществлении национальной политики в области сохранения благополучия и здоровья пожилых людей. Государственные медицинские учреждения, в качестве посреднических агентов государства, направлены на обеспечение старшего поколения благополучной жизнью путем пропаганды здорового образа жизни и доступа медицинской и социальной помощи. Социальная помощь является чрезвычайно важным фактором для пожилых людей, так как помогает их активному образу жизни. Социальные больницы, дома престарелых и реабилитационные центры для пожилых людей - это лечебные и профилактические учреждения, в которых пожилым и некоторым представителям уязвимых социальных групп предоставляется медицинская помощь.

Ключевые слова: благосостояние, здоровье, старение.

Extinderea procesului de îmbătrânire demografică pe glob îngrijorează societățile contemporane, care se văd puse în fața unor probleme noi, foarte numeroase și diverse, reprezentate de consecințele, pe care le generează îmbătrânirea colectivităților umane. Aceste implicații sunt atât demografice, cât și de ordin economic, social, cultural, medical și politic.

Studiile efectuate confirmă, că cea mai apropiată de persoana vârstnică este **familia**, care rămâne uneori singurul punct de sprijin și ajutor. Bunele relații în familie trebuie menținute și susținute. Ajutorul pe care familia îl acordă persoanei vârstnice poate fi financiar, moral-afectiv sau de îngrijire și servicii efective. Odată cu creșterea mediei de vârstă a populației, numărul persoanelor longevive poate crește și există posibilitatea, ca în unele cazuri, copiii în vârstă deja să îngrijească părinții mai în vârstă. În aceste cazuri și în multe altele, persoana în vârstă caută ajutorul la verigile existente în afara cercului familial.

Statul este cel care trebuie să-și asume rolul major în implementarea politicii naționale de menținere a bunăstării și sănătății persoanelor vârstnice. Marea majoritate a bătrânilor poartă cea mai frumoasă „cunună” – amintirea unei vieți oneste. Statul este cel, care trebuie să adopte legislația care ar asigura persoanelor în vârstă o protecție socială apropiată necesităților, acces la serviciile de sănătate, la consultanță juridică, la informare etc.

Instituțiile medico-sanitare publice aspiră spre asigurarea unei vieți prospere generației în vârstă prin promovarea

modului sănătos de viață și accesul liber la asistența medico-socială.

Asistența medicală primară, prin intermediul medicului de familie, este veriga de prim contact atunci, când este pusă în pericol sănătatea persoanei vârstnice. Tulburările fizice și mintale asociate cu îmbătrânirea au un impact major asupra familiei, societății și sistemului de asistență medico-socială. Prevenția bolilor cronice, ca activitate de bază a medicului de familie, cum ar fi diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și cancerul, crește odată cu vârsta. Dezabilitatea fizică și psihică, cauzată de aceste boli poate limita abilitățile sociale și comunicative ale acestor persoane.

Morbiditatea prin boala Alzheimer – cauza majoră a demenței persoanelor de peste 50 de ani, precum și prin boala Parkinson – rigiditate musculară progresivă, care compromite funcția motorie, crește odată cu vârsta.

Medicul de familie este cel care cunoaște pacientul vârstnic ca pe un individ unic, integrat în contextul relațiilor familiale, ce diferă de la un individ la altul. El acționează asupra membrilor familiei pentru a crea un mediu propice de îngrijire a persoanei vârstnice, iar dacă familia nu poate asigura aceste condiții, sau starea sănătății este agravată, este necesar de a găsi un plasament într-o instituție comunitară sau într-o instituție curativă.

Îngrijirea vârstnicilor prin intermediul sistemului sanitar este dificilă și costisitoare, cu atât mai mult cu cât astăzi nu există o infrastructură adecvată sau specializată pentru în-

grijirea vârstnicilor. În cadrul spitalelor, un rol prioritar în acordarea asistenței medicale calificate persoanelor vârstnice, îl pot avea secțiile de geriatrie. Îngrijirea geriatrică necesită adesea o combinație a îngrijirilor de natură medicală cu îngrijirile sociale.

Asistența socială reprezintă facilități extrem de importante pentru persoana vârstnică, deoarece contribuie la auto-acceptarea și prosperitatea ei. Relațiile familiale și sociale au efecte sanitare benefice directe, reducând și din necesitatea instituționalizării. Sănătatea vârstnicului depinde direct de perceperea de către individ a propriului rol în familie și societate. Activitățile sociale și de recreiere sunt părți componente ale oricărei persoane în vârstă. Organizarea și implicarea în aceste activități a vârstnicilor este izolată frecvent, depinde în mare măsură de disponibilitatea și accesibilitatea la asistență socială și de recreiere, cum ar fi facilitățile de reabilitare și securitate socială.

Comunicarea este de o importanță vitală pentru viața și sănătatea persoanelor în vârstă. Disponibilitatea unui sistem de comunicare reciprocă poate fi salvatoare de viață în anumite condiții. Contactul prin telefon poate fi utilizat atât pentru comunicare personală cu membrii familiei, cu prietenii, pentru suport social, cât și pentru alertarea personalului medical în situații de urgență. Această posibilitate oferă persoanei în vârstă senzația de securitate.

Serviciile de transport pentru vârstnici, bine organizate, le oferă posibilitatea de a avea acces la asistența medico-sanitară, activități sociale, mergerea la cumpărături și exercitarea altor activități vitale. Companiile de autobuze, gestionate de municipalități, deschid frecvent rute speciale pentru persoanele în vârstă.

Schimbarea modului obișnuit de viață și tranziția ocupațională sunt elemente importante, cu care se confruntă persoana în vârstă. Pensionarea persoanei presupune posibilitatea de odihnă și recreiere, dar și pericolul unei izolări și depresii severe. Pregătirea persoanelor pentru această perioadă de tranziție în viață este la fel de importantă ca și menținerea unei sănătăți prospere. Pierderea unei persoane apropiate face parte, adesea, din această tranziție și necesită măsuri de suport comunitar și familial.

Stabilirea metodelor de asistență a vârstnicilor pentru asigurarea integrării funcționale maxime la domiciliu și în societate este de o importanță vitală pentru menținerea capacității sistemului sanitar în vederea acoperirii necesităților acestui grup populațional. Acoperirea financiară a necesităților populației în vârstă poate avea un impact serios asupra generației tinere. Frecvent, copiii sunt nevoiți să asigure financiar membrii în vârstă ai familiei, ale căror pensii nu sunt suficiente sau care nu sunt acoperite de sistemul național de asigurare socială. Acest fapt poate afecta grav relațiile în familie, condițiile de viață, nutriția, asistența medico-sanitară și multe alte aspecte ale vieții.

Pentru funcționarea adecvată a sistemului comunitar de asistență a generației în vârstă, bazat pe serviciile de asistență socială și sanitară, sunt necesare măsuri de susținere din partea autorităților sanitare publice. Determinarea și informarea asupra necesităților, sprijinul profesional în alocarea

resurselor, precum și asigurarea directă cu servicii medicale, toate acestea sunt părți componente ale sistemului de sănătate publică. Autoritățile sanitare publice joacă un rol de protejare și promovare a intereselor generației în vârstă. Totodată multe servicii sunt furnizate bătrânilor de către alte agenții, cum ar fi Programe de asistență la domiciliu, dezvoltate și implementate de agenții guvernamentale și nonguvernamentale.

Aportul **sectorului nonguvernamental** (organizațiile de caritate, ONG-uri, alte organizații ale societății civile) este evident în optimizarea asistenței medico-sociale de susținere și protecție a vârstnicilor. Cu aportul ONG-urilor pot fi organizate acțiuni concrete, destinate persoanelor în etate prin elaborarea și desfășurarea unor programe, privind aspectele de geriatrie în teritoriu, deschiderea unor centre de protecție, alimentație, suport psihologic etc., contribuind astfel la antrenarea vârstnicilor în viața socială și relațională.

De asemenea, un rol important pentru persoana vârstnică îl are **biserica**. Adesea religia este acel pilon unic de sprijin și încurajare morală a vârstnicului.

Familia și rudele, rețeaua medicală (medicul de familie, asistentele medicale de patronaj), rețeaua de asistență socială (asistenți sociali, tehnicieni, masa caldă pe roți, îngrijitori etc.), biserica (slujitori, voluntari ai bisericii), care acordă servicii la domiciliu persoanelor imobilizate, care nu se pot deplasa, ONG-urile și organizațiile de caritate constituie infrastructura, care asigură calitatea vieții vârstnicului la domiciliu. Diversitatea serviciilor de îngrijire la domiciliu este una din cele mai discutabile probleme pentru a evita pe cât posibil internarea vârstnicului într-un azil de bătrâni. Dar, ponderea ridicată a bătrânilor singuratici impune necesitatea organizării unor forme corespunzătoare de ajutor multidisciplinar, cum ar fi azilurile de bătrâni, centrele de reabilitare, spitalele sociale, etc.

Azilurile de bătrâni sunt de regulă instituții sociale, în cadrul cărora ajutorul se orientează conform necesităților medicale, reabilitare, sănătate mintală, activitate socială și geriatrie. Persoanele în vârstă necesită adeseori o asistență deplină în prestarea acestor servicii (medicale și sociale).

Centrele de reabilitare a bătrânilor și invalizilor sunt predestinate pentru acordarea unui complex de intervenții medicale, psiho-pedagogice, profesionale și juridice, care au scopul de a restabili funcțiile dereglate ale organismului și capacitățile bolnavilor vârstnici și invalizilor.

Spitalele sociale sunt instituții curativ-profilactice, în cadrul cărora se acordă asistență medicală grupelor social-vulnerabile ale societății (bătrâni, persoane cu handicap etc.).

În prezent în Moldova există 25 de Centre Specializate de îngrijire pentru adulți, 14 Centre de Plasament temporar, un Adăpost pentru persoane fără domiciliu în municipiul Chișinău.

În cele patru Internate cu profil psihoneurologic pentru persoane adulte sunt cazați aproximativ 1680 beneficiari. În Instituțiile Sociale pentru persoane în etate și persoane adulte cu dizabilități fizice – 420 de rezidenți.

Actualmente în Republica Moldova există structuri, care sunt preocupate de problemele vârstnicului, dar aceste structuri nu constituie un sistem integrat, care ar conlucra

și printr-un efort comun ar menține bunăstarea și sănătatea persoanei vârstnice. Iar pentru categoriile de bătrâni neinstituționalizați, care nu au nici un fel de sprijin, situația este și mai grea, neexistând prevederi legale, care să instituie dreptul de a fi asistați sau supravegheați în mod sistematic din punct de vedere medical și social la domiciliu.

Nu există, de asemenea, nici reglementări legislative, excludând regulile morale nescrise, care să prevadă măsuri de sancționare a membrilor familiei, care-și abandonează bătrânii, lăsându-i fără sprijin. Dată fiind insuficiența de locuințe din țară, o serie de cupluri căsătorite tinere solicită îngrijirea vârstnicilor la domiciliul acestora, în schimbul asigurării locuinței sau pentru o eventuală moștenire. Această practică a generat și mai generează încă nenumărate abuzuri, existând și cazuri când acest „contract” este tratat unilateral de perechea beneficiară a locuinței, care nu-și mai respectă obligațiile, acordând bătrânilor un tratament inuman, terorizându-i, finalizând chiar prin evacuarea lor.

În multe țări industrializate, majoritatea vârstnicilor sunt protejați prin pensii mari, primite de la locul de muncă și de la sistemul de asigurare socială, dar totodată există încă persoane cu un suport financiar inadecvat, care duc o viață precară. Izolarea, singurătatea, pasivitatea socială și malnutriția, devenind un mod de viață, produc morbiditatea.

Mulți vârstnici sunt limitați financiar pentru a-și putea permite o nutriție adecvată. Totodată, pentru mulți dintre ei și asistența stomatologică este inaccesibilă. În alte cazuri, chiar și vârstnicii care dispun de mijloace financiare, în condițiile singurătății își pierd abilitatea de a-și pregăti hrana. Această situație este în special caracteristică pentru persoanele cu insuficiențe motorii. Printre acestea sunt răspândite stările de deficiență de vitamine B și D, mai ales în lunile de iarnă.

În evaluarea individuală a acestor persoane de către orice lucrător medical, trebuie să se țină cont de posibilitatea malnutriției, în special printre bătrânii cu insuficiențe motorii sau mintale, ori cu probleme severe ale aparatului dentar. Programele comunitare sau voluntare de asistență a vârstni-

cilor pentru asigurarea unei nutriții și activități fizice adecvate sunt de o importanță crucială pentru menținerea sănătății și vieții lor independente.

Concluzii

1. Extinderea procesului de îmbătrânire demografică pe glob îngrijorează societățile contemporane, care se văd puse în fața unor probleme noi, foarte numeroase și extrem de diverse, reprezentate de consecințele pe care le generează îmbătrânirea colectivităților umane. **Statul** este cel care trebuie să-și asume rolul major în implementarea politicii naționale de menținere a bunăstării și sănătății persoanelor vârstnice.

2. **Instituțiile medico-sanitare publice** aspiră spre asigurarea unei vieți prospere generației în vârstă prin promovarea modului sănătos de viață și accesul liber la asistența medico-socială la diferite nivele.

3. **Asistența socială** reprezintă facilități extrem de importante pentru persoana vârstnică, deoarece contribuie la autoacceptarea și prosperitatea ei.

4. **Aportul sectorului nonguvernamental** este evident în optimizarea asistenței medico-sociale de susținere și protecție a vârstnicilor.

Bibliografie

1. Borzan Cristina Maria, Mocean Florea. Sănătate Publică. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”. 2002;274.
2. Duda Rene. Gerontologie medico-socială. Iași:Junimea. 1983;185.
3. Enăchescu D, Marcu GrM. Sănătate Publică și Management sanitar. București:All. 1995;320.
4. Melnic B. Omul. Geneza existenței umane. Chișinău. 1998;220.
5. Duda Rene. Sănătate Publică și Management. Iași:Moldtip. 1996;220.
6. Țarcă M. Demografie. Iași, 1997.

Anatol Negară, dr., conferențiar
Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova
Catedra Sănătate Publică și Management
USMF „Nicolae Testemițanu”
E-mail: sanuspublic@mednet.md

Recepționat 16.04.2010

Efectele supresive ale corticosteroizilor inhalatori asupra creșterii la copii

B. M. Neamțu

Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu, România

Suppressive Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children

Corticosteroids may significantly inhibit each component of the GH's hormonal axis. They can reduce the pulsed release of GH, they can inhibit IGF-1 bioactivity and osteoblast activity and they can suppress collagen synthesis, adrenal androgen production and intestinal absorption of calcium. Corticosteroids increase urinary calcium excretion and promote bone resorption. All of these affect growth in children.

Key words: corticosteroids, suppressive effect, children, growth.

Побочные эффекты ингаляционных кортикостероидов

Кортикостероиды могут существенно ингибировать отдельные компоненты гормона роста. Они сокращают импульсный выпуск гормона роста, препятствуют биологической активности IGF-1, угнетают деятельность остеобластов, подавляют синтез коллагена, производство андрогена надпочечниками и всасывание кальция в кишечнике. Кортикостероиды повышают экскрецию кальция с мочой и способствуют резорбции кости. Все эти эффекты влияют на рост детей.

Ключевые слова: кортикостероиды, подавляющий эффект, дети, рост.

De aproximativ 2 decade de la introducerea conceptului „astmul, boală inflamatorie cronică”, CSI au fost folosiți tot mai mult și cu succes în managementul acestei boli.

Corticosteroizii au rolul de a reduce inflamația și a îmbunătăți funcția pulmonară în zile sau săptămâni, diminuând reactivitatea bronșică în câteva luni.

Corticosteroizii pot inhiba, însă în mod semnificativ, fiecare componentă a axei hormonale somatotrope. Reduc eliberarea pulsatilă a GH-ului, scad exprimarea hormonilor de creștere, inhibă bioactivitatea IGF-1, activitatea osteoblastică, suprimă sinteza de colagen, producția de androgeni adrenalini, absorbția intestinală de calciu. Corticosteroizii cresc eliminarea urinară a calciului și promovează resorbția osoasă.

Preparatele cortizonice inhalatorii pot fi administrate, folosind diferite tipuri de dispozitive **inhalatorii**. Există diferențe în ceea ce privește procentul de distribuție în plămân în funcție de tipul de dispozitiv folosit (10 % în cazul folosirii spray-ului, 20 % pentru spacer și respectiv, până la 60 % în cazul turbohalerului). Se preferă dispozitivele cu hidrofluoroalkan, mai degrabă decât chlorofluorocarbon ca și mijloc propulsiv în spray, de vreme ce acesta din urmă este cunoscut că afectează stratul de ozon în atmosferă.

Referitor la inactivarea hepatică, Fluticazona este inactivată 99% (1% disponibil), triamcinolonul 90% (10% disponibil), budesonidul 79% (21% disponibil) și respectiv beclometazona 59% (41% disponibil), ceea ce ar explica efectele secundare mai mari în cazul beclometazonei.

Corticosteroizii lipofilici ca și fluticazona sunt mai ușor de distribuit sistemic, de aceea se folosesc doze mai mici. Ordinea ascendentă funcție de potență este următoarea: flunisolid, riamicinolon, beclometazonă, budesonide, fluticasonă.

Posologia adaptată din guideline-urile pentru Diagnosticul și Managementul Astmului 2007, conform National Heart Lung and Blood Institute, permite realizarea de echivalente între diferitele tipuri de CSI funcție de vârstă (tab. 1).

De aproape 30 de ani s-a stabilit un profil de siguranță pentru CSI. Astfel pentru tratamentul cu Budesonide (peste 4 ani), 1 dată pe zi (200 - 400 μg) la copiii cu vârsta peste 5 ani și cu astm ușor persistent (1).

Tratamentele cu CSI pot determina efecte adverse (2-13).

Studii randomizate cu grup de control demonstrează, că folosirea tratamentului cu ICS poate afecta creșterea în primele câteva săptămâni sau chiar luni, chiar și în doze mici. Afectarea creșterii depinde de tipul de aparat și de doză.

Astfel inhalatoarele de tipul DPI dau efect supresiv al creșterii la doze mici, atât pentru budesonide, cât și pentru fluticasona propionat și beclometazona dipropionat la doze de 200-400mg /zi (5, 6, 8, 12). Inhalatoare de tip MDI cu spacer suprimă creșterea la doze mai mari (ex. Budesonide - 800 mg /zi). Majoritatea studiilor randomizate cu grup de control dublu orb arată faptul, că 1 doză pe zi, diminuează poate minimizeza efectele supresive ale creșterii.

Tratamentul cu CSI poate determina supresia axei hipotalamo-hipofizo-adrenale în doze crescute (ex. Budesonide - 800 mg/zi- 19, 20, 21, 22), iar tratamentul cronic cu CSI în doze crescute, augmentează riscul de cataractă subcapsulară posterioară și, în mai mică măsură, de hipertensiune oculară și glaucom. Aceste complicații însă sunt rare.

Trialurile clinice la copii, primind doze scăzute à la long, sugerează că nu există efecte pe densitatea osoasă conform ghidului Practall.

Există studii care raportează cazuri de criză acută suprarenaliană, la mai mulți pacienți cu astm bronșic, în vârstă de patru ani, luând fluticasone propionate în doze mari (> 1000 micrograme /zi-1 doză). Trei dintre pacienți, toți copii în vârstă de 7-9 ani, au prezentat convulsii hipoglicemice acute.

Alte studii subliniază la copii riscul de a inhiba suprarenalele și întârzierea creșterii prezente și atunci când dozele au depășit 400 micrograme pe zi de beclometazonă dipropionat

Tabelul 1

Medicament	Doze zilnice mici			Doze medii			Doze mari		
	Copil virsta 0-4 ani	Copil virsta 5-11 ani	Copil > 12 ani si adulti	Copil virsta 0-4 ani	Copil virsta 5-11 ani	Copil > 12 ani si adulti	Copil virsta 0-4 ani	Copil virsta 5-11 ani	Copi > 12 ani si adulti
Flunisolide HFA 80 mcg/puff	NA	160 mcg	320 mcg	NA	320 mcg	> 320- 640 mcg	NA	> = 640 mcg	> 640mcg
Flunisolide 250 mcg/puff	NA	500-750 mcg	500 -1000 mcg	NA	1000-1250 mcg	> 1000 - 2000 mcg	NA	> 1250 mcg	> 2000 mcg
Triamcinolon acetonide 75 mcg/puff	NA	300 -600 mcg	300 - 750mcg	NA	> 600-900 mcg	> 750-1500 mcg	NA	> 900 mcg	> 1500 mcg
Beclometazona HFA 40 sau 80 mcg/puff	NA	80-160 mcg	80-240 mcg	NA	> 160 -320 mcg	> 240 -480 mcg	NA	> 320 mcg	> 480 mcg
Budesonide DPI 90, 180 sau 200 mcg/puff	NA	180-400 mcg	180-600 mcg	NA	> 400-800 mcg	> 600-1200 mcg	NA	> 800 mcg	> 1200 mcg
Fluticazona HFA/MDI: 44, 110 sau 220 mcg/puff DPI: 50,100,250 mcg/inhalare	176 mcg	88-176 mcg	88-264 mcg	> 176-352 mcg	> 176-352mcg	> 264-440 mcg	> 352 mcg	> 352 mcg	> 440 mcg
	NA	100-200 mcg	100-300 mcg	NA	> 200-400 mcg	> 300-500 mcg	NA	> 400 mcg	> 500 mcg

sau budesonid. Este menționată deasemenea o marcată variație individuală în gradul de supresie suprarenală, cauzată de utilizarea de steroizi inhalatori (14).

Priftis et al. recomandă, ca evaluarea sistemului endocrin adrenal să fie efectuată atunci când se prescriu steroizi inhalatori în doze zilnice, comparabile cu beclometazona dipropionat (400 micrograme). Există o variație marcată individuală în răspunsul sistemic la steroizi inhalatori, și, chiar și în doze moderat ridicate, poate să apară supresia severă suprarenaliană.

Metaanalize, vizind afectarea vitezei de creștere (cm/an) de către tratamentul cronic cu CS inhalator (minim 3 luni) la copiii cu vârste cuprinse între 0-18 ani, în bazele de date Medline (1966-1998), Embase (1980-1998) și Cinahl (1982-1998), din 92 de trialuri referitoare la astm bronșic și corticosteroizi inhalatori, doar 5 studii au fost relevante (15). Din acestea, 4 studii RCT (randomised controlled trials) dublu orb cu beclometazonă (328 - 400 mg/zi), 450 subiecți și respectiv, 1 studiu RCT dublu orb cu fluticazonă (200 mg/zi), 183 subiecți, arată o scădere în viteza de creștere/an de 1.51 cm/an pentru beclometazonă (interval de încredere 95%: 1.15, 1.87) și o scădere în viteza de creștere/an de 0.43 cm/an pentru fluticazonă (interval de încredere 95%: 1.01, 0.85) la pacienții cu astm ușor și moderat (16). Durata tratamentului a fost cuprinsă între 7 luni și 54 săptămâni. Nu s-au putut preciza date despre talia finală la pacienții, care au fost în tratament cu CSI 54 săptămâni spre deosebire de cei cu durata tratamentului de 7 luni, la care talia finală a fost în limitele precizate de talia țintă (17).

Metaanalize efectuate mai recent, Medline (2005) arată în 21 studii o reducere statistic semnificativă (1-1.5 cm) în primul an de tratament (1-1.5 cm/an) fără însă să fie afectată talia adultă finală (18).

Studii realizate relativ recent pe cohorte de pacienți (ex. CAMP, 1041 pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani) sau START, 7165 pacienți, cu Budesonide (BUD) în doze și mai mici (200 mcg bid) au arătat o scădere a vitezei de creștere cu

aproximativ 1.1 cm/an și, respectiv, deficiențe mici de mineralizare la băieți (prin evaluări de radiodensitometrie osoasă). Deasemenea s-a demonstrat la pacienții mai mici de 11 ani (BUD 200 mcg/zi via Turbuhaler) existența unor diferențe de scădere a vitezei de creștere în primul an (- 0.58 cm) față de al doilea an (- 0.43 cm) și față de al 3 lea an (- 0.33 cm) (23).

În concluzie CS inhalatorii pot afecta creșterea în primele câteva săptămâni sau chiar luni, chiar și în doze mici, considerate până nu demult a fi sigure, un element important în apariția efectelor adverse, fiind variabilitatea individuală în răspunsul sistemic.

Bibliografie

1. Wolthers OD, Allen DB. Inhaled corticosteroids, growth, and compliance. *N Engl J Med.* 2002;347:1210-1211.
2. Sizonenko PC. Effects of inhaled or nasal glucocorticosteroids on adrenal function and growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:5-26.
3. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001282.
4. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000;106:E8.
5. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ.* 1991;303:163-165.
6. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics.* 1992;89:839-842.
7. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glucocorticoids. *Allergy.* 2004;59:1193-1197.
8. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child.* 1993;68:673-676.
9. Heuck C, Wolthers OD, Hansen M, et al. Short-term growth and collagen turnover in asthmatic adolescents treated with the inhaled glucocorticoid budesonide. *Steroids.* 1997;62:659-664.
10. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD. A randomised controlled trial of short term growth and collagen turnover in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child.* 2000;83:334-339.
11. Schou AJ, Heuck C, Wolthers OD. Does vitamin D administered to children with asthma treated with inhaled glucocorticoids affect short-term growth or bone turnover? *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:399-404.

12. Schou AJ, Plomgaard AM, Thomsen K, et al. Lower leg growth suppression caused by inhaled glucocorticoids is not accompanied by reduced thickness of the cutis or subcutis. *Acta Paediatr.* 2004;93:623-627.
13. Wolthers OD. Short-term growth and adrenal function in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane-134a. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:613-619.
14. Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G, et al. Adverse effects of inhaled budesonide (800 micrograms) on growth and collagen turnover in children with asthma: a doubleblind comparison of once-daily versus twice-daily administration. *J Pediatr.* 1998;133:608-612.
15. Chang KC, Miklich DR, Barwise G, et al. Linear growth of chronic asthmatic children: the effects of the disease and various forms of steroid therapy. *Clin Allergy.* 1982;12:369-378.
16. Baum WF, Schneyer U, Lantzsch AM, et al. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002;110:53-59.
17. Norjavaara E, Gerhardsson DV, Lindmark B. Reduced height in Swedish men with asthma at the age of conscription for military service. *J Pediatr.* 2000;137:25-29.
18. Shohat M, Shohat T, Kedem R, et al. Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child.* 1987;62:63-65.
19. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, et al. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J.* 2003;21:633-636.
20. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002;87:457-461.
21. Gulliver T, Eid N. Effects of glucocorticoids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adults. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:541-555.
22. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:941-955.
23. Dunlop KA, Carson DJ, Steen HJ, et al. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression. *Arch Dis Child.* 2004;89:713-716.

Bogdan Mihai Neamțu, dr., profesor
Universitatea „Lucian Blaga”
Bvd. Victoriei 10, Sibiu, România
Tel.: +40(0)269217989
Fax: +40(0)269217887

Recepționat 16.04.2010

Actualități în tratamentul herniilor inghinale

C. S. Berghea Neamțu¹, V. Istrate²

¹Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu, România

²Spitalul clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

New Approaches in the Treatment of Inguinal Hernias

Today, the surgical treatment of an inguinal hernia can not be considered just a simple suture of the edges of the parietal defect. Considering the data presented in the literature, we emphasize the main features of the most frequently used interventions of treating inguinal hernias. An academic classification of the surgical techniques would be: open surgical procedures with tension suture (open “tension” repair); “no tension” open surgical procedures (open “tension-free” repair); mini-invasive surgical procedures; and laparoscopic interventions. Each of these procedures can be further classified as prosthetic or non-prosthetic depending on whether synthetic or biological prostheses are used.

Key words: inguinal hernia, surgical procedures.

Новые подходы в лечении паховых грыж

В настоящее время хирургическое лечение паховой грыжи не может заключаться в простом ушивании краев дефекта. Учитывая данные, представленные в литературе, мы уделяем внимание основным особенностям вмешательств, наиболее часто используемых, для лечения паховых грыж. Академическая классификация хирургических методов включает: открытые хирургические вмешательства, миниинвазивные и лапароскопические оперативные приемы. Каждая из этих процедур может быть выполнена с использованием синтетических или биологических протезов.

Ключевые слова: грыжа паховая, хирургические процедуры.

1884 este anul când Bassini a publicat tehnica chirurgicală pentru cura herniei inghinale, care îi poartă numele. De atunci numeroase procedee au fost introduse în practică. Multe dintre ele, însă, după o primă perioadă de entuziasm, au fost abandonate, ele nefiind urmate de rezultatele scontate. Pe parcursul ultimilor 30 de ani, tratamentul chirurgical al herniilor inghinale a continuat să fie subiectul cel mai dezbătut dintre toate operațiile din chirurgia generală.

Astăzi tratamentul chirurgical al unei hernii inghinale nu mai poate fi considerat doar o simplă sutură a marginilor unui defect parietal. Este imperios necesar ca operatorul să aibă cunoștințe complete asupra anatomiei și fiziologiei peretelui abdominal și a canalului inghinal. În funcție de situația locală (tipul herniei), vârsta pacientului (tarele asociate), regimului de viață al acestuia, chirurgul poate alege fie unul dintre procedeele tisulare, fie dintre cele alloplastice, care se pot realiza în

manieră deschisă sau laparoscopică. A devenit evident faptul, că evitarea tracțiunii (tensiunii) la nivelul liniei de sutură și utilizarea bioprotezelor sunt 2 condiții respectate de un număr din ce în ce mai mare de chirurghi din întreaga lume.

Rezolvarea chirurgicală a prezentat și prezintă în continuare un interes major pentru chirurgul generalist, fapt ce a dus la dezvoltarea a numeroase tehnici. Ținând cont de datele prezente în literatură, vom puncta pricipalele caracteristici ale celor mai frecvent utilizate la ora actuală în tratamentul herniilor inghinale.

O clasificare didactică a tehnicilor chirurgicale utilizate ar fi:

- procedee chirurgicale deschise, cu sutură în tensiune (open "tension" repair);
- procedee chirurgicale deschise, „fără tensiune”, (open "tension-free" repair);
- procedee chirurgicale miniinvazive;
- procedee laparoscopice.

Fiecare din aceste procedee poate fi, la rândul său, clasificat ca protetic sau neprotetic în funcție de utilizarea sau nu a unei proteze sintetice sau biologice.

Procedee chirurgicale deschise

Tehnică Shouldice

De la începuturile ei, în 1945, această tehnică s-a bucurat de un succes continuu. Pe lângă aspectele comune cu alte operații deschise, aceasta are unele particularități atât în timpul de disecție, cât și în cel de reconstrucție. Regiunea inghinală este în totalitate disecată, pentru a identifica defectele parietale concomitente, după care urmează refacerea stratificată (laminară), realizată în maniera „tension free”. Operația se efectuează sub anestezie locală, care asigură un tonus muscular mult mai aproape de normal, acest lucru contribuind la o bună apreciere a tensiunii tesuturilor pe linia de sutură, evitând erorile care apar, din cauza relaxării musculare consecutive anesteziei generale.

Utilizarea de materiale protetice este rezervată acelor cazuri de hernie recidivată, când din cauza dezorganizării structurilor, nu se poate îndeplini condiția de „tension free”.

Dacă se consideră ca pricipal factor în alegerea unui procedeu chirurgical recidiva locală, tehnica Shouldice este urmată de o rată de recidivă de 0,13% pentru herniile inghinale indirecte și de 0,31% pentru cele directe, după un studiu, efectuat pe o perioadă de urmărire de 11 ani a unui număr de 6 773 pacienți operați în 1985, iar după o perioadă de urmărire de 17 ani, rata de recidivă a ajuns în total la 0,6%.

Cu toate că și alte tehnici, cum ar fi cele din operațiile deschise, care folosesc proteze textile și tehnicile laparoscopice, raportează o rată de recidivă.

În ceea ce privește complicațiile, sângerarea cu formarea consecutivă de hematoame a fost foarte rară, 1 caz la 5 000 de operații; retenția urinară a apărut la 3–4 cazuri, supurația la nivelul plăgii a fost prezentă în 0,6%, dar a fost modestă și doar câteva cazuri au necesitat drenaj. Atrofia testiculară după operațiile pentru hernii primare a fost de 0,02% și de 0,4% pentru cele recidivate. Atelectazia, pneumonia și flebitele au fost excepțional de rare, datorită mobilizării precoce (4).

Alt avantaj al acestei tehnici este prețul scăzut, ca de altfel și al altor procedee chirurgicale tisulare, în comparație cu tehnicile laparoscopice și cele alloplastice. Susținătorii utilizării de rutină a tehnicii laparoscopice au argumentat, că un cost mai ridicat este compensat prin recuperarea rapidă și reluarea precoce a activității cotidiene. În opinia adeptilor tehnicii Shouldice, aceste afirmații nu sunt concludente, deoarece întoarcerea la muncă depinde de mai mulți factori, tehnica folosită neputând determina singură aceste rezultate.

Tehnici chirurgicale protetice

Multitudinea procedeelelor tisulare, existența constantă a recidivelor, ingeniozitatea chirurgilor, au condus la promovarea și utilizarea pe scară tot mai largă a tehnicilor chirurgicale, care utilizează materiale protetice, denumite biomateriale, acestea fiind din ce în ce mai performante, din punct de vedere al rezistenței mecanice, toleranței imunologice și înglobării biologice. Rezultatele au fost concretizate într-o scădere importantă a invazivității operatorii și a ratei de recidivă (7).

Din 1989, Rutkow și Robbins au promovat utilizarea în cura chirurgicală a herniilor inghinale indirecte de mici dimensiuni, apoi și în cele mari, ca și în cele directe și femurale, a unui dispozitiv din Marlex: proteza preformată, sub formă de umbrelă (con cu suprafața cutată), care se introduce în defectul parietal de la nivelul canalului inghinal, fără ca acest „device” să își modifice forma, adică să se extindă. Inițial, dopul astfel format, a fost lăsat liber; ulterior, s-a revenit și s-a recomandat fixarea protezei în câteva puncte la marginile defectului aponevrotic, pentru a preveni migrarea ei. Numele acestui dispozitiv este PerFix, iar tehnica se numește „PerFix plug”. Suplimentar, peretele posterior al canalului inghinal este întărit cu o proteză plană din Marlex, poziționată fără a fi fixată, anterior de acesta. Capătul lateral (extern) trebuie să depășească nivelul orificiului inghinal profund, iar cel medial să ajungă la simfiza pubiană. Procedeele se deosebește de tehnica Lichtenstein, prin faptul că lasă nesuturată această plasă plană.

O analiză a rezultatelor tehnicii respective, pe parcursul a 10 ani, a demonstrat eficacitatea acesteia. Corect executată, se însoțește de o rată de recidivă mai mică decât operația Lichtenstein, dar este mult mai simplă de realizat, necesită o incizie mai mică, o disecție redusă și puține suturi de realizat. Este utilă în tratamentul chirurgical atât al herniilor inghinale primare, cât și al celor recidivate. Această tehnică reduce morbiditatea operatorie și disconfortul postoperator pe termen scurt și lung. Disecția sacului herniar și manipularea minimă a funiculului spermatic fac improbabilă apariția unor leziuni ale vaselor genitale și a ductului deferent (6). În cazul herniilor recidivate și a celor inghinosrotale, care ar presupune o disecție dificilă, autorii recomandă secționarea sacului cu abandonarea capătului distal, urmată de o disecție meticuloasă numai a celui proximal, până la eliberarea orificiului inghinal profund sau a defectului parietal, evitând în acest mod apariția edemului testicular, urmat de orhită cronică și atrofie testiculară.

Având la activ peste 4 000 de operații PerFix plug, Rutkow a observat o rată de recidivă de sub 0,4% (8).

Infecțiile severe, care au necesitat tratament antibiotic, au apărut la mai puțin de 1%, dar nu s-a înregistrat nici un caz,

care să necesite extragerea protezei de polipropilenă. S-au consemnat doar 2 cazuri de orhită ischemică și un caz cu durere persistentă postoperatorie. Nu au fost cazuri de reacții adverse sau leziuni ale țesuturilor învecinate protezei, nici cazuri de retenție urinară. Absența acesteia s-a datorat și faptului, că s-a utilizat anestezia peridurală, care beneficiază și de avantajul, că pacientul poate efectua un efort de tuse, dând astfel posibilitatea chirurgului să testeze integritatea reparării structurilor la sfârșitul operației. Anestezia locală nu este agreată, din cauza infiltrării anestezicului între structuri, făcând dificilă utilizarea electrocauterului. Este, însă, recomandată în general utilizarea de rutină a electrocauterului în chirurgia canalului inghinal, fiind urmată de scădere importantă a apariției seroamelor și hematoamelor (2).

Tehnica mai sus menționată este însoțită de disconfort minim pentru pacient și permite reluarea rapidă a activităților zilnice: 95% dintre pacienți și-au reluat activitatea după 72 de ore de la operație, la 7 zile procentul ajungând la 98% și numai un procent mic a necesitat până la 2 săptămâni de repaus postoperator (4).

Pragmatic privind lucrurile, "PerFix plug" este una dintre cele mai simple tehnici chirurgicale în tratamentul herniilor inghinale și necesită o curbă redusă de învățare. Trebuie remarcat, că față de procedeele tisulare rămâne totuși o tehnică, care trebuie foarte corect executată, pentru a evita potențialele complicații (ca și în cazul altor procedee alloplastice) și are un preț de cost mai ridicat. Este de evitat în herniile inghinale multiplu recidivate (2). Disponibilitatea scăzută a protezei și prețul ei fac ca această tehnică să fie puțin utilizată la noi în țară.

Tehnica Lichtenstein

Cu mulți ani înainte de a se utiliza curent proteze pentru tratamentul chirurgical al herniilor inghinale primare, Lichtenstein a susținut utilizarea de rutină a anesteziei locale, care este urmată de mobilizare precoce și spitalizare doar de o singură zi. În prima ediție a cărții sale (1970), el descrie folosirea unei plase din plastic de 3cm x 8cm, pentru a întări sutura, în cazul tratamentului herniilor directe și indirecte. El a recunoscut, că tensiunea la nivelul liniei de sutură este principalul factor de eșec al tratamentului chirurgical al herniilor inghinale și, deci evitarea acesteia va scădea semnificativ rata de recidivă locală; în 1986, publică tehnica care îi va purta numele, în care utilizează o proteză textilă de 5 x 10 cm.

Caracteristicile acestei tehnici sunt: folosirea anesteziei locale, asigurarea unei dimensiuni adecvate ale protezei textile, sutura colțului infero-medial al plasei să acopere tuberculul pubic, prinderea celor 2 margini ale plasei să fie făcută cu fir continuu sau fire separate, dar în tensiune moderată, care nu trebuie să ischemizeze țesuturile sau să producă durere, suprapunerea și fixarea celor 2 părți de la polul lateral după crearea slitului, fără a strangula funiculul spermatic, încurajarea mobilizării precoce.

În 1989 putini chirurghi au crezut în veridicitatea rezultatelor comunicate de Lichtenstein după 1000 de operații consecutive cu complicații minime și nici o recidivă la un interval de 1-5 ani de urmărire, propunând utilizarea de rutină a acestui procedeu în toate tipurile de hernii. Se evită utilizarea

respectivei tehnici la pacienții cu recidive multiple și la cei, la care *fascia transversalis* este foarte slab reprezentată, aceștia fiind candidați pentru o tehnică alloplastică preperitoneală.

Pentru chirurgii, care au asimilat și practicat această tehnică, rezultatele au fost spectaculoase, afirmativ cu cea mai mică rată de recidivă, obținută până acum în chirurgia deschisă.

Judecarea unei tehnici chirurgicale, adresată herniilor inghinale numai după rata de recidivă, a fost considerată limitată și de aceea, în 1998 au fost studiate rezultatele aplicării tehnicii Lichtenstein la un lot de 3175 pacienți operați în „British Hernia Center”. Rezultatele au fost pe măsura așteptărilor:

- nu au fost cazuri de retenție urinară postoperatorie;
- 2% au dezvoltat hematom, 2 cazuri necesitând drenaj;
- 1,5% au avut supurații parietale; toate însă au răspuns bine la tratamentul cu antibiotice, doar 3 cazuri au necesitat drenajul unor abcese;
- 1% au prezentat tumefacție testiculară, dar nu a fost întâlnit nici un caz cu atrofie testiculară ulterioară;
- durerea persistentă la 2 luni a fost acuzată de 15 dintre pacienți, iar la 1 an - de 0,4%;
- durata până la reluarea activității a fost, în cazul celor ce depuneau eforturi fizice, de 12 zile; pentru cei ce efectuau munci mai puțin solicitante fizic, această perioadă a fost de 7-8 zile (4).

De asemenea, au început să apară o serie de articole, care făceau comparație între procedeul Lichtenstein și celelate procedee alloplastice „tension free” cu procedeele tisulare. În anul 2000, centralizând datele obținute în mai multe studii efectuate în UE, s-a demonstrat, că incidența recurenței și a durerilor prelungite postoperatorii a fost mai mică în cazul procedeeleor alloplastice, iar rata complicațiilor a fost egală în cele 2 grupuri, fiind ca atare nefondată frica de infecții și durere cronică, pe care mulți chirurghi au asociat-o utilizării protezelor textile (2).

Tehnica Lichtenstein a deschis o eră nouă în tratamentul herniilor inghinale. Utilizarea anesteziei locale, care reduce durata spitalizării la 1 zi, faptul că nu necesită instrumentar deosebit, care se reflectă în prețul scăzut, fără a face rabat de la siguranță, precum și rezultate excelente postoperatorii, complicațiile putine, rata de recidivă foarte scăzută, însoțite de o curbă mică de învățare, au făcut ca în prezent operația Lichtenstein să fie considerată standardul de aur în chirurgia herniilor inghinale.

Tehnica laparoscopică

Concomitent cu larga acceptare a tehnicii Lichtenstein, a apărut și a fost îmbrățișată de un număr important de centre, tehnica laparoscopică. Această tehnică cu avantajele și dezavantajele ei, a promovat ideea, că nu numai rata recidivei este importantă în alegerea unui procedeu chirurgical și că o serie de alți factori trebuie luați în considerare. Aceștia sunt: gradul de dificultate în executarea procedeuului, reproductibilitatea de către chirurgii aflați la debutul carierei, probabilitatea și severitatea complicațiilor, disconfortul postoperator, timpul trecut până la reluarea activității și nu în ultimul rând costurile necesare.

Utilizarea laparoscopiei în tratamentul herniilor inghinale a fost realizată pentru prima dată de Ger, Schutz, Corbitt și

Fillipi la începutul anilor 90 și a cunoscut o mare popularitate, devenind a doua operație ca frecvență după colecistectomia laparoscopică.

La ora actuală există 2 procedee laparoscopice utilizate frecvent: tehnica transabdominală preperitoneală (TAPP) și tehnica total extraperitoneală (TEP). Ambele se bazează pe același principiu de a plasa o proteză de polipropilenă în spațiul preperitoneal, descris de Stoppa. Diferențele rezidă din modalitatea de a ajunge în acest spațiu. Dacă în TAPP se practică incizia peritoneului pentru a pătrunde din cavitatea peritoneală în spațiul preperitoneal, în TEP disecția este inițiată și realizată direct în spațiul preperitoneal.

Indicațiile pentru rezolvarea pe cale laparoscopică a herniilor inghinale sunt în mare aceleași, ca și în chirurgia deschisă. Contraindicațiile (relative sau absolute) includ antecedente chirurgicale în etajul abdominal inferior, inclusiv pe cele din spațiul extraperitoneal, cum ar fi prostatectomia radicală retropubiană, radioterapia pelvică și pacienții cu afecțiuni cardiace sau pulmonare, care au contraindicație pentru anestezia generală.

Tehnica laparoscopică este foarte utilă în herniile inghinale bilaterale, deoarece pacientul va avea doar 3, maximum 4 incizii mici (0,5-1cm), în loc de 2 incizii mari, scăzând astfel disconfortul postoperator și timpul până la reluarea activității. Un alt avantaj al abordului laparoscopic este și faptul, ca în acest mod, se pot diagnostica hernii inghinale inaparente clinic de partea contralaterală cu cea, pentru care s-a prezentat pacientul, ambele defecte putând fi rezolvate în aceeași ședință operatorie. După unii autori, incidența acestor hernii oculate ar fi între 20 – 50%.

O altă categorie, pentru care abordul laparoscopic este foarte util, este cea a herniilor inghinale recidivate după tehnicile deschise, pe cale anterioară. În aceste cazuri, chirurgul conduce disecția într-un spațiu nemodificat de remanieri fibroase, iar reintervenția pentru recidiva herniară, grefată ea însăși de o rată crescută de recurență, nu trebuie să lase defecte parietale nedescoperite și netratate;

Recurența în tehnica laparoscopică este apreciată ca fiind de 0.5-0.7% (7).

Este încă incert rolul fixării plasei; unii autori au constatat o rată de recidivă asemănătoare între cele 2 modalități de tratare a protezei, alții au arătat, că recidiva este mai frecventă când aceasta nu este fixată. La un număr mic de pacienți, a fost consemnată deplasarea protezei, din cauza unui hematom sau serom, aceasta fiind urmată de recidiva herniară. De apariția unei astfel de situații este responsabilă tehnica operatorie (disecție grosieră, fixare inadecvată), dar sunt și factori, care ies de sub controlul chirurgului (coagulopatii, țesuturi friabile).

Entuziasmul pentru tehnica laparoscopică a mai diminuat, atunci când au început să fie raportate complicații rare, dar severe. Dintre complicațiile intraoperatorii sunt menționate leziuni ale anselor intestinale, vezicii urinare, vaselor femurale, epigastrice inferioare și gonadale, hemoragii la porțile pentru trocare, emfizem subcutanat, pneumomediastin, pneumotorax, prinderea unor filete nervoase în mijloacele de fixare ale protezei. În unele studii s-a arătat, că pe o perioadă de 6 ani

rata acestor complicații a fost de 2,7%. S-a observat însă, că dacă în primii 3 ani, această rată a fost de 5,6%, în cea de-a doua perioadă a scăzut la 0,5%, datorită amplificării experienței (4). În pofida acestor probleme inițiale și complicațiilor specifice tehnicii, laparoscopia s-a dovedit un procedeu sigur în mâinile chirurgilor experimentați.

Rămâne un punct sensibil al acestei tehnici gradul de reproductibilitate. Spre deosebire de tehnica Lichtenstein, abordul laparoscopic necesită o curbă lungă de învățare. Se apreciază că este nevoie de 30-50 de operații pentru a stăpâni aceste tehnici (TAPP, TEP), fiind necesară la început o supraveghere atentă din partea unor chirurghi experimentați (5).

Nu este de neglijat nici costul unui tratament laparoscopic pentru herniile inghinale. Necesitând instrumentar specific și anestezie generală, care implică și o spitalizare mai lungă, tehnica laparoscopică crește diferența de preț față de o operație clasică cu aproximativ 650\$ (300-800\$).

Cu toate aceste probleme, tehnica laparoscopică are avantaje de necontestat; astfel, durerea acută și cronică postoperatorie sunt mai reduse, convalescența este și ea semnificativ scurtată și însoțită de o întoarcere timpurie la locul de muncă, comparativ cu tehnicile clasice. Operația laparoscopică poate fi de cele mai multe ori realizată în siguranță și este însoțită de rata de recurență scăzută. Durata mai mare a operației, dificultatea de a învăța această tehnică și costul mai mare, nu permit totuși folosirea de rutină a acesteia. În SUA operațiile laparoscopice reprezintă 15-20% din numărul total de operații pentru hernii inghinale (5).

Astăzi, este de dorit ca toți chirurgii să cunoască atât tehnicile clasice, cât și pe cele laparoscopice și să le aplice pe acestea din urmă la pacienții tineri, care doresc o rapidă întoarcere la locul de muncă și în cazul herniilor bilaterale și recidivate.

Tehnica Kugel. Un pas important în tratamentul herniilor inghinale a fost și introducerea abordului preperitoneal în chirurgia deschisă. Tehnica Kugel constă în instalarea unui dispozitiv protetic în spațiul properitoneal, bineînțeles după reducerea și tratarea sacului herniar. Aplicând proteza de aceeași parte a peretelui abdominal, unde se exercită și presiunea intraabdominală, aceasta (presiunea) contribuie la menținerea integrității reparației peretelui abdominal și nu acționează ca un "inamic", cum se întâmplă în tehnicile care folosesc abordul anterior.

Proteza a fost concepută ca un dispozitiv, care să poată fi introdus în spațiul properitoneal printr-o incizie minimă, apoi prin proprietățile ei, proteza se extinde, urmând să fie fixată în acest spațiu de presiune intraabdominală; este confecționată din 2 straturi de polipropilenă.

Dacă, initial, acest dispozitiv era confecționat de chirurg din plasă de polipropilenă, acum este produs industrial din același material. Între anii 1994 și 2003, promotorul acestei tehnici (R. D. Kugel) a folosit-o în tratamentul a 1468 de hernii inghinale, atât primare cât și recidivate (115 hernii). S-au înregistrat 6 recurențe, dintre care doar una pe parcursul ultimilor 5 ani. Acest lucru a fost pus pe seama creșterii experienței chirurgului. Recurențele au apărut după tratamentul herniilor inghinale primare și nici una nu a fost consemnată după operațiile pentru recidiva herniară. Rata totală de re-

curență a fost de 0,4%. Supurația postoperatorie a apărut la 5 pacienți și a necesitat drenaj; doar într-un singur caz, din cauza suprainfectării unui hematom, a fost necesară extragerea plasei după 3 săptămâni de la operație. Au mai fost 2 cazuri operate pentru hernie bilaterală, care s-au prezentat după 2 ani cu supurații ale regiunii inghinale, care au necesitat de asemenea extragerea protezelor (4).

Această tehnică permite repararea defectelor parietale și protejarea întregii arii inghinale, inclusiv a canalului femural. Este foarte ușor de aplicat la pacienții, care au recidivă herniară, după o tehnică deschisă cu abord anterior, nu are un preț de cost mare și este socotită mai sigură decât tehnica laparoscopică, oferind rezultate comparabile cu aceasta. Dacă repererele anatomice sunt inițial mai puțin familiare în acest abord, odată învățată, tehnica Kugel are și un alt beneficiu: o mai bună înțelegere a anatomiei regiunii inghinale și a mecanismelor, care favorizează sau se opun apariției herniei (3).

Pe lângă un risc scăzut de recidivă, utilizarea acestei tehnici cu anestezie locală, rahidiană sau epidurală, este urmată de o spitalizare și o perioadă de recuperare redusă.

Concluzii

O privire de ansamblu asupra rezultatelor studiilor efectuate privind tratamentul chirurgical al herniilor inghinale, a arătat tendința continuă de optimizare. Cele mai noi modificări în chirurgia deschisă au constat în îmbunătățirea protezelor și plasarea lor în spațiul preperitoneal. Deși tratamentul laparoscopic al herniilor a fost urmat la începutul anilor 90 de cea mai mică rată de recidivă și de o întoarcere rapidă la activitatea cotidiană, acum, la începutul secolului 21, aceste rezultate au fost egale de chirurgia deschisă prin folosirea

proceelor alloplastice. Se pare că cele mai bune rezultate postoperatorii, se obțin prin standardizarea tehnicii operatorii odată cu câștigarea experienței.

Rămâne la alegerea chirurgului procedeul de utilizat în repararea unui defect parietal inghinal, el trebuind să țină cont de: particularitățile cazului, experiența proprie, complicațiile posibile, costurile operatorii și de rezultatele comunicate în literatura de specialitate referitoare la tehnica aleasă.

Bibliografie

1. Hernia Triallist Colaboration Repair of groin hernias with synthetic mesh: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2002;235:322-32.
2. Rutkow I, Robbins A. "Tension-Free" inguinal herniorrhaphy: a preliminary report on the mesh-plug technique. *Surgery.* 1993;114:3-8.
3. Kugel RD. Minimally invasive non-laparoscopic preperitoneal and sutureless inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg.* 1999;178:298-302.
4. Hernia Repair. *Surg Clin N Amer.* 2003;83:5.
5. Voyles CR, Hamilton BJ. Meta-analysis of laparoscopic inguinal hernia trials favors open hernia repair with preperitoneal prosthesis. *Am J Surg.* 2002;184:6-10.
6. Gavrilaș F, Oprea V. Elemente de chirurgie în hernia inghino-femurală. Cluj-Napoca: Oelty. 2002.
7. Sabău D, Oprescu S, Iordache N, ș.a. Chirurgia deschisă, miniinvasivă și laparoscopică a defectelor parietale abdominale. București: Editura Medicală. 2000.
8. Corcione Francesco. New procedures in open hernia surgery. Springer-Verlag France. 2004;64-65.

Viorel Istrate

Spitalul clinic al Ministerului Sănătății

Chișinău, str. A. Pușkin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ro

Recepționat 16.04.2010

Populația vârstnică - problemă de sănătate publică

D. Tintiu, A. Negară, T. Grejdian, N. Blaja-Lisnic, A. Lavric, L. Margine

Catedra Sănătate Publică și Management, USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova

Elderly People – Concern of Public Health

Demographic aging is an irreversible historical process, affecting the entire population both through conditionalities and its many consequences. Currently, the age group with the highest growth rate is considered to be 80 years and older. This process is not due to "population aging", but instead it is the result of the region's depopulation and the reduction of the younger generations resulting from declining birth rates and maintaining high levels of infant mortality and high levels of emigration of women of reproductive age, mostly from rural areas.

Key words: aging, demography, public health.

Пожилые люди - проблема общественного здравоохранения

Старение населения – это исторический и необратимый процесс, затрагивающий всё население, как напрямую, так и через свои многочисленные последствия. В настоящее время возрастная группа с наиболее высокими темпами роста считается от 80 лет, что обусловлено не «старением населения», а депопуляцией населения, сокращением доли молодого поколения из-за снижения рождаемости и поддержания высокого уровня детской смертности в регионе, а также высокого уровня эмиграции среди женщин репродуктивного возраста, в основном из сельских районов.

Ключевые слова: старение, демография, здравоохранение.

În cadrul planurilor naționale de asigurare a serviciilor de sănătate, elaborarea și fundamentarea programelor de sănătate, planificarea resurselor și optimizarea rețelei sanitare, cunoașterea reală a stării de sănătate a populației în diferite grupe de vârstă și sex dețin un rol primordial. În acest sens, este necesară organizarea și desfășurarea cercetărilor științifice de studiere a stării sănătății diferitor categorii de populație.

Totodată, studiile demografice din ultimii ani evidențiază schimbări esențiale în structura demografică a populației. Acest important fenomen demografic se datorează modificărilor înregistrate de evoluția principalilor indicatori demografici: natalitatea și mortalitatea, caracterizați printr-o tendință constantă de scădere a natalității și fertilității, pe de o parte, și prin reducerea mortalității generale (dar mai ales a mortalității infantile, a copiilor și adulților tineri), pe de altă parte, fenomen cunoscut sub denumirea de „tranzacție demografică”.

Îmbătrânirea demografică este un proces istoric, ireversibil, care afectează întreaga populație, atât prin condiționările existente, cât și prin multiplele sale consecințe. Procesul de îmbătrânire a populației se datorează îndeosebi scăderii natalității, îmbătrânirea „de bază” și mai puțin creșterii duratei medii a vieții, îmbătrânirea „de vârf”, noțiunile referindu-se la baza și vârful piramidei vârstelor. Asistăm deci, astăzi, mai ales în țările avansate, la fenomenul spectaculos al „răsturnării piramidei vârstelor”.

Fenomenul este datorat:

- creșterii numărului absolut al populației vârstnice și a ponderii ei în populația totală;
- scăderii natalității;
- creșterii speranței de viață;
- ritmului de creștere al acestei categorii, mai mare ca al populației generale (dacă în 1990 populația vârstnică reprezenta 4% din întreaga populație a țărilor în curs de dezvoltare și 12% - în țările dezvoltate, în anul 2005 - 18% din populație, iar în anul 2020 - 22%).

Grupa de vârstă cu cel mai mare ritm de creștere este considerată cea de 80 de ani și peste.

Îmbătrânirea este un proces sau un cumul de procese de involuție somatică și funcțională ireversibile, esențial individuale și nu globale.

Există diferențe între țări privind vârsta legală de pensionare, precum și (după unii) considerarea începutului vârstei a III-a, atât pentru sexul feminin, cât și masculin.

Longevitatea se obține numai dacă există și se menține o „stare de bine” a individului. Acest lucru este realizat numai în familie și de către familie, care are obligația menținerii unui climat, atât de dorit, de benefic și meritat, celor pe care îi prețuim pentru ceea ce au fost și sunt, părinții și bunicii sau străbunicii noștri.

Este cunoscut faptul, că armonia vieții de familie, genera-toare de satisfacții și realizări, este unul dintre factorii psiho-sociali cu rol sanogenetic și unul dintre elementele cheie, ce influențează favorabil durata vieții. Longevitatea, în forma ei activă, nu ni se oferă, ci trebuie cucerită; a ști să o cucerești, a ști să îmbătrânești, este deopotrivă o știință și o artă, iar secretul acestei reușite este viață activă, în mijlocul familiei.

Starea de sănătate a populației de vârsta a treia este direct influențată de bunăstarea socială.

În ultimul deceniu, în determinarea stării de sănătate a vârstnicului, se insistă tot mai mult pe metode epidemiologice și pe autoevaluarea stării de sănătate. Autoevaluarea se bazează pe capacitatea individului de a-și evalua singur starea funcțională și raportul dependență/independență în legătură cu activitatea vieții zilnice.

O stare bună de sănătate, pe parcursul întregii vieți, este elementul determinant al unei bătrânețe sănătoase, satisfăcătoare.

Evoluția morbidității generale și specifice, precum și a morbidității la persoanele de vârsta a III-a sunt mult influențate de o serie de factori socio-economici: sărăcia, singurătatea, lipsa locuinței sau locuința improprie nevoilor specifice vârstei, dependența socio-financiară, lipsa afecțiunii din partea celor dragi, lipsa înțelegerii, toleranței, pierderea oricărui țel, a unui sens în viață, depresia, etc.

Consecințele fenomenului de îmbătrânire a populației pot fi:

1. demografice:

- creșterea numărului populației vârstnice;
- creșterea numărului familiilor fără copii și cu persoane vârstnice.

2. medicale:

- polimorbiditate;
- creșterea consumului medical (Organizația Mondială a Sănătății consideră că doar 10% din tineri manifestă afecțiune pentru bătrâni și doar 2% din vârstnici sunt sănătoși).

3. sociale

- pierderea autonomiei;
- incapacitate funcțională parțială sau totală, de unde nevoia de servicii sociale adecvate.

Fenomenul de îmbătrânire este asociat cu creșterea morbidității, în special cu alură cronică, cu incapacitate de muncă fizică, ce au o durată din ce în ce mai lungă, terminând cu dependența familială și socială, dependența însemnând ajutorul necesar chiar și în activitățile de bază ale vieții cotidiene: igiena personală, deplasarea (chiar și în incinta locuinței), îmbrăcatul-dezbrăcatul, alimentația, igiena și salubritatea în locuința proprie.

Datorită duratei medii de viață mai mare cu 6-8 ani la sexul feminin față de cel masculin, femeile vârstnice reprezintă o pondere mare a acestei subpopulații, cu o situație și mai grea decât a bătrânilor, datorită unor cauze social-economice și medicale cum ar fi: pensiile mai mici, procent mult mai mare de văduve, pondere mai mare de boli cronice cu incapacitate de muncă, dependență socială.

Aceste consecințe ale îmbătrânirii populației, impun gândirea și aplicarea unor strategii pe termen mediu și lung care să vizeze:

1. organizarea de rețele de servicii comunitare ambulatorii de îngrijire și ocrotire a vârstnicilor la domiciliu (centre de îngrijire de zi, de noapte, de asistență medico-socială la domiciliu, de asistență socială specifică vârstnicului, unități ambulatorii sau rețea de asistență terminală);

2. organizarea de instituții de îngrijire pe termen lung, unde să se acorde asistență socială (case de retragere pentru pensionari, pentru bătrâni), sau socio-medicală, pentru persoane cu afecțiuni cronice dependente (cămin-spital pentru bolnavi cronici sau unități pentru afecțiuni psihice). În țările Europei de Vest, numai 20% din vârstnici sunt internați în acest tip de unități, restul sunt îngrijiți în familie sau la propriul lor domiciliu.

3. realizarea unor programe de screening pentru identificarea vârstnicilor, care pot să rămână la domiciliu, integrați în familiile lor, precum și a celor care trebuie îngrijiți în Instituții speciale Rezidențiale;

4. facilități comunitare pentru familiile, care au în îngrijire vârstnici cu probleme sociale/socio-medice.

Sarcinile Instituțiilor Sociale, care oferă servicii destinate populației vârstnice sunt:

1. îngrijirile trebuie să fie de tip „întrerupt”, în sensul că aceste îngrijiri trebuie acordate sub aspectul procurării hranei, asigurării ajutorului în menaj, a ajutorului în toaleta zilnică și nu preluarea în totalitate a sarcinilor persoanelor vârstnice;

2. stimularea materială pentru persoanele sau familiile, care au în îngrijirea lor vârstnici la domiciliu;

3. îngrijiri de tip „nursing”, realizate de cadre cu pregătire medicală medie, care se deplasează la domiciliul vârstnicului, asigurându-i asistență medicală și socială;

4. integrarea vârstnicului în viața comunității și stimularea implicării lui.

Concluzii

În societatea contemporană, se înregistrează o tendință de creștere a numărului de familii nucleare compuse numai din soț – soție și copii a familiilor monoparentale și scăderea numărului de familii lărgite pe verticală sau orizontală sau pe ambele sensuri, care cuprind și vârstnici (părinții cuplului, bunicii și rudele în vârstă, etc.).

E corect să vorbim nu de îmbătrânirea populației, deoarece nivelul duratei vieții este sub cel european mai pronunțat la

bărbați, ci să vorbim de declinul demografic prin depopularea regiunii și reducerea ponderii generațiilor tinere, generate de scăderea natalității și menținerea nivelului înalt al mortalității infantile, precum și nivelul sporit al emigrării populației feminine de vârstă reproductivă, preponderent din mediul rural.

Moldova are nevoie de politici demografice coerente pentru a preveni deșertul demografic și a ieși din declinul economic. Este recunoscut faptul, că fenomenul sărăciei se localizează acolo, unde nivelul de educație este scăzut.

Promovarea creșterii ocupării forței de muncă ar permite acumularea finanțelor publice sustenabile, necesare pentru garantarea pensiilor, serviciilor de sănătate și îngrijirilor adecvate pe termen lung.

Prin Hotărârea de Guvern nr.126 din 07.02.2007 a fost instituită Comisia Națională pentru Populație și Dezvoltare și prin Hotărârea de Guvern nr. 471/2007 a fost aprobat Planul de Acțiuni Urgente în domeniul Demografic.

Dar aflându-ne în fața unei noi realități demografice, la care trebuie să ne adaptăm și în baza căreia trebuie să acționăm, este necesar ca aceste politici să fie justificate științific și susținute financiar, întrucât dinamica populației este complexă și eventualele erori pot fi costisitoare și dramatice pentru generațiile viitoare.

Bibliografie

1. Borzan Cristina Maria, Mocean Florea. Sănătate Publică. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”. 2002;274.
2. Duda Rene. Gerontologie medico-socială. Iași: Junimea. 1983;185.
3. Enăchescu D, Marcu GrM. Sănătate Publică și Management sanitar. București: All. 1995;320.
4. Melnic B. Omul. Geneza existenței umane. Chișinău, 1998;220.
5. Duda Rene. Sănătate Publică și Management. Iași: Moldtip. 1996;220.

Dumitru Tintiuc, dr. h., profesor
Catedra Sănătate Publică și Management
USMF „Nicolae Testemițanu”
Bd Ștefan cel Mare, 194
Tel.: 205248
E-mail: sanuspublic@mednet.md

Recepționat 16.04.2010

Хроническое легочное сердце: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение

И. Буторов, Г. Некула, М. Цыберняк, С. Буторов, Н. Корнейчук, В. Ремиш

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

⁴Academia Militară și Medicală „S. Kirov”, Sanct-Petersburg, Federația Rusă

⁵Universitatea Liberă Internațională a Moldovei

I. Butorov, Gh. Necula, M. Tiberneac, S. Butorov, N. Korneiciuk, V. Remish

Chronic Pulmonary Heart: Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment

According to the definition of the WHO Expert Committee, chronic pulmonary heart (CPH) is the hypertrophy or the combination of hypertrophy and dilatation of the right ventricle, deriving from diseases that affect the structure or function of the lungs, or both simultaneously. In addition, CPH often involves the left ventricle very early in the development of its dysfunction, which is caused by hypoxemia, infections, toxic effects and mechanical factors (compression by the dilated right ventricle, paradoxical motion of interventricular septum and its protrusion into the cavity of the left ventricle).

Key words: chronic pulmonary heart, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Хроническое легочное сердце: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение

Согласно определению Комитета экспертов ВОЗ, хроническое легочное сердце (ХЛС) - это гипертрофия или сочетание гипертрофии и дилатации правого желудочка, возникшие на почве заболеваний, поражающих структуру или функцию легких, или и то и другое одновременно. ХЛС развивается при хронических обструктивных заболеваниях легких, осложняющихся развитием легочной гипертензии. Одной из сложнейших клинических задач является лечение декомпенсированного ХЛС, что в значительной мере объясняется сложностью патогенеза и лежащей в его основе легочной гипертензии.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение.

Согласно определению Комитета экспертов ВОЗ, хроническое легочное сердце (ХЛС) - это гипертрофия или сочетание гипертрофии и дилатации правого желудочка, возникшие на почве заболеваний, поражающих структуру или функцию легких, или то и другое одновременно. Кроме того, при ХЛС довольно рано вовлекается в процесс левый желудочек с развитием его дисфункции, что связано с гипоксемией, инфекционно-токсическими влияниями и механическими факторами (сдавлением левого желудочка дилатированным правым, парадоксальным движением межжелудочковой перегородки и ее выпячиванием в полость левого желудочка, что затрудняет его наполнение).

Этиология и патогенез

ХЛС развивается при хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ), осложняющихся развитием легочной гипертензии (ЛГ) [1]. Указывается на возможность развития ХЛС в результате повторных множественных тромбоэмболий мелких ветвей легочной артерии. В последнее время показано, что ХЛС может развиваться и при поражениях крупных сосудов: примерно у 15% больных, перенесших эмболию крупных легочных артерий, через несколько месяцев или лет развивается хроническая постэмболическая ЛГ с последующим развитием ХЛС. Основным фактором, приводящим к развитию ХЛС, является повышение давления в легочной артерии: среднего давления в условиях покоя - выше 20, систолического - выше 30 и диастоли-

ческого давления - выше 9 мм рт. ст. [1, 6]. Основное значение имеет повышение среднего давления легочной артерии. Механизмы развития легочной гипертензии несколько отличаются при различных заболеваниях, что необходимо учитывать при лечении. В этой связи, будут рассмотрены механизмы развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая является наиболее частой причиной ХЛС. Основное значение в развитии ЛГ имеет альвеолярная гипоксия, связанная с нарушением вентиляции, которая рефлекторным путем вызывает спазм мелких артерий и артериол легких (альвеолярно-капиллярный рефлекс Эйлера-Лильестранда). В нормальных условиях этот рефлекс имеет приспособительное значение, так как приводит легочное кровообращение (перфузию) в соответствие с легочной вентиляцией. В начале заболевания, при улучшении вентиляции и устранении альвеолярной гипоксии, давление в легочной артерии может нормализоваться, то есть изменения носят функциональный характер. Однако, при длительном действии альвеолярно-капиллярного рефлекса развиваются анатомические изменения в сосудистой стенке, что приводит к стойкой ЛГ, которая лишь частично снижается при уменьшении альвеолярной гипоксии.

Морфологические (стойкие, необратимые) патогенетические факторы ЛГ связаны с редукцией сосудов малого круга кровообращения, которая особенно выражена при наличии эмфиземы и фиброза легких. В этих случаях наблюдается атрофия и разрыв альвеолярных

перегородок, облитерация и запустевание легочных артериол и капилляров, сдавление сохранившихся сосудов и развитие в них множественных микротромбозов. К редукции сосудистого русла приводит также снижение уровня легочного сурфактанта, который в условиях гипоксии разрушается, что обуславливает формирование множественных микроателектазов и прогрессирование эмфиземы. Наряду с названными механизмами развития ЛГ при ХОБЛ и других диффузных заболеваниях легких (ДЗЛ) необходимо учитывать и другие патогенетические факторы. Развивающаяся у больных легочная недостаточность (ЛН) приводит к развитию артериальной гипоксемии и гипоксии. Последние сопровождаются, с одной стороны, компенсаторным увеличением минутного объема кровообращения и увеличением кровенаполнения малого круга, с другой, часто осложняются эритроцитозом, увеличением объема циркулирующей крови, повышением ее вязкости и нарушением микроциркуляции. Указанные нарушения являются дополнительными и патогенетическими факторами развития ЛГ. Многие авторы признают также роль в генезе ЛГ и изменений при ДЗЛ биомеханики дыхания. Имеется в виду повышение внутригрудного и внутриальвеолярного давления в фазе выдоха, что приводит к механическому сдавливанию кровеносных сосудов в легких и уменьшению их просвета.

В практическом отношении важным является установление роли повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в генезе не только сердечной недостаточности при ХЛС, но и ЛГ. У больных ХОБЛ с ЛН (с наличием гипоксии и ацидоза) установлено увеличение ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и компонентов РААС (ренина, альдостерона), которые способствуют не только изменениям в миокарде, но и увеличению ЛГ. При этом каждое обострение ХОБЛ сопровождается возрастанием активности АПФ, что может играть важную роль в поддержании воспаления, обструкции, ЛГ и ремоделировании миокарда. В последние годы доказано значение в генезе ЛГ нарушения функции эндотелия легочных сосудов. В регуляции сосудистого тонуса принимают участие синтезируемые эндотелием вазоконстрикторное вещество эндотелин (ЕТ) и вазодилаторные субстанции – оксид азота (NO) и простаглицлин. В условиях хронической гипоксии наблюдается повышение секреции эндотелина и снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов.

Воздействие эндотелина на сосудистую стенку опосредуется двумя видами рецепторов - типа А (ЕТ_A) и типа В (ЕТ_B). Патогенное действие имеет стимуляция рецепторов типа А, которая вызывает сокращение гладкомышечных клеток и приводит к спазму сосудов, а также усиливает пролиферацию различных морфологических структур сосудистой стенки путем увеличения выделения факторов роста, потенцирует агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке. Некоторые авторы считают повышение продукции эндотелина главным фактором ремоделирования легочных сосудов, которое начинается уже на ранних этапах заболевания [1].

При хронической гипоксемии наблюдается так же снижение выработки релаксирующих факторов, в том числе простаглицлина, простаглицдина Е2 и оксида азота. Особое значение в генезе ЛГ, в частности у больных ХОБЛ, имеет снижение секреции оксида азота. NO является не только мощным эндогенным вазодилатором, но и уменьшает коагуляцию крови, агрегацию тромбоцитов и их адгезию. Наряду с этим он тормозит процессы ремоделирования легочных сосудов, подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. В связи с этим, угнетение синтеза NO рассматривается как один из основных патогенетических механизмов развития ЛГ и ХЛС.

При интерстициальных заболеваниях легких, например при идиопатическом легочном фиброзе и неспецифической интерстициальной пневмонии, в механизме развития ЛГ важная роль отводится также гипоксии и альвеолярно-капиллярному блоку. Но, по-видимому, основное значение принадлежит редукции сосудистого русла вследствие ремоделирования легочных сосудов в связи с эндотелиальной дисфункцией и прогрессирующим легочным фиброзом. Развитие ХЛС и его декомпенсация связаны не только с легочной гипертензией. У больных ХЛС часто нет соответствия между степенью ЛГ и выраженностью гипертрофии правого желудочка и его декомпенсации. Поэтому в развитии и прогрессировании ХЛС придается значение и другим факторам. Среди них основное значение имеют:

- Гипоксия в сочетании с воспалительной интоксикацией;
- Повышение активности РААС;
- Повышение уровня провоспалительных цитокинов.

Особое значение имеет повышение уровня фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и активных форм кислорода, которые индуцируют апоптоз [5]. В условиях нормальной деятельности организма программируемая гибель клеток является адаптивной реакцией и служит для удаления ненужных структур и измененных нефункционирующих клеток. При патологии апоптоз усиливает эндотелиальную дисфункцию и приводит к повреждению кардиомиоцитов, увеличивает гипертрофию правого желудочка и ухудшает его функциональное состояние.

Клиника и диагностика

Диагностика легочной гипертензии ЛГ ухудшает газообмен в легких и приводит к развитию одышки, слабости, а в дальнейшем и цианоза. Однако, при ХОБЛ они наслаиваются на проявления ЛН, которая сопровождается такими же симптомами. Иногда появляются боли в грудной клетке, обычно неопределенного характера, усиливающиеся при физической нагрузке и связанные с перерастяжением легочной артерии, уменьшением сердечного выброса и снижением давления в коронарных артериях.

К объективным клиническим признакам относится акцент II тона над легочной артерией, иногда расширение и пульсация легочной артерии во II-III межреберьях слева, диастолический шум над легочной артерией, обусловленный относительной недостаточностью ее клапанов. К

рентгенологическим признакам ЛГ относятся: выбухание ствола легочной артерии, особенно ее конуса; расширение центральных прикорневых сосудов, иногда с усиленной их пульсацией, при ослаблении сосудистого рисунка на периферии. Наиболее точным неинвазивным методом диагностики ЛГ является доплеровская эхокардиография, позволяющая не только установить наличие ЛГ уже на ранней стадии заболевания, но и оценить степень ее тяжести. Диагностика компенсированного ХЛС - это выявление гипертрофии и дилатации правого желудочка, а также ЛГ. Клинические признаки гипертрофии правого желудочка: разлитой сердечный толчок, определяемый в области абсолютной сердечной тупости или в подложечной области. Эпигастральная пульсация является менее достоверным признаком, поскольку может наблюдаться при эмфиземе легких и без гипертрофии правого желудочка за счет смещения сердца вниз. Клиническими и рентгенологическими методами выявить гипертрофию правого желудочка удается далеко не во всех случаях. Это связано со смещением сердца вниз в связи с эмфиземой («висячее» сердце) и поворотом сердца по часовой стрелке, вследствие чего правый желудочек смещается влево и может занять место левого. Поэтому перкуторное и рентгенологическое увеличение сердца вправо связано не с гипертрофией правого желудочка, а обусловлено дилатацией правого предсердия и свидетельствует уже о декомпенсации ХЛС. Выявить гипертрофию правого желудочка при рентгенологическом исследовании иногда удается в первом косом и боковом положениях в виде дугообразного выпячивания в переднее средостение.

Электрокардиографические признаки гипертрофии правого желудочка делятся на прямые и косвенные. Прямые признаки условно обозначаются как R-тип или S-тип гипертрофии правого желудочка. Первый проявляется высоким зубцом R в V_1 и V_2 , второй - резким снижением зубца R и глубокими зубцами S в V_5 и V_6 . Часто наблюдается комбинация признаков обоих типов. Наряду с этим отмечаются смещение ST ниже изолинии в V_1 , V_2 и появление зубца Q в этих отведениях, сдвиг переходной зоны влево, полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса. К косвенным признакам относится, в частности, увеличение амплитуды зубца P в отведениях II, III и aVF (P-pulmonale), который указывает на гипертрофию правого предсердия. Необходимо отметить довольно низкую информативность ЭКГ при ХЛС. Даже при его декомпенсации частота выявления гипертрофии правого желудочка не превышает 50-60%. Еще ниже информативность рентгенологического метода исследования. Основное значение для выявления легочного сердца в настоящее время имеет эхокардиография (в M-режиме, двухмерная и доплерэхокардиография в импульсном и непрерывном волновом режиме). Важнейшими ЭхоКГ-признаками легочного сердца являются гипертрофия правого желудочка (толщина его передней стенки превышает 0,5 см), дилатация правых отделов сердца, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастоле в сторону левого желудочка, увеличение трикуспидальной регургитации. Преимущество доплерэхокардиографии

при ХЛС заключается в возможности одновременного определения давления в легочной артерии.

Диагностика декомпенсированного ХЛС

- Набухание шейных вен. Этому предшествует в течение длительного времени изменение наполнения шейных вен в зависимости от фаз дыхания (набухание на выдохе и спадение на вдохе). Такая «игра» вен связана с колебаниями внутригрудного давления и не указывает на декомпенсацию правого желудочка.

- Увеличение печени. Небольшое (на 1-2 см) увеличение печени может быть связано со смещением органа вниз из-за низкого стояния диафрагмы. Убедительным признаком декомпенсации является более значительное увеличение размеров печени, особенно левой доли, наличие хотя бы небольшой болезненности при пальпации, уменьшение размеров печени после лечения кардиотоническими средствами.

- Периферические отеки. Однако, необходимо иметь в виду возможность развития пастозности голени, иногда значительной, не за счет сердечной декомпенсации, а в связи с дыхательной недостаточностью и гиперкапнией (по-видимому, за счет влияния на минералокортикоидную функцию надпочечников).

- «Холодный» цианоз (конечности холодные), что свидетельствует о его застойном происхождении. При легочной недостаточности цианоз «теплый», что указывает на его гипоксемическую природу. Однако, застойный цианоз «наслаивается» на гипоксемический, причём последний длительное время преобладает. Поэтому у многих больных с декомпенсацией ХЛС II стадии цианоз сохраняется ещё теплым. «Холодный» цианоз более характерен для НК III стадии. При декомпенсации ХЛС имеются некоторые особенности проявлений одышки. К ним относится отсутствие или слабая выраженность ортопноэ, которое, как правило, наблюдается только при наличии асцита.

- Диагностика НК III стадии основана на общеизвестных признаках (развитие застойного цирроза печени, распространённых и рефрактерных к лечению отеков, в том числе полостных, дистрофических изменений во внутренних органах и т.д.).

Почти в 100% случаев при декомпенсации ХЛС встречаются различные нарушения ритма и проводимости, чаще суправентрикулярные экстрасистолы.

Лечение декомпенсированного ХЛС

Лечение декомпенсированного ХЛС является трудной клинической задачей, что в значительной мере объясняется сложностью его патогенеза и лежащей в его основе ЛГ. Трудности лечения объясняются также тем, что задолго до формирования ХЛС развивается легочная недостаточность, которая неуклонно прогрессирует. Поэтому при ХЛС всегда идет речь о лечении не только сердечной, но и легочной недостаточности. Лечение ХЛС должно быть прежде всего направлено на терапию основного заболевания.

При отсутствии обострения основного заболевания проводятся физические тренировки, характер и объем

которых составляются индивидуально для каждого больного. Эффективны дыхательные упражнения с тренировкой выдоха, чрескожная электростимуляция диафрагмы, вибрационный массаж грудной клетки, направленный на улучшение бронхиального дренажа, а также электростимуляция скелетных мышц. Рекомендуется диета с ограничением соли и повышенным содержанием витаминов. Категорически запрещается курение.

Большое значение имеет правильный подбор бронхолитических препаратов, муколитиков и отхаркивающих средств, в необходимых случаях - назначение ингаляционных глюкокортикостероидов. Для предотвращения инфекций пациентам рекомендуется вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции. При развитии инфекционных обострений назначаются антибиотики.

К современным методам лечения ХЛС, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, относятся вазодилататоры (антагонисты кальция - АК), оксигенотерапия, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, а также средства для коррекции нарушений, вызванных эндотелиальной дисфункцией [8].

Многие авторы считают целесообразным включить в этот перечень лечебных средств антиагреганты, а группу вазодилататоров дополнить ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензиногену (АТ) II типа [Корнейчук].

Среди вазодилататоров некоторые авторы отдают предпочтение АК. Являясь миотропными спазмолитиками, они снижают давление в легочной артерии и общее легочное сосудистое сопротивление, положительно влияют на бронхиальную проходимость и мукоцилиарный клиренс. Наряду с этим они стимулируют эндотелий зависимую вазодилатацию. Перед назначением лечения рекомендуется провести острую фармакологическую пробу. Лечение проводится при ее положительном результате. Рекомендуются два препарата: нифедипин и дилтиазем. Выбор препарата зависит от исходной частоты сердечных сокращений. Пациентам с исходной брадикардией рекомендуется нифедипин, при относительной тахикардии - дилтиазем. Нифедипин с медленным высвобождением назначают по 30 мг 2 раза в сутки, дилтиазем - по 60 мг 3 раза в сутки. Постепенно, в течение нескольких недель, дозу увеличивают в 1,5-2 раза. Рекомендуются также АК дигидропиридинового ряда III поколения - амлодипин, фелодипин и др. Вместе с тем имеется много факторов, ограничивающих применение АК при ЛГ и ХЛС. Недостаточная эффективность препаратов этой группы:

- развитие побочных эффектов:
 - системная артериальная гипотония;
 - усиление отеочного синдрома;
 - увеличение частоты сердечных сокращений при использовании препаратов дигидропиридинового ряда;
 - проаритмогенное действие;
 - усугубление артериальной гипоксемии за счет вазодилатации легочных сосудов и усиления перфузии (при сохранении сниженной вентиляции), что ведет к ухудшению вентиляционно-перфузионных отношений.

Среди вазодилататоров, используемых для снижения ЛГ и лечения ХЛС, многие авторы отдают предпочтение ингибиторам АПФ и близким к ним по механизму действия блокаторам рецепторов АТ-II [2]. Литературные данные о влиянии различных вазодилататоров на показатели активности РААС в целом свидетельствуют об их положительном воздействии. Так, средний уровень активности ренина плазмы после 2-х месяцев лечения каптоприлом снижался на 39,4%, рамиприлом - на 61,1%, престариумом - на 39,3%, козааром - на 59,4%. Результатами проведенного нами исследования установлено положительное влияние лизиноприла на активность системы РААС при хроническом компенсированном и декомпенсированном легочном сердце. Максимальное снижение концентрации альдостерона плазмы наблюдалось через 1 месяц терапии с $188,1 \pm 11,1$ до $103,5 \pm 12,2$ пг/мл (на 45%, $p < 0,001$). Наши данные указывают на то, что применение лизиноприла в лечении ХЛС приводит к достоверному улучшению гемодинамических показателей в виде снижения СДЛА, уменьшения КДР и КСР ПЖ, увеличения ФВ ЛЖ [Корнейчук]. Под влиянием этих препаратов снижалось общее и удельное легочное сопротивление, что приводило к достоверному снижению диастолического и среднего давления в легочной артерии. В процессе курсового лечения существенно уменьшались пред- и постнагрузка на сердце, что приводило к уменьшению конечных диастолических размеров правого желудочка и правого предсердия и даже к уменьшению толщины передней стенки правого желудочка. В механизме действия этих препаратов определенную роль играют уменьшение активации предсердного натрийуретического фактора с последующим снижением синтеза альдостерона, блокада синтеза ангиотензина II, уменьшение эндотелиальной дисфункции. Учитывая отчетливое положительное влияние на гемодинамику малого круга и ремоделирование сердца ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ-II относят к «золотому стандарту» лечения ХЛС [6]. При отсутствии эффекта от названных выше вазодилататоров рекомендуется обсудить вопрос о назначении ингибитора фосфодиэстеразы силденафила, который в настоящее время используется, главным образом, для лечения эректильной дисфункции. Блокада фосфодиэстеразы типа 5, экспрессия которой повышается при ЛГ, приводит к увеличению концентрации цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и таким путем - к снижению легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка [2, 10]. При лечении силденафилом, в разовых дозах 25-50-100 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. и более, улучшались гемодинамика и толерантность к физическим нагрузкам.

Кислородотерапия относится к важнейшим патогенетическим методам лечения ХЛС, поскольку альвеолярная гипоксия играет основную роль в развитии ЛГ. Показанием для нее является отчетливое гипоксемическое состояние. Эпизодическое или курсовое применение кратковременных сеансов оксигенотерапии не дает существенного улучшения состояния, не влияет на отдаленные результаты лечения и особенно на прогноз больных ХЛС. Больным должна

проводиться длительная кислородотерапия, под которой понимается лечение ингаляциями кислорода в течение 15 и более часов в сутки, включая ночные часы. Максимальные перерывы между сеансами не должны превышать двух часов подряд. Такое лечение должно быть длительным, проводиться не только в больницах, но и в домашних условиях. В настоящее время в США и странах Западной Европы широко применяются портативные системы с жидким кислородом, которые можно использовать в любых условиях (на работе, в транспорте и т. д.).

Лечение необходимо проводить под контролем сатурации, поддерживая ее на уровне не ниже 90%.

Благоприятное влияние длительной кислородотерапии на выживаемость больных с хронической ЛН объясняется, во-первых, повышением содержания кислорода в артериальной крови, что приводит к увеличению его доставки к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам; во-вторых, благоприятным влиянием на гемодинамику малого круга кровообращения, вследствие чего повышается сердечный выброс и минутный объем крови, улучшается почечный кровоток.

На фоне длительной кислородотерапии отмечено также уменьшение одышки и повышение физической работоспособности, замедление скорости ухудшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД), снижение частоты госпитализаций в стационар.

С учетом нарушения реологических свойств крови и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в виде гиперкоагуляции и нарушения агрегации при ХЛС показаны дезагреганты. Чаще используются препараты аспирина, некоторые авторы при различных видах ЛГ и ХЛС рекомендуют долгосрочное применение непрямого антикоагулянта варфарина под контролем международного нормализованного отношения. Указывается, что такое лечение увеличивает продолжительность жизни больных. Однако в рекомендациях Европейского общества кардиологов варфарин включен в лечебный комплекс лишь при идиопатической ЛГ с ФК III-IV [8]. В остальных случаях этот вопрос решается индивидуально в зависимости от степени риска венозных тромбозов и тромботических осложнений в легочных сосудах.

Диуретики

При умеренных признаках декомпенсации правого желудочка применяют тиазидные диуретики, например гипотиазид от 25 до 100 мг однократно утром в течение 3-4 дней, затем делается перерыв на 3-4 дня; калийсберегающие диуретики: триамтерен по 50 - 100 мг 1-2 раза в сутки (утром и днем после еды), антагонист альдостерона спиронолактон (альдактон, верошпирон) по 0,05 (2 таблетки) однократно утром. При наличии выраженной дыхательной недостаточности и гиперкапнии рекомендуется ингибитор карбоангидразы диакарб в дозе 0,25-0,5 г 1 раз в сутки в течение 3 дней с повторением курса лечения через каждые 2-3 дня. Он обладает не только мочегонным эффектом, но и способствует выведению из организма углекислоты.

Наибольший эффект оказывают петлевые диуретики: фуросемид (лазикс) по 40-80 мг и урегит по

50-100 мг 1 раз в сутки утром. При декомпенсации правого желудочка наиболее показаны спиронолактоны, однако в связи с умеренным мочегонным эффектом их рекомендуется комбинировать с тиазидными или петлевыми диуретиками. В настоящее время сердечные гликозиды не рекомендуются при декомпенсированном ХЛС в связи с сомнительным клиническим эффектом и быстро развивающейся дигиталисной интоксикацией. Сердечные гликозиды назначаются лишь при наличии тахикардической формы мерцательной аритмии для урежения желудочкового ритма. Показанием для их назначения является также недостаточность как правого, так и левого желудочков.

Недостаточная эффективность лечения ХЛС диктует необходимость искать новые подходы к лечению ХЛС. В этом отношении перспективным является использование высокоселективных β_1 -адреноблокаторов, к которым относится небиволол (небилет). Основанием для применения β -адреноблокаторов является гиперреактивность симпато-адреналовой системы при ХЛС, приводящая к эндотелиальной дисфункции, некрозу и апоптозу кардиомиоцитов (за счет увеличения оксидантного стресса, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка), электрической нестабильности миокарда, увеличению частоты сердечных сокращений и стимуляции вазоконстрикторных и антидиуретических нейрогуморальных систем. Нейрогуморальные нарушения при ХЛС во многом схожи с изменениями при сердечной недостаточности ишемического генеза [7].

Наличие ХОБЛ, являющейся наиболее частой причиной ХЛС, долгое время являлось противопоказанием для применения β -блокаторов. Однако высокоселективные β_1 -адреноблокаторы типа небиволола практически не оказывают влияния на адренорецепторы бронхиального дерева и могут применяться у больных ХЛС при ХОБЛ. К тому же они лишены вазоконстрикторного действия, оказывают антиоксидантный эффект, стимулируют образование оксида азота эндотелием сосудов.

При включении в лечебный комплекс больных ХЛС небиволола (небилета) в дозе 2,5-5 мг в сутки однократно утром на протяжении 6 месяцев наблюдалось улучшение общего состояния больных, снижение легочной гипертензии, улучшение параметров систолической и диастолической функции правого и левого желудочков, а также большинства показателей микроциркуляции, нормализующее влияние на эндотелиальную дисфункцию [5]. При этом не отмечено ухудшения вентиляционной способности легких. Небиволол не рекомендуется назначать в период обострения основного заболевания, в начале лечения желательнее контролировать ФВД.

Средства, корригирующие эндотелиальную дисфункцию.

Среди этих препаратов наиболее широко используется оксид азота в виде ингаляций [1]. Эффективность его доказана как при первичной, так и при вторичной ЛГ. Под влиянием однократной процедуры и при курсовом лечении в течение 3 месяцев установлено достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления и среднего давле-

ния в легочной артерии. В отличие от вазодилататоров, ингаляции NO действуют селективно на сосуды малого круга и не вызывают системной гипотензии. При лечении ингаляциями оксида азота необходимо строго придерживаться оптимальной дозировки (2-10 ppm на ингаляцию), более высокие концентрации могут вызвать чрезмерную вазодилатацию, ухудшить вентиляционно-перфузионные отношения и усилить гипоксемию. Для предупреждения этого побочного эффекта ингаляции оксида азота рекомендуются проводить в сочетании с кислородом.

К мощным вазодилататорам относится простагландин, синтез которого сосудистым эндотелием резко снижается при ЛГ и ХЛС. Для лечения используются синтетические аналоги простагландина (препараты простагландинов). К ним относятся эпопростанол, трепростенил, берапрост, илопрост, однако в нашей стране доступным является только простагландин E1 (вазопростан), который назначают внутривенно, капельно со скоростью 5-30 нг/кг/мин (суточная доза 60-80 мкг) в течение 2-3 недель. Под влиянием лечения препаратами простагландинов улучшается общее состояние, снижается легочное сосудистое сопротивление, отмечается антиагрегационное, антипролиферативное, цитопротекторное действие, улучшается переносимость физических нагрузок. Положительный эффект длительного назначения простагландинов отмечается даже у тех пациентов с ЛГ и ХЛС, у которых острая проба с вазодилататором была отрицательной. Эти результаты можно объяснить влиянием препаратов простагландинов на ремоделирование легочных сосудов. Однако, применение простагландина E1 ограничено необходимостью длительной (практически непрерывной) инфузией препарата, что связано с коротким периодом полураспада.

Первоначально считалось, что аналоги простагландина эффективны только при идиопатической ЛГ. В настоящее время они рекомендуются при ЛГ и ХЛС различной этиологии [8].

За рубежом при ЛГ начато применение антагонистов рецепторов эндотелина, которые делятся на неселективные (босентан, тезосентан, энрасентан) и селективные в отношении ET_A - рецепторов (дарусентан, атрасентан). Наиболее широко при первичной и вторичной ЛГ используется босентан. Под влиянием антагонистов рецепторов ET установлено достоверное снижение легочного сопротивления и увеличение сердечного индекса. Препараты этой группы находятся на стадии клинических испытаний. В нашей стране ни один из них не зарегистрирован.

При выраженной декомпенсации ХЛС (выраженная одышка в покое, диффузный цианоз, набухшие шейные вены, увеличение печени, ступение крови с повышением содержания гемоглобина, увеличением гематокрита более 65% и вязкости крови) показаны кровопускания [8]. Проводят 2-3 кровопускания по 450-500 мл с промежутком

5-7 дней. Как показали наши наблюдения, эффективность кровопусканий повышается на фоне курсового лечения гепарином и при последующем (сразу после кровопускания) внутривенном введении физиологического раствора NaCl с 5 мл 2% раствора пентоксифиллина для улучшения микроциркуляции и гемодинамики малого круга кровообращения.

При тяжелой правожелудочковой недостаточности и при неэффективности всех видов медикаментозного лечения предложена предсердная септостомия, то есть создание небольшой перфорации (шунта справа - налево) в межпредсердной перегородке [8, 29]. Предсердная септостомия позволяет снизить среднее давление в правом предсердии, разгрузить правый желудочек, увеличить кровенаполнение левого желудочка и сердечный выброс. У некоторых больных увеличивается толерантность к физической нагрузке.

Однако значительная летальность при операции (5-15%), а главное - существенный риск развития жизнеопасной артериальной гипоксемии резко ограничивают показания к предсердной септостомии. В настоящее время предсердная септостомия рекомендуется лишь больным с тяжелой правожелудочковой недостаточностью (ФК IV) с частыми синкопе, как правило, в качестве временной меры пациентам, ожидающим трансплантацию легких или комплекса «сердце - легкие».

Литература

1. Авдеев СН. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. В кн.: Респираторная медицина. Руководство. М: Гэотар-Media. 2007;177-196.
2. Буторов ИВ, Вербицкий ОН, Буторов СИ. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: новый подход к лечению вторичной легочной гипертензии. *Тер. архив.* 2004;6:84-87.
3. Буторов ИВ, Вербицкий ОН, Буторов СИ. Новый подход к лечению вторичной легочной гипертензии. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2007;2:33-36.
4. Задионченко ВС, Щикота АМ, Погонченкова ИВ, и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными β-адреноблокаторами. *Российский медицинский журнал.* 2007;4:285-289.
5. Задионченко ВС, Щикота АМ, Погонченкова ИВ, и др. Патогенез и терапия хронического легочного сердца. *Клиническая геронтология.* 2007;36-41.
6. Федорова ТА, Химочко ТГ, Устинов АА, и др. Активность ангиотензинпревращающего фермента в клиническом течении и формировании легочного сердца у больных хроническими obstructивными болезнями легких. *Клинич. медицина.* 2006;4:31-34.
7. Шостак Н, Рябкова А, Бабадаева Н, и др. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема. *Врач.* 2007;9:9-14.
8. Naeije R, Vachiery F. Medical treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Chest. Med.* 2004;22:517-527.

Corresponding author

Ivan Butorov, M. D., Ph. D., Professor
 Chairman of Department of Internal Medicine № 6
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 51, Pushkin Street, Chisinau, Republic of Moldova
 E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Manuscript received April 16, 2010; revised manuscript May 3, 2010

Guta la femei

L. Rotaru, L. Groppa, E. Deseatnicova, L. Cheaburu, S. Abachi

Catedra Medicină Internă nr.1, USMF "Nicolae Testemițanu"

Gout in Women

Most rheumatic diseases are characterized by a moderate or marked female predominance. But women are a minority group of people affected by gout. An analysis of 19 cases shows that women represented only a proportion of 5.1%. Other statistics reveal the incidence of this disease ranged from 0.9% in Japan to 17.7% in the Netherlands.

Key words: gout, women.

Подагра у женщин

Большинство ревматических заболеваний встречается и преобладает у женщин. Вместе с тем, женщины редко страдают подагрой. Анализ 19 случаев подагры из общего числа обследованных больных свидетельствует, что женщины составляют 5,1%. По данным литературы данное заболевание у женщин колеблется от 0,9% в Японии до 17,7% в Нидерландах.

Ключевые слова: подагра, женщины.

Cele mai multe boli reumatice se caracterizează printr-o preponderență feminină moderată sau accentuată. Femeile reprezintă însă o minoritate în grupul persoanelor afectate de gută. Dintr-o analiză a 19 cazuri reiese, că femeile sunt reprezentate doar în proporție de 5,1% (Lally et al., 1986). În alte statistici cifrele sunt diferite, variind de la o incidență feminină de 0,9% în Japonia la una de 17,7% în Olanda (Ter Borg și Rasker, 1987).

Cu 20 de ani în urmă la 20 de bărbați bolnavi de gută se înregistra o singură femeie, de obicei la vârsta de 60-65 ani, dar la sfârșitul secolului XX în SUA, de exemplu, a fost înregistrată o creștere de 7 ori a gutei nu doar printre bărbați, dar și printre femei, fapt pentru care există cauze reale. Pe primul loc stă creșterea continuă a obezității, legată de dereglările de nutriție și creșterea consumului de alcool. Au apărut și alți factori, neindiferenți pentru dereglările metabolice, în particular, utilizarea medicamentelor, care provoacă hiperuricemia: diureticele, administrate bolnavilor în legătură cu hipertensiunea arterială concomitentă; dozele mici de aspirină pentru controlul indicilor sistemului de coagulare a sângelui; precum și a altor preparate medicamentoase (antituberculoase și citostatice, acid nicotinic, vitamina B12 ș.a.).

Factorii patogenetici la femeile gutoase sunt în relație cu menopauza, întrucât proporția covârșitoare a cazurilor de gută (80-90%) apare după instalarea acesteia (Lally et al., 1986). La femeile, la care primul atac de gută survine înaintea încetării menstruelor, există o puternică înclinație genetică.

La femeile tinere uricemia este în medie cu 1 mg/dl mai mică decât a bărbaților. Sub influența modificărilor hormonale caracteristice menopauzei această diferență dispăre, uricemia femeilor crescând, la unele dintre ele depășind pragul de risc pentru apariția manifestărilor clinice. S-a demonstrat, că estrogenii favorizează clearance-ul renal al acidului uric (Fleckenstein et al., 1983). Pentru apariția gutei este, în general, necesară o perioadă de mai mulți ani de hiperuricemie, astfel încât cele mai multe cazuri de debut al artritei urice la femei se înregistrează la vârste de peste 60 de ani (Ter Borg

și Rasker, 1987; Lally et al., 1986). În unele statistici, totuși, debutul gutei la femeile de peste 60 de ani a fost găsit doar la aproximativ un sfert dintre cazuri (Delbarre et al., 1967; Grahame și Scott, 1970).

Particularitățile clinice ale gutei la femei crează în multe cazuri dificultăți în stabilirea diagnosticului corect. Ter Borg și Rasker constată că din 22 de femei gutoase, diagnosticul de trimitere a fost corect doar la 7. Într-adevăr, gută la femei îmbracă deseori aspecte clinice atipice, atât în sensul manifestărilor inflamatorii "mocnite" cât și al debutului de tip articular acut; într-un caz recent semnalat în literatură, debutul gutei la o femeie în vârstă a fost poliarticular și febril, atacul fiind spectaculos remis de către antiinflamatoare (Kini et al., 2000).

Frecvent la femei gută este într-adevăr poli- sau pauciar-ticulară la debut. Meyers și Monteagudo (1985) au întâlnit această situație la 70% din 92 de bolnave studiate. Alți autori (Lally et al., 1986), deși au constatat o frecvență crescută a gutei poliarticulare la femei, debutul acestor cazuri fusese totuși în majoritate monoarticular. Cu toate că unii autori au constatat, că debutul monoarticular a fost tipic (poda-gră) la majoritatea femeilor; la altele sediul inițial al artritei inaugurale a fost de cele mai multe ori neobișnuit (Meyers și Monteagudo, 1985).

În multiple cazuri artrita gutoasă a femeilor este localizată în articulațiile interfalangiene, care sunt frecvent sediul nodulilor artrozici, în general, la nivelul mâinii (Lally et al., 1986; Meyers și Monteagudo, 1985); totuși, localizarea clasică este frecvent întâlnită. Atât în cazul suferinței acute și monoarticulare, cât și în al celei mai torpide și poliarticulare, posibilitățile diagnostice sunt foarte variate. Foarte probabil că principalul impediment în diagnosticul gutei la femei este, totuși, reprezentat de raritatea acestei boli la sexul feminin.

Este de remarcat faptul, că aproape 80% dintre femei, care prezintă gută au utilizat diuretice (Meyer și Monteagudo, 1985) și că 87% prezentau boli asociate. Spectrul lor nu este diferit de cel întâlnit la bărbați și, în general, nu pune alte

probleme specifice de terapie, totuși, trebuie menționat faptul, că riscul de complicații gastrice este mai mare în cazul folosirii AINS la femeile vârstnice (Duțu și Parasca, 1990).

Atât la vârstnici, cât și la femei, suferința articulară din cadrul gutei, care poate îmbrăca un aspect subacut sau cronic, poate trece în planul secund datorită asocierii frecvente a gutei cu diferite boli interne severe. La acești bolnavi guta poate fi, însă o sursă de suferință cronică și trebuie să i se acorde atenție nu numai pentru acest lucru, ci și pentru luarea unei atitudini terapeutice adecvate, care trebuie să țină cont de boala internă asociată. Uzul diureticelor, mult mai frecvent la femei decât la bărbații suferinzi de gută (Meyers și Monteagudo, 1985; Lally et al., 1986; Ter Borg și Rasker, 1987) trebuie limitat în măsura posibilităților. Pe de altă parte, apariția în proporție covârșitoare a gutei feminine la persoanele, tratate cu diuretice, pune probleme de clasificare (ca primare sau secundare) a acestor cazuri.

Bibliografie

1. Parasca Ion. Artropatii microcristaline. Cluj-Napoca. 2004;250.
2. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol.* 2000;27:1045-50.
3. McCarthy, G. New drugs for crystal deposition diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006;18:170.
4. Балкаров ИМ. Подагрический артрит. *Врач.* 1999;5:32-35.
5. Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006;286.
6. Фисенко В. Подагрический артрит: патогенез и принципы действия лекарственных средств. *Врач.* 2006;14:3-7.

Larisa Rotaru

Catedra Medicină internă nr. 1
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Alecu Russo, 11
E-mail: lilianag@moldova.cc.md

Recepționat 16.04.2010

Algoritm de diagnostic și tratament în intoxicațiile cu ciuperci

M. Neamțu¹, I. Barb¹, L. Dobrota²

¹Facultatea de Medicină “Victor Papilian”, Sibiu, România

²Spitalul Militar de Urgență, Sibiu, România

Algorithm for Diagnosis and Treatment of Mushroom Poisoning

Since information about natural exposures is often insufficient and incorrect, a new syndromic classification of mushroom poisoning is recommended to guide clinicians in making earlier diagnoses – especially in cases where only advanced critical care, including liver transplantation, may be life saving. In 2005, Diaz proposed a classification system based on presentation timing and target organ systemic toxicity (14 major syndromes, 4 new syndromes). The diagnosis is based on clinical evaluation and urinary amatoxin evaluation. The treatment objectives are: to prevent absorption of the toxin from the gastrointestinal tract and to promote elimination from the systemic circulation (primary and secondary detoxification); regarding amatoxin poisoning, to lower the serum concentration of amanitin as soon as possible and thereby shorten the period of time that hepatocytes and renal tubular cells are exposed (extracorporeal detoxification and liver transplant).

Key words: mushroom poisoning, syndromic classification, diagnosis, treatment.

Алгоритм диагностики и лечения отравления грибами

Отсутствие в настоящее время систематизированной информации об отравлении грибами вызвало необходимость разработки новой классификации для оказания помощи врачам в ранней диагностике. В 2005 году Диас предложил классификацию отравлений грибами на основе двух критериев: скорость проявления симптомов интоксикации и системная токсичность. Позитивная диагностика основывается на клинической оценке и определении мочевого аматоксина. Целью лечения является: предотвращение всасывания токсинов из желудочно-кишечного тракта, а также первичная и вторичная детоксикация системы кровообращения.

Ключевые слова: отравление грибами, классификация, диагностика, лечение.

Introducere

În lume există câteva zeci de mii de specii de ciuperci, provenite din flora spontană. Dintre acestea, peste 100 sunt considerate toxice, iar mai puțin de 10 specii sunt potential letale (1, 2, 3, 4).

Încă în anii '50, specialiștii din întreaga lume semnalau o creștere alarmantă a intoxicațiilor severe și fatale cu ciuperci; la mijlocul anilor '70, rata mortalității prin intoxicații cu

amatoxină era de 80%; recent, rata mortalității este de aproximativ 20% (la copiii de 1-10 ani, 50%), în pofida tratamentului “agresiv” (4).

Atâta timp cât informațiile, legate de expunerea la ciuperci sunt deseori insuficiente și incorecte, se impune o clasificare sindromatică nouă, care să vină în sprijinul clinicianului în stabilirea unui diagnostic precoce, în special pentru cazurile, în care doar o intervenție terapeutică avansată (transplant hepatic) poate fi salvatoare.

Clasificarea intoxicațiilor cu ciuperci a întâmpinat o serie de dificultăți. În 1987, experții din Germania propuneau o clasificare, bazată pe descrierea ciupercii, analiza toxicologică și prezența semnelor și simptomelor. Au urmat clasificări, bazate pe timpul de latență și toxina incriminată. Timpul de latență, folosit ca și criteriu de diferențiere, poate crea confuzii în legătură cu severitatea intoxicației. Un timp de latență de peste 12 ore poate diferenția intoxicația letală (cu amatoxină) de celelalte tipuri de intoxicație, la fel cum un timp de latență mai mare de 6 ore diferențiază intoxicațiile cu amatoxină și giromitrină de intoxicațiile mai puțin grave. Cu toate acestea, pot fi “neglijate” unele tipuri de intoxicații severe, cu debut precoce, de tip gastroenteritic, dar care pot dezvolta ulterior insuficiență hepatică și renală, anemie hemolitică, convulsii, etc.

În 2005, Diaz a propus o clasificare a intoxicațiilor cu ciuperci, bazată pe două criterii: rapiditatea instalării simptomatologiei, respectiv toxicitatea sistemică (5).

Clasificarea lui Diaz cuprinde 14 sindroame majore:

-8 sindroame cu debut precoce (timp de latență sub 6 ore), dintre care 4 sunt de tip neurotoxic, 2 - gastrointestinale și 2 - alergice;

-3 sindroame cu debut tardiv (6-24 ore), hepatotoxic, nefrotoxic accelerat și eritromelalgie;

-3 sindroame cu debut întârziat (peste 24 ore), nefrotoxic întârziat, neurotoxic întârziat și rbdomioliză.

Dintre cele 14 sindroame majore, 4 sunt considerate sindroame noi: sindromul neurotoxic întârziat, sindromul nefrotoxic întârziat, eritromelalgia și rbdomioliza.

Sindroame cu debut precoce

Sindroamele neurotoxice.

a. Sindromul colinergic. Toxina incriminată este muscarina, provenită din speciile de *Clitocybe* și *Inocybe*. Este o amină cuaternară, ce stimulează sistemul nervos muscarinic periferic, fără a afecta activitatea colinergică nicotinică a SNC. Simptomatologia specifică (salivație, perspirație, lăcrimare) debutează la aproximativ 15-30 minute de la ingestie, urmând durerile abdominale, grețuri, diaree, tulburări respiratorii și dispare în aproximativ 2 ore. Decesul survine rar, prin insuficiență cardio-respiratorie (3).

b. Sindromul glutaminergic. Ciuperca incriminată face parte din genul amanita (*Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*). Acidul ibotenic, structural identic cu acidul glutamic, acționează ca și antagonist al receptorului acidului glutamic. Muscimolul este structural identic cu GABA și acționează ca antagonist al receptorului GABA. Toxina incriminată mai conține și muscarină (în cantitate mică). Simptomatologia debutează la aproximativ 1-2 ore de la ingestie și dispare în câteva ore. La copil predomină efectele acidului ibotenic (hiperreactivitate, delir, convulsii), în timp ce la adult predomină efectele muscimolului (disforie, vertij) (7, 8, 9).

c. Sindromul epileptogen. Ciuperca incriminată este *Gyromitra esculenta* (*ambigua*, *gigas*), toxina (monometilhidrazina) este un derivat volatil de hidrazină. Simptomatologia debutează la 2 ore, dacă toxina este inhalată (în timpul procesului de preparare) și dispare după 2 zile (convulsii).

d. Sindromul halucinogen. Toxinele incriminate (provenite din genul *Psilocybe*, *Conocybe*), psilocibina și psilocina, sunt antagoniști ai serotoninei și produc efecte similare cu LSD (acidul lisergic): debut rapid, cu febră, convulsii, comă. Simptomatologia dispare după 2 ore.

Sindroamele alergice (cu debut precoce). Se cunosc 2 tipuri de sindroame alergice: hemolitic imun și pneumonic. Pentru sindromul hemolitic imun, ciuperca incriminată este *Paxillus involutus*, cu toxină involutină. Debutul este de tip gasteoenteritic, la 3 ore de la ingestie, simptomatologia este dominată de anemia hemolitică, hemoglobinurie, insuficiență renală acută. Sindromul pneumonic este declanșat de lycoperdon, care provine din ciuperca *Puffball* și constă dintr-un sindrom bronhoalveolar alergic, răspunzător de insuficiența respiratorie acută (4, 5).

Sindroamele gastrointestinale. Reacția disulfiram este datorată coprinei, ce provine din specia *Coprinus*, care blochează acetaldehid dehidrogenaza în prezența alcoolului: cefalee, vome, dureri toracice, diaforeză. Efectele dispar după 72 ore.

Sindromul gastrointestinal este produs de peste 100 de specii de ciuperci. Simptomatologia constă în vome, diaree, dureri abdominale, simptomatologie similară cu cea observată în intoxicațiile severe; cu toate acestea, decesul survine rar, consecutiv deshidratării.

Sindroame cu debut tardiv

Sindromul hepatotoxic. Toxinele implicate fac parte din grupul ciclopeptidelor: amatoxina (toxicitate mare), faloidina (toxicitate medie), virotoxina (deși este considerată fără toxicitate). Amatoxina este responsabilă de 95 % din decesele, produse prin intoxicațiile cu ciuperci. Se cunosc 35 specii, care contin amatoxina (10 - din grupul *Amanita*, 9 - din grupul *Galerina* și 16 - din grupul *Lepiota*). *Amanita phalloides* este frecvent întâlnită în America de Nord și în centrul și sudul Europei, iar *Amanita virosa* - în nordul Europei (4, 5, 9).

Din cele 9 subtipuri de amatoxine, cele mai cunoscute sunt: alfa, beta și gama. Alfa-amatoxina inhibă activitatea ARN polimeraza II ADN dependentă, precum și sinteza proteinelor structurale; cele mai afectate celule sunt cele cu o rată crescută de sinteză proteică: gastrointestinale, hepatice, epiteliale din tubul contort proximal.

a. Sindromul faloidian. Amatoxina este de 10-20 ori mai toxică decât faloidina. Se absoarbe rapid în tractul gastrointestinal, de unde trece în ficat (în proporție de 60 %). Este transportată activ în hepatocit și apoi excretată în bilă. O cantitate semnificativă se reîntoarce în ficat, *via circulatia entero-hepatică*, fapt ce crește timpul de expunere la toxină. Faloidina este o haptopeptidă ciclică, care distruge membrana celulară prin polimerizare ireversibilă a actinei G și F. Nu se absoarbe în tractul intestinal, dar este răspunzătoare de primele simptome: grețuri, vărsături. DL50 pentru amatoxină este de 0,4-0,8 mg/kgc, iar DL50 pentru faloidină este de 2-3 mg/kgc (doar i.v.) (4, 5, 7, 9).

Intoxicația cu amatoxină se caracterizează prin:

-perioada lungă asimptomatică (8-14 ore);

-debut violent gastrointestinal, ce persistă 1-2 zile;

-semne succesive de suferință hepatică (36-48 ore), care conduc la insuficiență hepatică acută, comă, deces (6-16 zile).

Criteriile de diagnostic pentru intoxicația cu amatoxină sunt următoarele:

- prezența simptomatologiei gastrointestinale;
- 2 din următoarele:
 - o debut peste 6 ore;
 - o prezența amanitinei urinare (> 10 ng/ml);
 - o transaminaze la valori peste 3 ori mai mari față de normal.

În funcție de valorile transaminazelor, s-a stabilit un scor de severitate în intoxicația cu amatoxină (PSS):

- PSS1 = intoxicație ușoară (transaminaze < 1000 u/ml);
- PSS2 = intoxicație moderată (1000 – 2000 u/ml);
- PSS3 = intoxicație severă (transaminaze > 2000 u/ml).

Scorul se reevaluează pe întreaga perioadă de spitalizare; se consideră că scorul maxim se produce la aproximativ 60 de ore de la ingestie.

b. Sindromul giromitriean. În stomac, giromitrina (toxina incriminată) este rapid hidrolizată în acetaldehidă și N-metil-N-formilhidrazină (MFH), aceasta din urmă fiind convertită lent în N-metilhidrazină (MH). MFH inhibă citocromul P450 și glutatationul cauzând necroza hepatică. MH inhibă piridoxinkinaza și interferează cu alte enzime piridoxindependente (cele care sintetizează GABA), cu următoarele efecte: convulsii, methemoglobinurie, hemoliză, insuficiență renală acută.

Perioada de latență este de 6-10 ore, în prima fază pacienții prezentând dureri abdominale, vărsături, diaree. Pacienții care primesc concomitent tratament cu izoniazidă pot prezenta în continuarea fazei inițiale delir, convulsii, comă. Mortalitatea este de 2-4%.

Sindroame cu debut întârziat

Sindromul nefrotoxic întârziat.

a. Sindromul orelanian. Orelanina (toxina incriminată, ce provine din specia *Cortinarius*) este convertită în orelina, care are ca principal efect necroza la nivelul sistemului tubular renal. Degenerarea grăsoasă hepatică și inflamația intestinală acompaniază efectul renal. Perioada de latență este foarte lungă (de la 3 zile - la 3 săptămâni), la debut pacienții prezintă diaree, care durează 24-48 ore, apoi prezintă semne de insuficiență renală acută.

Sindroame noi.

Sindromul nefrotoxic accelerat. Sindromul este descris din 1992, în SUA și Canada ciuperca incriminată fiind *Amanita smithiana*, în Franța, Spania și Italia - *Amanita proxima*, iar în Japonia - *Amanita pseudoporphyria*. Acidul 2-amino-4,5-hexadienoic (toxina responsabilă), producând tubulopatie cu debut mai rapid decât în cazul intoxicației de tip orelanian, par cu prognostic mai bun (4, 5).

Eritromelalgia. A fost descrisă la sfârșitul sec. XIX în Japonia și Coreea de Sud (*Clitocybe acromelalga*) și din 1996 în Franța și Italia (*Clitocybe amoenolens*). Toxina responsabilă (acidul acromelic) produce necroză la nivelul extremităților mâinii, ulcerații ale pielii, hipotermie, acrocianoză.

Rabdomioliză masivă. Este descrisă din 1993 în Franța, principala manifestare fiind miocardita acută.

Encefalopatia convulsivă. A fost descrisă la pacienții cu istoric de IRC, în Germania în 1992 (*Hapalophilus rutilans*) și Japonia, 2004 (*Pleurocybella porrigens*).

Diagnosticul pozitiv. Se stabilește prin:

- evaluare clinică;
- determinarea amatoxinei urinare; identificarea urinară a amatoxinei (55,9%) este dependentă de cantitatea de toxină absorbită și de timpul scurs de la ingestie până la internare (ideal, între 4-35 ore); concentrația urinară este de 100 – 150 x > decât cea serică;
- identificare micologică (este rareori posibilă din cauza lipsei de mostră de ciupercă ingerată); examinare micologică în scaun (4, 5, 8).

Transaminazele, factorii coagulării (TQ, APTT, fibrinogen), HLG, bilirubinemia, glicemia, urea, creatinina, LDH, CPK, sunt parametri biologici, care necesită monitorizare la fiecare 12-24 ore.

Insuficiența hepatică fulminantă este o disfuncție severă hepatică, produsă în absența unor leziuni preexistente, care clinic se caracterizează prin icter, urmat de encefalopatie. Se clasifică în funcție de perioada de timp între debutul icterului și dezvoltarea encefalopatiei: supraacută, 8 zile; acută, 8-28 zile; subacută, 4-12 săptămâni.

Factorii predictivi ai insuficienței hepatice fulminante sunt: transaminaze (vezi, PSS), TQ, bilirubinemie, glicemie.

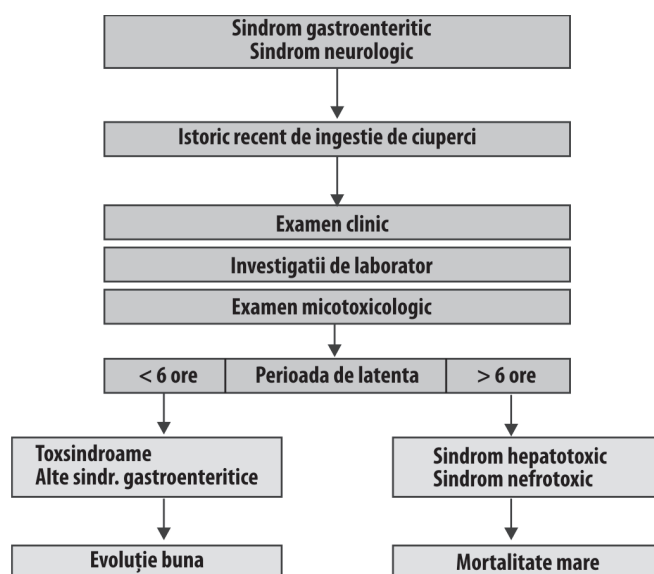
Un TQ < 10 % semnifică o mortalitate de 84 %, iar un TQ > 40 % semnifică, în general, supraviețuirea.

Hipoglicemia nu este corelată doar cu insuficiența hepatică fulminantă, deoarece nivelele serice de insulină și peptid C sunt, de asemenea, crescute.

Tratamentul intoxicațiilor cu ciuperci.

Chiar și experții în domeniu pot eșua în încercarea unui plan terapeutic în intoxicațiile cu ciuperci. Obiectivele sunt următoarele:

- prevenirea absorbției toxinei din tractul gastrointestinal și promovarea eliminării din sistemul circulator;
- pentru intoxicația cu amatoxină – scăderea concentrației serice de amatoxină cât mai repede posibil și, deci, scurtarea



Algoritm de diagnostic

perioadei de timp, în care celulele hepatocitare și tubulare renale sunt expuse (vezi, circulația enterohepatică) (8, 9, 10).

Se cunosc 4 categorii de tratament:

- tratament preliminar;
- măsuri suportive;
- chemoterapie;
- transplant hepatic.

Dacă există un consens relativ pentru primele două categorii, cu toate progresele din domeniu, nu se poate răspunde încă la întrebarea: care este metoda de detoxifiere cea mai eficientă (lipsa de trialuri controlate terapeutice).

Tratament preliminar

Metode de detoxifiere primară: prevenirea absorbției (ora de aur), respectiv provocarea de vărsături, lavaj gastric, adsorbante, catartice (9, 10).

a. Provocarea de vărsături reprezintă prima alegere. Se folosește siropul de ipecac, un emetic noninvasiv, ce acționează prin mecanism fiziologic (stimulează receptorii gastrici/centrali din centrul vomiei; stimulează direct receptorii din aria postrema). Cantitatea de toxină "reconstituită" depinde de precocitatea administrării (în primele 30 minute toxina este "reconstituită" în proporție de 51%). Posologia folosită diferă în funcție de vârstă: 6-12 luni, 5-10 ml + 120-240 ml apă; 1-12 ani, 15 ml + 120-240 ml apă; după vârsta de 12 ani și la adult, 15-30 ml + 240 ml apă. Contraindicațiile metodei constau în prezența convulsiilor, a comei și sugarii mai mici de 6 luni.

b. Lavajul gastric reprezintă a doua alegere. Instilațiile de ser fiziologic, încălzit la temperatura camerei, se fac prin intermediul sondei nazogastrice, 15 ml/kgc (maxim 300 ml), după care urmează aspirația. Manevrelor (instilație-aspirație) se repetă la 20-30 minute, iar la final prin sondă se poate introduce cărbune activat. Trialurile clinice demonstrează faptul, că reconstituirea toxinei depinde de precocitatea lavajului gastric (în primele 5 minute = 90 %; în primele 30 minute = 30 %).

Măsuri suportive. Constau în:

- corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și acido-bazice;
- corectarea hipoglicemiei;
- corectarea tulburărilor de coagulare (factorii II, V, VII, X), cu plasmă proaspătă congelată și vitamina K1, i.v., 20-40 mg/zi (daca TQ < 66 % și INR > 2,1);
- detoxifierea secundară.

Proceduri de detoxifiere secundară, folosite cu scopul reducerii absorbției toxicului și creșterii eliminării toxicului.

a. Detoxifierea orală. Cărbunele activat fixează amatoxina excretată *via bila* în duoden și jejunul proximal. Nu se cunoaște efectul acestuia după 1 oră de la ingestie. Se administrează 20-40 g la fiecare 3-4 ore (3 zile consecutiv), procedeu cunoscut sub denumirea de enterodializă (realizează o rație cărbune:toxic = 100:1).

b. Detoxifierea urinară. Forțarea diurezei cu bicarbonat de sodiu elimină 60-80% din toxina urinară în primele 2 ore. Se folosește 1 l cristaloid/10 kg/zi + manitol 18% (0,25-0,50 g/kgc/ora), pentru a obține o moderată creștere a diurezei (200 ml/h), timp de 2 zile după ingestie (9).

c. Detoxifierea extracorporeală. Se aplică la primul semn de injurie hepatică. Are următoarele obiective:

- clearance-ul toxinelor primare (amatoxina și faloidina);
- clearance-ul toxinelor secundare (insuficiența hepatică acută rezultă atât din acțiunea directă a amatoxinei, precum și din eliberarea de citokine din celulele Kupffer, stelate și sinusoidale;
- stimularea regenerării hepatice (stimulatorii creșterii
- factorul de creștere hepatocitar, inhibitorii creșterii - transformatorul beta al factorului de creștere și IL1); dializa pe albumină elimină inhibitorii creșterii;
- stabilizarea hemodinamicii;
- evitarea transplantului hepatic de maximă urgență.

Deoarece amatoxina este detectată în ser în primele 24-48 ore, proceduri ca hemodializa, hemofiltrarea și hemoperfuzia pe coloana de carbine au efect doar dacă sunt aplicate în primele 36 ore de la ingestia de ciupercă toxică. Dializa pe albumină este folosită din anul 2004 pentru evitarea transplantului hepatic de maximă urgență ("buying time for Liver Transplant").

Chemoterapia. Doar câteva sindroame toxice beneficiază de terapie cu antidot: albastru de metilen pentru sindromul giromitriatic; vitamina B6 pentru sindromul giromitriatic; atropina pentru sindromul colinergic și fizostigmina pentru sindromul anticolinergic (9, 10).

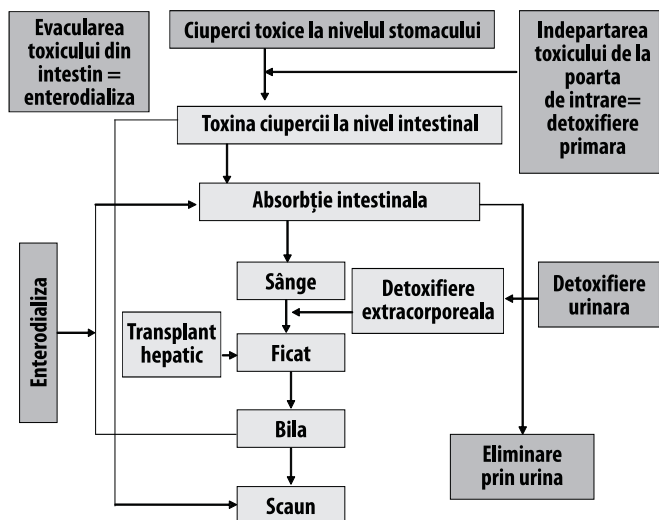
Chemoterapia în intoxicația cu amatoxină. Nu există antidot specific. S-au încercat diverse combinații (mono-, bi-, tri-, polichemoterapie), fără un rezultat evident: Penicilina G, cef-tazidimul, complexul de silimarină, acid tioctic, antioxidante, altele (gentamicina, neomicina, vancomicina, clindamicina, insulina, glucagonul, prednisolonul).

Administrarea de Penicilină G are ca obiectiv (după ipoteza lui Floersheim) competiție la situsul de legare de proteine serice (ipoteza modificată - ciclopeptidele nu se leagă de albuminele serice), prin care are loc reducerea florei intestinale implicate în encefalopatia hepatică și efectul antiproliferativ pentru polimeraza intracelulară. Se folosesc doze mari (300.000-1.000.000 u/kgc/zi, i.v.), care ar avea unele inconveniente: reacții alergice, granulocitopenie, convulsii.

Ceftazidimul (4,5 g i.v. la fiecare 2 ore) este uneori mai potent decât Penicilina G, dar trebuie întotdeauna combinat cu silibilină.

Complexul de Silimarină (silidianin, silicristin, silibin) împiedică alfa amanitina să penetreze peretele celulei hepatice. Are următoarele proprietăți:

- activitate antifibrotică;
- favorizează procesul de regenerare hepatică;
- intervine în circulația enterohepatică;
- inhibă calea ciclooxigenazei și 5-lipooxigenazei a acidului arahidonic, împiedicând eliberarea de mediatori proinflamatori leucotrienici. Complexul silibin - fosfatidilcolina crește biodisponibilitatea orală a silibinei. Se administrează în următoarea doză: silibin dihemisuccinat, 5 mg/kgc/24 ore i.v., perfuzie timp de 1 oră, apoi 20 mg/kgc/24 ore, perfuzie continuă timp de 6 zile (până nivelul transaminazelor revine la normal).



Algoritm de tratament în intoxicațiile cu ciuperci (1)

Antioxidantele sunt, deasemenea, folosite în tratamentul intoxicațiilor cu ciuperci: acidul tioctic (alfa lipoic), acidul ascorbic, cimetidina (inhibă acvititatea citocrom P450), acetilcisteina, precursor al glutationului (fără rezultate deosebite).

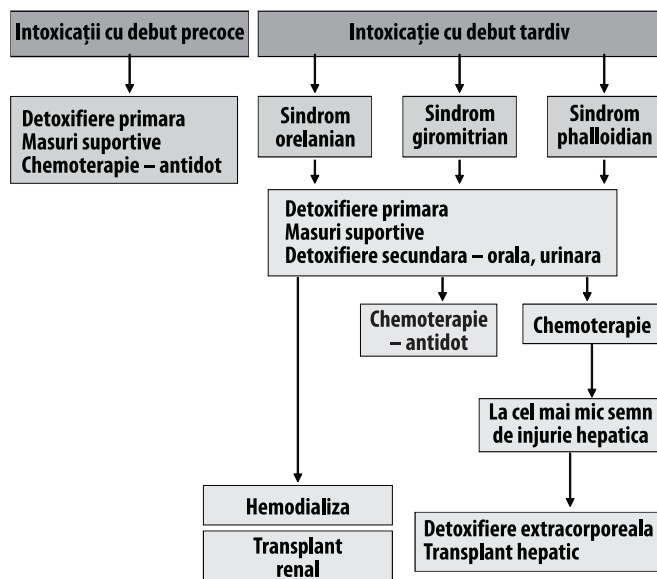
Transplantul hepatic. Permite o supraviețuire de 60-80% (10). Se folosesc 2 opțiuni chirurgicale: ortoptic – total (OLT) și auxiliar – partial (APOLT). Indicațiile transplantului hepatic se adresează pacienților, care îndeplinesc următoarele criterii:

- criteriile Munich (PT 20% > decât normal; creatinină > 1,4 mg %; bilirubinemie > 4,6 mg %; encefalopatie hepatică progresivă);

- criteriile Klein (în SUA), 2 din următoarele criterii: encefalopatie hepatică (grad II sau mai mare), PT 2 x > față de normal (după perfuzie cu plasmă), hipoglicemie (care reclamă perfuzie continuă cu glucoză), hiperbilirubinemie (> 25 mg %);

- criteriile King`s College, în Europa: INR > 6,5 sau oricare 3 din următoarele INR > 3,5, bilirubinemie > 17,5 mg %, vârsta < 10 ani sau > 40 ani, istoric negativ de hepatită indusă de halotan sau reacție alergică, durata de timp dintre debutul icterului și cel al encefalopatiei > 7 zile;

- criteriile Clichy: sindrom confuzional sau comă, factor V < 20 % din normal la pacienți < 30 ani sau < 30 % - la pacienții > 30 ani.



Algoritm de tratament în intoxicațiile cu ciuperci (2)

Bibliografie

1. Benjamin DR. Mushroom poisoning in infants and children: the Amanita pantherina/muscaria group. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30(1):13-22.
2. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med.* 2005;28(1):53-62.
3. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part II. *J Emerg Med.* 2005;28(2):175-83.
4. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med.* 2005;33(2):419-26.
5. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med.* 2005;33(2):427-36.
6. Hall AH, Spoerke DG, Rumack BH. Mushroom poisoning: identification, diagnosis, and treatment. *Pediatr Rev.* 1987;8(10):291-8.
7. Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi-an overview. *Toxicol.* 2003;42(4):339-49.
8. Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicol.* 1993;31(12):1513-40.
9. Neamțu Mihai. Intoxicații cu ciuperci la copil. București: ULBS, 1996.
10. Schneider SM. Mushroom Toxicity. In: Auerbach PS, Geehr EC, eds. Management of Wilderness and Environmental Emergencies. 1988;891-907.

Mihai Neamțu, dr., profesor
Facultatea de Medicină "Victor Papilian"
Sibiu, România

Recepționat 16.04.2010

Tulburări respiratorii la copilul obez

M. Neamțu¹, L. Dobrotă², N. Bodrug³

¹ Facultatea de Medicină "Victor Papilian", Sibiu

² Spitalul Militar de Urgență, Sibiu, România

³ Catedra Medicină internă nr. 6, USMF "Nicolae Testemițanu"

Respiratory Disorders in Obese Children

Obesity in children is classified according to a standardized percentile of body-mass index by age and sex. Obesity implies the existence of numerous comorbidities, the respiratory ones being the subject of this study. Even today, the obesity-asthma relationship is the subject of controversy: overdiagnosis of asthma in obese children, the difficulty of assessing the severity of asthma in terms of questionnaires given to obese patients, obesity - epiphenomenon of asthma. Obstructive sleep apnea occurs in more than 60% of preschool- and school-aged children. Nevertheless, obstructive sleep apnea is considered part of obesity-hypoventilation syndrome. It draws attention to the difficulty of determining the level of severity of apnea in obese children (apnea events shorter, but more common in children). Obesity-hypoventilation syndrome occurs with a frequency of 1-3% among obese children. Finally, the paper presents the postoperative pulmonary complications in obese children.

Key words: obesity, asthma, sleep apnea, hypoventilation, child.

Нарушения дыхания у детей с ожирением

Ожирение у детей классифицируется в зависимости от стандартизированного индекса массы тела по возрасту и полу. Ожирение сопровождается многочисленными заболеваниями. На сегодняшний день, соотношение ожирение - астма является темой для спора: гипердиагностика астмы у детей, страдающих ожирением, трудность оценки выраженности астмы из анкет для пациентов, страдающих ожирением, ожирение - эпифеномен астмы. Обструктивное ночное апноэ встречается более чем в 60% случаев у детей с ожирением дошкольного и школьного возраста. Тем не менее, обструктивное ночное апноэ считается частью синдрома гиповентиляции при ожирении. Обращают на себя внимание трудности при определении индекса тяжелого апноэ у детей с ожирением (частые короткие обострения апноэ у детей). Синдром ожирение-гиповентиляция встречается с частотой 1-3% у детей с ожирением. В работе представлены также послеоперационные легочные осложнения у детей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, астма бронхиальная, ночное апноэ, гиповентиляция, дети.

Definiție. Obezitatea este considerată o condiție, care presupune exces de țesut adipos în organism. Termenul derivă din cuvântul latin Obesus, în traducere liberă "îngrășat prin alimentare". Delimitarea normalității de obezitate este arbitrară, deoarece un individ poate fi considerat ca atare (normal sau obez) doar în condițiile, în care acumularea de țesut adipos se dezvoltă în asemenea măsură încât afectează sănătatea fizică și mentală, iar speranța de viață se reduce corespunzător.

Clasificare. Există diferite metode de apreciere a masei de țesut adipos, unele dintre acestea necesitând tehnici mai sofisticate (CT, RMN, DEXA, impedanță bioelectrică). Metoda cea mai frecvent folosită în clinică și în studiile epidemiologice rămâne determinarea indicelui de masă corporală (IMC). Calculul masei corporale, în funcție de relația dintre greutate și înălțime, a fost folosit încă din 1869 de către statisticianul belgian Adolph Quetelet (contemporan și prieten cu celebrul scriitor Charles Dickens). Astăzi, clasificarea obezității (după Centers for Disease Control, USA) se face la adult în funcție de IMC, iar la copilul peste 2 ani, în funcție de percentilele IMC (standardizate în funcție de vârstă și sex).

a.1. Stadializarea obezității în funcție de IMC la adult:

Suprapondere = 25-30 kg/mp;

Obezitate grad I (ușoară) = 30,1-34,9 kg/mp;

Obezitate grad II (moderată) = 35-40 kg/mp;

Obezitate grad III (severă, morbidă) > 40 kg/mp.

a.2. Stadializarea obezității în funcție de percentilele IMC la copil:

Suprapondere = între percentilele 85-95;

Obezitate = peste percentila 95.

b. Fenotipuri de obezitate. În aprecierea prognosticului obezității, pe lângă determinarea IMC, este importantă și distribuția anatomică a țesutului adipos (1).

În obezitatea androidă sau de tip central, mai frecventă la sexul masculin, țesutul adipos este predominant în jumătatea superioară a corpului. Se asociază frecvent cu creșterea depozitelor de țesut adipos intraabdominal și visceral, cu morbiditate și mortalitate crescută prin boli cardio-vasculare (2).

Obezitatea ginoidă sau de tip periferic este mai frecventă la sexul feminin, iar țesutul adipos este distribuit predominant în jumătatea inferioară a corpului (3).

Comorbiditățile la copilul obez. Sunt frecvente, înterează majoritatea aparatelor și sistemelor, unele fiind cu potențial amenințător de viață:

- cardiovascular (dislipidemie, HTA, coagulopatie, hipertrofie ventriculară stângă, ateroscleroză);
- respirator (apneea de somn, astm bronșic, SHO);
- renal (proteinurie);
- hepatic (steatoză hepatică non-alcoolică);
- metabolic (DZ tip 2, sindrom metabolic);
- ortopedic (epifizita capului femural, boala Blount);
- neurologic (pseudotumor cerebri);
- psihologic (depresie).

Tulburările respiratorii la copilul obez.

4.a. *Funcția pulmonară la copilul obez* este adesea alterată, fiind în strictă corelație cu gradul și tipul obezitității.

O serie de factori anatomici, mecanici, inflamatori și vasculari determină, în final, disfuncționalitate pulmonară mixtă. Hipertrofia amigdaliană, acumularea de țesut adipos la nivel cervical, infiltrarea grăsoasă a căilor aeriene conduc la micșorarea calibrului căilor aeriene superioare. Pe de altă parte, acumularea de țesut adipos de la nivelul cutiei toracice și abdomenului cauzează alterarea volumelor pulmonare și a schimburilor gazoase. Adipozitatea viscerală pare să fie corelată cu nivele crescute de citokine inflamatorii, adipokine și proteine de fază acută (leptina, IL 6, TNF alfa, eotaxina și proteina "C" reactivă), care inițiază procesul inflamator de la nivelul căilor aeriene (4).

Modificările funcției pulmonare la copilul obez sunt de tip restrictiv, consecutive scăderii **compliancei toracice** ca urmare a limitării expansiunii cutiei toracice (acumulare excesivă de țesut adipos), a creșterii presiunii intraabdominale (obezitate viscerală) și a limitării mișcărilor diafragmului. În consecință, capacitatea reziduală funcțională (CRF), volumul expirator de rezervă (VER), capacitatea pulmonară totală (CPT), capacitatea vitală (CV) și volumul curent (VC) sunt reduse direct proporțional cu creșterea IMC (5).

Reducerea CRF este, de fapt, consecința scăderii doar a VER, volumul rezidual (VR) rămânând în limite normale (6).

În situația asocierii componentei obstructive, valorile VR cresc, în timp ce volumul expirator forțat în prima secundă (FEV₁) și capacitatea vitală forțată (CVF) sunt normale (6).

Într-un studiu efectuat de Halaka și colab. în 1995, s-a constatat creșterea cu 6-7% a FEV₁ după scăderea în greutate a pacienților. Același studiu, demonstrează relația VER cu gradul IMC și tipul obezitității: în obezitatea moderată, VER reprezintă 42% din valoarea normală, în timp ce în obezitatea severă reprezintă doar 25% din valoarea normală; la același IMC, s-a constatat o scădere mai pronunțată a VER la pacienții cu obezitate androidă (7).

Toate modificările funcției pulmonare sunt mult accentuate în condiții de efort fizic și în clinostatism.

În obezitate se constată și modificări ale **compliancei și rezistenței pulmonare**, având ca rezultat **creșterea efortului respirator**. În formele severe de obezitate, compliancea pulmonară scade până la 30% din valoarea normală. Deși acumularea de țesut adipos la nivelul cutiei toracice determină o reducere a compliancei toracice, studii recente sugerează că afectarea funcției pulmonare este în principal consecința scăderii compliancei pulmonare, cu creșterea consecutivă a volumului sanguin pulmonar și schimb gazos inadecvat (8, 9, 10, 11).

La persoanele obeze **schimbul de gaze** este frecvent alterat, în directă proporționalitate cu gradul IMC. Există două mecanisme fiziopatologice ale schimburilor gazoase, care pot fi întâlnite la acești pacienți. Primul, este dezechilibrul raportului ventilație/perfuzie (V/Q), care este responsabil de hipoxemia izolată; al doilea, este hipoventilația alveolară, care determină SHO (12).

Hipoxemia izolată este prezentă în proporție de 30% la

pacienții cu obezitate severă; este agravată în clinostatism și în timpul somnului. Dezechilibrul V/Q este mai accentuat la nivelul bazelor pulmonare, deoarece la acest nivel plămânii sunt hiperperfuzati (consecință a creșterii volumului sanguin pulmonar prin mecanism hipervolemic și hiperdinamic) și hipoventilați (permițând închiderea căilor aeriene și colapsul alveolar, precum și microatelectazii) (13).

Consumul de oxigen și producția de dioxid de carbon sunt crescute la pacienții obezi datorită accentuării metabolismului lipidic. Normocapnia este menținută prin creșterea minut-ventilației (efortul respirator crește cu 280 % față de normal) și intensificarea consumului de oxigen (de 10 ori față de normal) (6, 8, 14, 15).

4.b. *Astmul și obezitatea.*

Relația dintre astm și obezitate este bine cunoscută, cele mai multe studii stipulând ideea că obezitatea precede debutul astmului. O meta-analiză de studii prospective a demonstrat, că astmul la copiii cu greutate mare la naștere, are un risc relativ de apariție de 1,2, iar la copiii cu greutate mare în mica copilărie - de 1,5. O proporție de 6,6 % din astmul copilului s-ar datora obezitității (16).

Mecanismele, prin care obezitatea influențează dezvoltarea astmului, sunt: inflamația căilor aeriene, factorii mecanici, hiperreactivitatea bronșică, activitatea fizică redusă și alimentația.

Inflamația căilor aeriene. Obezitatea este caracterizată printr-o activitate inflamatorie sistemică cu nivele crescute de citokine, adipokine, proteine de fază acută (leptina, IL6, TNF-alfa și proteina "C" reactivă). Deși se susține ideea, că obezitatea reglează inflamația în căile aeriene, studii recente nu au demonstrat nicio relație între IMC și inflamația căilor aeriene, evaluată prin măsurarea oxidului nitric exhalat (eNO) (4).

Factorii mecanici. Atât scăderea compliancei cutiei toracice (prin infiltrare cu țesut adipos), cât și creșterea volumului sanguin pulmonar determină creșterea consumului de oxigen. În plus, scăderea CRF, FEV₁ și CVF (cu FEV₁/CVF normal) se presupune, că ar contribui la hiperreactivitatea bronșică (17).

Hiperreactivitatea bronșică la copilul obez nu a fost dovedită cu certitudine, deoarece majoritatea studiilor nu au demonstrat o relație între gradul IMC și sensibilitatea la metacholină sau histamină (relația a fost demonstrată și citată de câteva studii doar la sexul masculin). De asemenea, nu s-a constatat nici o ameliorare a hiperreactivității bronșice (la testul cu metacholină) după o scădere semnificativă în greutate. În fața acestor evidențe, poate intra în discuție supradiagnosticarea astmului la copilul obez (16, 18).

Activitatea fizică și alimentația. Este posibil ca obezitatea să fie considerată un epifenomen al astmului bronșic, iar modificările în activitatea fizică și alimentație să fie responsabile de creșterea prevalenței celor două afecțiuni (4).

Studii sugerează că bronhospasmul, indus de efort este frecvent atribuit unei condiții fizice precare și nu hiperreactivității bronșice, atât la copiii obezi cât și la non-obezi.

O alimentație săracă în calorii (dieta de slăbire) pare să aibă un rol protectiv pentru astmul bronșic. Un exemplu în acest sens este dieta mediteraneană (citată de numeroase

studii) (19, 20, 21).

Copiii obezi cu astm bronșic percep simptomatologia astmatică la un grad superior de gravitate față de copiii non-obezi (cu teste funcționale respiratorii similare), creând dificultăți în evaluarea severității astmului bronșic. Studii au demonstrat, că obezitatea la copiii astmatici este asociată cu creșterea: absenteismului școlar, a numărului de vizite la camera de urgență, a duratei unei spitalizări pentru exacerbare și a duratei de staționare în terapie intensivă (frecvență crescută a statusului astmatic).

4.c. Apneea de somn obstructivă

Este definită ca o tulburare respiratorie în timpul somnului, datorată obstrucției căilor aeriene, parțială și prelungită sau completă și intermitentă, având ca și consecință imediată dispariția fluxului de aer nazal sau oral (mai mult de 10 secunde) și scăderea saturației în oxigen cu peste 4%. Se întâlnește cu precădere la preșcolari și școlari, spre deosebire de apneea de somn de tip central (mecanism neurologic central de abolire a activității musculaturii respiratorii), care este mai frecventă la prematuri.

Prevalența apneei de somn obstructive la copii este estimată la 0,5 – 3%; 2/3 sunt obezi (mai frecvent, obezitate androidă). Peste 50% din pacienții cu obezitate severă (IMC > 40 kg/mp) suferă de apnee de somn severă (22, 23).

O serie de factori concurează la dezvoltarea apneei de somn la copil: anomaliiile regiunii bucofaringiene, scheletice, genetice. La copilul obez anomaliiile regiunii bucofaringiene constau în acumularea de țesut adipos la nivelul palatului moale, limbă și zonele posterioare și laterale ale orofaringelui, acumulare care crește presiunea extrafaringiană, creând presiune negativă și colaps consecutiv în căile aeriene (22, 23).

Simptomatologia apneei de somn obstructive (OSA) la copiii obezi se clasifică în: nocturnă și diurnă. Simptomatologia nocturnă este mai severă și include: sforăit, somn neliniștit, enurezis, somnambulism, diaforeză, gasp respirator, mișcări toracice paradoxale. În timpul zilei, copiii par a avea o stare de sănătate satisfăcătoare, eventual prezintă respirație orală, cefalee matinală, tulburări de comportament, performanțe școlare nesatisfăcătoare și somnolență.

Gold-standardul de diagnostic în apneea de somn este polisomnografia (PSG). Alte investigații, necesare pentru diagnosticul diferențial și monitorizare: puls-oximetria, măsurarea dioxidului de carbon, măsurarea presiunii esofagiene, EKG, EEG, EOG, EMG, monitorizarea mișcărilor membrelor inferioare (diferențiere de mioclonii), pH-metrie esofagiană (22, 23).

Indexul de apnee evaluează severitatea apneei de somn și măsoară numărul de evenimente apneice/oră în timpul somnului nocturn. Un index cuprins între 5-20 semnifică apnee de somn ușoară, între 21-50 – moderată, peste 50 – severă. La copil, indexul de apnee nu evaluează corect obstrucția severă, deoarece evenimentele apneice sunt mai scurte, dar mai frecvente decât la adult.

Mijloacele terapeutice includ pe de o parte îndepărtarea cauzei (scăderea în greutate), pe de altă parte îmbunătățirea ventilației prin menținerea deschisă a căilor aeriene (dispozitive orale sau ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă).

În formele ușoare și moderate de apnee de somn se folosesc dispozitivele orale, cu rolul de a orienta și menține anterior mandibula și limba. În formele severe se folosesc ventilatoare în modul CPAP sau BIPAP cu mai multe interfețe: mască nazală, facială, facială totală și cască. Terapia medicamentoasă constă în decongestionante nazale, antihistaminice și corticosteroizi nazali.

Deoarece simptomatologia apneei de somn se suprapune peste cea a SHO și majoritatea pacienților obezi hipercapnici prezintă apnee de somn, unii autori sugerează includerea apneei de somn în SHO.

4.d. Sindromul hipoventilație-obeziitate

În 1836, Charles Dickens, în nuvela “The posthumous paper of the Pickwick Club” reușește să facă cea mai bună caracterizare a unui obez cu probleme respiratorii, prin personajul Joe, servitorul clubului Pickwick: un băiat obez, cu fața roșie, care sforăie în timp ce așteaptă la masă, adoarme ușor și uită să respire. Charles Dickens a anticipat cu 120 ani rezultatele studiului lui Bickelmann și colab., care oferă o explicație fiziopatologică pentru “fenotipul Joe” (și anume relația dintre apnee și hipoventilația alveolară la subiecții obezi), descriind astfel sindromul Pickwick, astăzi cunoscut sub denumirea de Sindrom hipoventilație-obeziitate.

SHO este definit ca asocierea dintre obezitate (IMC > 30 kg/mp) și hipercapnie arterială diurnă ($p\text{CO}_2 > 45$ mmHg), având o prevalență de 1-3% în rândul copiilor obezi.

Majoritatea pacienților obezi hipercapnici prezintă și apnee de somn.

Mecanismul, prin care apneea de somn ar favoriza apariția hipercapniei, este reducerea efortului inspirator în prezența obstrucției căilor aeriene (răspunsul ventilator compensator este perturbat în apneea de somn).

Acest impediment poate fi rezultatul fie a incapacității musculaturii, obosite de a-și reveni între episoadele de apnee, fie a disfuncției diafragmatice, ce apare ca o consecință a perioadelor de hiperventilație secundar episodului de apnee.

Ayappa și colab. au demonstrat pe un grup de pacienți hipercapnici cu apnee de somn, că PaCO_2 este în legătură directă cu raportul dintre perioada de apnee/perioada dintre episoadele de apnee. Menținerea normocapniei în timpul somnului necesită un echilibru între acumularea cu CO_2 în timpul apneei și clearance-ul CO_2 în perioada dintre episoadele de apnee. În concluzie, hipercapnia apare atunci, când după un episod de apnee, ventilația este inefficientă în eliminarea CO_2 , acumulat în timpul apneei.

Deși unii autori susțin includerea apneei de somn în definiția SHO, există și opinia că SHO reprezintă stadiul final al apneei de somn. Alți autori resping ipoteza, că apneea de somn face parte din SHO. Ei argumentează că, prin definiție, SHO este caracterizat de legătura dintre obezitate-hipoventilație alveolară după excluderea altor cauze de afectare pulmonară. Din moment ce apneea de somn este considerată o cauză independentă de insuficiență respiratorie, aceasta ar trebui să fie inclusă în criteriile de excludere. Din acest motiv, pare logic să se restrângă termenul obezitate-hipoventilație doar la pacienții, la care mecanismul responsabil pentru hipoventilația alveolară este obezitatea însăși

(independentă de apnee) sau la cei, la care hipercapnia persistă și după eliminarea perioadelor de apnee. Aici intervine rolul leptinei, proteină endogenă, descrisă ca un hormon produs de adipocit. Receptorii pentru leptină se găsesc în hipotalamus și principala lor acțiune este participarea în reglarea metabolică a greutății corporale. Acest hormon poate acționa ca feedback negativ în activarea receptorilor specifici asociați cu scăderea apetitului și creșterea consumului de energie. Cercetări recente au sugerat un rol al leptinei în controlul respirator, în special la persoanele obeze. Dovada inițială pentru această ipoteză a fost sugerată de studii pe animale (care nu prezintă gena responsabilă de sinteză a leptinei). Aceste animale prezintă tulburări în controlul respirației, agravate în timpul somnului și reversibile după tratamentul substitutiv cu leptină. Ipoteza poate fi aplicată și la rasa umană, cu specificarea că deficitul de leptină (la persoanele obeze) este însă foarte rar (nivelele sanguine de leptină sunt chiar crescute), așa încât unii autori susțin ideea rezistenței la leptină, ca mecanism al hipoventilației la persoanele obeze.

Obiectivele tratamentului constau în corectarea hipercapniei nocturne și diurne, a hipoxiei adiționale. Managementul ventilator diferă în funcție de starea clinică și de rezultatul polisomnografiei.

La cazurile care prezintă insuficiență respiratorie acută, ventilația non-invazivă (NIV) este considerată tratamentul de primă intenție. Odată starea clinică îmbunătățită, decizia terapeutică ulterioară va depinde de prezența sau absența apneei de somn și de severitatea hipercapniei.

Dacă PaCO₂ este < 50 mmHg și apneea de somn este confirmată prin polisomnografie, cei mai mulți autori recomandă CPAP. Această terapie determină menținerea căilor aeriene patente, elimină apneea și poate restabili normocapnia diurnă. Dacă hipoventilația alveolară este combătută, pacientul poate continua CPAP pe termen lung. În acest caz, se poate spune că hipercapnia este în legătură numai cu OSA.

În situația în care hipercapnia se menține în ciuda tratamentului CPAP adecvat, se reconsideră NIV, deoarece este necesară creșterea ventilației în timpul somnului mai mult decât stabilizarea căilor aeriene superioare. Acesta sugerează ca un mecanism secundar (obezitatea însăși) perpetuează hipoventilația alveolară.

La pacienții cu PaCO₂ > 50 mmHg, decizia terapeutică inițială poate fi NIV. Dacă, după un timp sub NIV, pacientul devine normocapnic și somnografia confirmă OSA, este recomandată trecerea la CPAP. Dacă pacientul rămâne normocapnic, CPAP se poate practica pe termen lung. Altfel pacientul poate fi schimbat din nou pe NIV.

În toate cazurile în care somnografia nu arată OSA semnificativă, decizia terapeutică va fi NIV. În acest caz hipercapnia poate fi considerată legată numai de obezitate.

La pacienții la care insuficiența respiratorie nu poate fi controlată prin NIV, traheostomia devine necesară.

4.e. Complicații pulmonare postoperatorii la copiii obezi

Sunt redutabile și sunt datorate în egală măsură factorilor de risc preexistenți cât și factorilor operatori (anestezia, stresul operator): atelectazia (ce recunoaște ca și cauze obezitatea

însăși și anestezia), embolismul pulmonar (obezitatea severă, OHS), insuficiența respiratorie.

Nu este pe deplin înțeles de ce pacienții cu obezitate severă au o rată scăzută de dezvoltare ARDS. Este posibil ca tocmai abundența de țesut adipos să reprezinte factorul protectiv.

Bibliografie

1. Björntop P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res.* 1993;1:206-22.
2. Hsieh SD, Yoshinaga H. Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men—waist/height ratio as a simple and useful predictor. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:585-9.
3. Shore SA, Johnson RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther.* 2006;110:83-102.
4. Biring MS, Lewis MI, Liu JI, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci.* 1999;318: 293-7.
5. Ray C, Sue D, Bray G, et al. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:501-6.
6. Halaka K, Mustajoki P, Aittomaki J, et al. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:343-6, 686.
7. Luce JM. Respiratory complications of obesity. *Chest.* 1980;78:626-31.
8. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest.* 1996;109:144-51.
9. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. The effect of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1998;87:645-60.
10. Waltemath CL, Bergman NA. Respiratory compliance in obese patients. *Anesthesiology.* 1974;41:84-5.
11. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, et al. Impaired objectives daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: Impact of non-invasive ventilation. *Chest.* 2007;131:148-155.
12. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest.* 2001;120:1231-1238.
13. Hunter JD, Reid C, Noble D. Anaesthetic management of the morbidly obese patient. *Hosp Med.* 1998;59:481-3.
14. Murphy PG. Obesity. In: Hemmings HC Jr, Hopkins PM, eds. *Foundations of Anaesthesia. Basic and Clinical Sciences.* London: Mosby, 2000;703-11.
15. Raherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child.* 2006;91:334-339.
16. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:112-119.
17. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, et al. The asthma-obesity link in childhood: open, questions, complex evidence and a few answers only. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:476-484.
18. Lucas SR, Platts-Mills TA. Paediatric asthma and obesity. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:233-238.
19. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish school children. *Thorax.* 2007;62:503-508.
20. Johnson JB, Summer W, Cufer RQ, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduce markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42:665-674.
21. Resta O, Faschino-Barbara MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:669-675.
22. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airways occlusion during sleep. *J Appl Physiol.* 1978;44:931-938.

Nicolae Bodrug, dr., profesor

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. A. Pușkin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Viziuni contemporane asupra problemei ruperii premature a pungii amniotice

M. Rotaru, S. Jubîrca, N. Arapu, V. Scarlet

Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie

Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Chișinău

Contemporary Views on the Issue of Premature Rupture of the Amniotic Sac

Traditionally, fetal membrane rupture was attributed to increased physical stress, which weakens the membranes. At the molecular level, premature rupture of the amniotic sac occurs as a result of collagen synthesis and alteration of the collagen structure in order to accelerate its degradation. In addition, these biochemical changes can be amplified by biophysical stress as well. The priorities of this research include elucidating the normal biological processes of fetal membranes, including extracellular matrix remodeling and apoptosis.

Key words: premature rupture of the amniotic sac, extracellular matrix remodeling, apoptosis.

Современные взгляды на преждевременный разрыв амниотического мешка

Традиционно считается, что разрыв фетальных оболочек обусловлен увеличением физических нагрузок. На молекулярном уровне, преждевременный разрыв амниотического мешка происходит в результате нарушения синтеза коллагена, изменения структуры коллагена путем ускорения его деградации. Кроме того, биохимические изменения могут быть усилены биофизическим стрессом. Приоритеты этого исследования включают выяснение нормальных биологической активности плодных оболочек, в том числе ремоделирование внеклеточного матрикса и апоптоз.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодного пузыря, внеклеточный матрикс, апоптоз.

Introducere

Membranele care înconjoară cavitatea amniotică sunt compuse din amnion și chorion, care sunt strâns aderente de straturi compuse din mai multe tipuri de celule, ce include celulele epiteliale, celulele mesenchimale și celulele trofoblaste, încorporate într-o matrice colagenoasă. Ele rețin lichidul amniotic, secretă substanțe atât în lichidul amniotic, cât și spre uter și mamă, apără fătul împotriva infecțiilor ascendente din tractul uro-genital. În mod normal, membranele se rup în timpul travaliului. Ruptura prematură a pungii amniotice (RPPA) este definită ca ruptură a membranelor înainte de debutul travaliului. În ciuda avansărilor în perioada de îngrijire, ruptura prematură de membrane și ruptura prematură pretermen de membrane continuă să fie considerate drept complicații grave în obstetrică. [1, 2]. În sarcina la termen, 8 - 10 la sută din femeile gravide prezintă ruptură prematură de membrane. Aceste femei sunt cu risc crescut de infecții intrauterine, în cazul în care intervalul dintre ruptura membranelor și expulzie este prolongat. Ruptura de membrane pretermen apare la aproximativ un procent din toate sarcinile și este asociat cu 30 la 40 la sută din nașterile înainte de termen [2, 7].

Tradițional, obstetricienii atribuie RPPA la stresul fizic, în special asociat cu travaliul.

Structura membranelor fetale

Amnionul uman este compus din cinci straturi distincte. El nu conține vase de sânge sau nervi; substanțele nutritive necesare sunt furnizate de lichidul amniotic. Cel mai adânc strat, apropiat de făt, constă din epiteliu amniotic. Celulele epiteliale amniotice secretă colagen (tipurile III și IV) și glicoproteine (laminină, nidogen, și fibronectină), care formează membrana bazală, următorul strat al amnionului.

Stratul compact de țesut conjunctiv adiacent membranei bazale formează scheletul fibros principal al amnionului. Fibrele de colagen ale stratului compact sunt secretate de celulele mesenchimale din stratul fibroblastic. Colagenul interstițial (tipurile I și III) predomină și 0V și VI formează conexiuni filamentoase între colagenul interstițial și membrana bazală intrastițială. Chorionul este mai gros decât amnionul, dar amnionul are o rezistență mai mare de rupere la tracțiune. Chorionul seamănă cu o tipică membrană epitelială, cu polaritate, îndreptată spre decidua maternă. Dacă sarcina progresează, trofoblastul regresează. Sub citotrofoblast se află membrana chorialică și țesutul conjunctiv, care este bogat în colagen fibril.

Anamneza și managementul în caz de RPPA

După ruptura prematură de membrane la termen, la 70 la sută din femei travaliul începe în primele 24 ore, iar la 95 la sută - în timp de 72 ore. După RPPA, perioada de latență de la ruperea membranei până la debutul travaliului scade invers proporțional cu creșterea termenului de gestație. De exemplu, de la 20 la 26 săptămâni de gestație, perioada medie de latență este de 12 de zile; de la 32 la 34 săptămâni de gestație - este de doar 4 zile.

Având în vedere anamneza relativ rapidă de progresare a travaliului după RPPA la termen, scopul conduitei este de a minimiza riscul de infecție intrauterină fără a crește incidența operațiilor cesariene.

Mecanismele RPPA precedentă și în timpul travaliului

Intrapartum RPPA a fost atribuită la slăbirea generalizată a membranelor, cauzată de contracțiile uterine și tensionările repetate. Membranele rupte prematur apar cu defecte în focar

mai des decât în subțierea generalizată a membranelor. Zona din apropierea rupturii a fost descrisă ca o "zonă restrânsă de modificări morfologice extreme", care se caracterizează prin umflarea și dezorganizarea marcată a rețelei fibrelor de colagen în straturile compact, fibroblast, și spongios[4]. În ciuda divergențelor în caracteristicile RPPA și ruptura membranelor intrapartum, există puține dovezi care să sugereze faptul că mecanismele, care predispun femeile la RPPA, nu sunt identice cu cele, care în mod normal preced travaliul. Aceasta a condus la ideea, că RPPA reprezintă o accelerare sau o intensificare a proceselor de rupere spontană a membranelor în timpul travaliului.

Modificările în conținutul, structura și catabolismul colagenului

Menținerea rezistenței la rupere a membranei fetale pare să implice un echilibru între sinteza și distrugerea elementelor matricei extracelulare. De aceea, cu RPPA se asociază conținutul scăzut de colagen, structura modificată a colagenului și creșterea activității colagenolitice.

Patologia țesutului conjunctiv și factorii exogeni ca factori de risc

Deși se află în conflict de date cu privire la modificările în compoziția colagenului membranei fetale în asociere cu durata de gestație și ruptura membranei, un declin în conținutul de colagen în membrană sau o schimbare în structura de colagen, probabil, precede ruptura membranelor. Patologiile țesutului conjunctiv sunt asociate cu subțierea membranelor fetale și cu creșterea incidenței RPPA. Sindromul Ehlers-Danlos, un grup de cel puțin 11 tulburări de țesut conjunctiv, caracterizat prin hiperelasticitatea pielii și a articulațiilor, este cauzată de diferite defecte în sinteza sau structura colagenului.[6, 20]. Cross-link-urile de colagen, care se formează într-o serie de reacții, inițiate de lizil oxidază, crește rezistența fibrelor de colagen la tensionare [8]. Lizil oxidaza este o enzimă cupru-dependență și femeile cu RPPA au o concentrație scăzută de Cu în serul matern și al cordonului ombilical, decât la femeile la care membranele fetale s-au rupt în timpul travaliului. Similar, femeile cu un nivel scăzut de acid ascorbic în ser, ceea ce este necesar pentru formarea colagenului, au o rată crescută de RPPA în comparație cu femeile cu nivel normal de acid ascorbic în ser. Fumatul, care indiscutabil crește riscul de RPPA, este asociat cu micșorarea concentrației acidului ascorbic în ser. În plus, cadmiul din tutun a fost găsit în creșterea proteinei metalotionina din trofoblaști, ceea ce poate duce la sechestrarea de cupru. Aceste date sugerează că scăderea disponibilității de cupru și acid ascorbic pot contribui la o structură anormală a colagenului membrano-fetal la fumători.

Creșterea distrugerii colagenului

Distrugerea colagenului este mediată primar de metaloproteinele matricei, care este blocată de inhibitorii tisulari specifici. Metaloproteinele matricei (MMP) sunt o familie de enzime produse de diferite tipuri de celule, care hidrolizează cel puțin un component al matricei extracelulare. Din cauza că substratul MMP este diferit,

catabolismul efectiv al moleculelor componente ale matricei extracelulare necesită o acțiune a mai multor enzime. Metaloproteinele de matrice-1 (MMP-1) și MMP-8 separă triplul helix al colagenului fibrilar (tipurile I și III), care este, apoi, în continuare degradat de gelatinaza MMP-2 și MMP-9 [21]. Aceste gelatinaze, de asemenea, separă colagenul tip IV, fibronectina, și proteoglicanii. În membranele fetale umane, MMP-1 și MMP-9 mesager ARN și proteina au fost colocalizate în celulele epiteliale ale amnionului și trofoblaștii corionici. Astfel, stratul compact (collagenous) al membranei fetale este situat între două straturi de celule, care produc MMP. Inhibitorii tisulari ai MMP (ITMP) formează 1:1 complexe cu MMP și inhibă activitatea lor proteolitică. ITMP-1 se leagă de MMP-1, MMP-8 și MMP-9 activate și ITMP-2 se leagă de formele active și latente ale MMP-2. Integritatea membranelor fetale rămâne nealterată pe parcursul gestației, probabil, din cauza combinației activității scăzute de MMP și nivelului crescut al ITMP-1. Aproape de naștere, balanța între MMP activate și ITMP se schimbă față de degradarea proteolitică a matricei extracelulare a membranei fetale. În amnionul și corionul uman, activitatea MMP-9 crește și concentrația ITMP-1 scade brusc cu travaliul. Analizele membranelor colectate de la femei, în momentul operației cezariene (cu și fără de travaliu) și, după travaliu spontan și expulzie sugerează că activitatea MMP-1 crește înainte de travaliu, activitatea MMP-9 și MMP-3 crește în timpul travaliului și concentrația ITMP-1 crește după expulzie. Aceste schimbări pot reflecta o progresie coordonată a evenimentelor precedente și în timpul nașterii, rezultând o degradare controlată a colagenului din membranele fetale.

RPPA de asemenea poate fi cauzată de un dezechilibru dintre activitățile de MMP și ITMP, ceea ce duce la degradarea necorespunzătoare a membranelor. Activitatea colagenazei este crescută în RPPA la termen. Deși activitatea proteazei este crescută, în membranele femeilor cu RPPA pretermen predomină activitatea de MMP-9. Mai mult decât atât, activitatea gelatinolitică, corespunzând formelor latente și active ale MMP-9 este crescută și concentrația de ITMP-1 este redusă în lichidul amniotic obținut de la femeile, a căror graviditate a fost complicată de RPPA pretermen. Cu toate acestea, deoarece cercetările din aceste studii au fost obținute după ruptura membranei, noi nu putem conchide cu certitudine că degradarea colagenului în membrana fetală precede ruptura membranei.

Factorii clinici asociați cu degradarea colagenului și RPPA

Obstetricienii continuă să pună în dezbateri, dacă infecția intrauterină este o cauză sau o consecință a RPPA. Identificarea microorganismelor patologice în flora vaginală imediat după ruptura membranei indică, că infecția bacteriană poate juca un rol în patogeneza RPPA. Conform studiului epidemiologic, s-a demonstrat o asociere între colonizarea tractului genital de grupul B-streptococi, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* și microorganismele, care cauzează vaginoză bacteriană (anaerobi vaginali, *Gardnerella vaginalis*,

Mobiluncus specii și micoplasme genitale) și un risc crescut de RPPA [5]. Mai mult, în unele studii tratamentul femeilor infectate cu antibiotice micșorează rata RPPA pretermen.

O serie de microorganisme, care sunt prezente în flora vaginală, incluzând grupul B-streptococi, *Staphylococcus aureus*, *Trichomonas vaginalis*, și microorganisme, care cauzează vaginoză bacteriană, secretă proteaze care pot degrada colagenul și subțiază membranele fetale [16]. Reacția inflamatorie ca răspuns la infecție, poate constitui un alt mecanism al RPPA. Răspunsul inflamator este mediat de *neutrofilele* polimorfonucleare și macrofagii, care produc citokine, MMP și prostaglandine. Citokinele inflamatorii includ interleukina-1 și tumor necrosis factor, cresc nivelul MMP-1 și MMP-3 în celule. De asemenea și prostaglandinele eliminate în inflamație cresc riscul RPPA, cauzând iritabilitatea uterină și degradarea colagenului în membrană. Anumite tipuri de bacterii vaginale produc fosfolipaza A2, care eliberează acidul arachidonic, precursor al prostaglandinei din membranele de fosfolipide în amnion. În plus, răspunsul imun la infecția bacteriană include producerea citokinelor prin activarea monocitelor, care cresc producerea de celule chorionice a prostaglandinei E2, cu producerea ulterioară de ciclooxigenază II, enzimă care convertește acidul arachidonic în prostaglandine.

Alt component al răspunsului gazdei la infecție este producerea glucocorticoizilor. În majoritatea țesuturilor acțiunea antiinflamatorie a glucocorticoizilor mediază suprimarea producției de prostaglandine. Cu toate acestea, în anumite țesuturi, inclusiv amnionul, paradoxal glucocorticoizii induc producția de prostaglandine. În plus, dexametazona reduce sinteza fibronectinei și colagenului tip III, în celulele epiteliale amniotice [13], ceea ce favorizează apariția RPPA.

Progesteronul și estradiolul micșorează concentrația MMP1 și MMP2 și măresc concentrația ITMP în fibroblaștii cervicali. Relaxina, un hormon proteic, care reglează remodelarea țesutului conjunctiv, este produs local în decidua și placentă și reversează efectul inhibitor al estradiolului și progesteronului prin creșterea activității MMP-3 și MMP-9 în membranele fetale. Deși este important să se ia în considerație rolul jucat de estrogen, progesteron și relaxin în procesele de reproducere, implicarea acestora în procesul RPPA urmează a fi definit. Moartea programată a celulelor, sau apoptoza, a fost implicată în remodelarea diferitelor țesuturi reproductive, inclusiv al uterului și colului uterin. Apoptoza este caracterizată prin fragmentarea ADN-ului nuclear și catabolismul subunității ARN 28S ribosomal, care sunt necesare pentru sinteza proteinelor.

Într-un studiu a fost depistată o cantitate sporită de celule apoptotice în aria adiacentă rupturii și o cantitate mult mai mică de celule în restul membranei [22].

Tensionarea membranei și RPPA

Supraextinderea uterului, datorită atât polihidramniosului, cât și gestației multifetale, induce tensionarea membranei și crește riscul RPPA. Tensionarea mecanică a membranei fetale induce producerea prostaglandinei E2, interleukinei-8 și creșterea activității MMP1 în membrane. Interleukina-8 este produsă de celulele amniotice și chorionice, este chemotactică

pentru neutrofile și stimulează activitatea colagenazei. Deci, nivelul crescut al IL-8 în serul sangvin, secreția cervico-vaginală și lichidul amniotic sugerează riscul crescut al nașterii premature și RPPA.

Complicațiile RPPA:

- 1) prolăbarea cordonului ombilical sau a părților fetale mici;
- 2) compresiunea cordonului ombilical (consecința oligoamniosului) și dereglarea ratei cardiace fetale;
- 3) mărirea frecvenței operației cezariene din cauza inducerii fără succes a travaliului și a numărului crescut de prezentații patologice;
- 4) complicațiile infecțioase: chorioamnionita, endometrita postpartum și complicații infecțioase la făt (sepsisul neo-natal are loc în 2-4%) [10];
- 5) în cazul RPPA până la 37 săptămâni de gestație în 4,0-6,3% de cazuri apare dezlăpirea prematură a placentei normal inserate;
- 6) micșorarea bruscă a volumului lichidului amniotic, independent de durata perioadei alichidiene, crește riscul de compresie a fătului în uter, cu dezvoltarea ulterioară a anomaliilor scheletului facial, deformațiilor membrelor sau hipoplazia pulmonară. În cazul RPPA până la a 22 săptămâni riscul hipoplaziei pulmonare este de 25-30% [21];
- 7) consecințele prematurității la RPPA până la termen (distres-sindromul respirator, hemoragiile intracraniene, colita necrotizantă).

Morbiditatea și mortalitatea

Deci, conform datelor Van Dongen (40%) în cazul RPPA până la 34 săptămâni mortalitatea prenatală ajunge la 29%. După datele Blott și Greenough, în 30% cazuri RPPA, în decursul trimestrului doi de gestație 36% au decedat și 27% un nou-născut cu malformații fetale.

Managementul RPPA

Efectuarea tușeului vaginal la gravidele cu termenul de gestație până la 34 săptămâni, cu RPPA scurtează în mod semnificativ intervalul dintre ruperea membranelor și naștere. [1]. Sunt folosite metode de laborator de cercetare a lichidului amniotic: citologice și biochimice (depistarea fibronectinei fetale, prolactinei, alfa-FP și actogena placentară indică prezența LA în conținutul vaginal) [4, 11, 12]. Dacă, după evaluarea inițială a mamei și a fătului, în care ambii sunt apreciați din punct de vedere clinic ca stabili, tactica expectativă a RPPA poate fi luată în considerație pentru a îmbunătăți rezultatele fetale [5, 12]. Principalul risc matern posibil în tactica expectativă a RPPA este infecția. Aceasta include chorioamnionita (13-60%), endometrita (2-13%), sepsisul (< 1%), și decesul matern (1-2 cazuri la 1000). Complicațiile legate de placentă sunt decolarea (4-12%), și resturile placentare cu hemoragii postpartum, care necesită raclaj uterin (12%). Situația mamei și fătului trebuie să fie reevaluată zilnic, iar siguranța și beneficiile potențiale ale tacticii expectative a RPPA ar trebui să fie reevaluate. În cazul în care starea rămâne stabilă, fătul imatur poate beneficia de tactica expectativă, chiar dacă pentru o perioadă scurtă de timp, pentru a permite administrarea de steroizi și antibiotice [3, 14, 15].

Tratament medicamentos de RPPA

În cele mai multe studii, utilizarea de antibiotice a fost asociată cu prelungirea sarcinii și cu reducerea morbidității infantile și maternelor [14].

Două din cele mai mari lucrări, care au studiat eficacitatea utilizării antibioticelor în RPPA sunt de la Institutul Național al Sănătății Copilului și al Dezvoltării Umane (INSCDU) din SUA. În primul studiu s-au folosit antibiotice intravenos, timp de 48 de ore - ampicilina 2 g - fiecare 6h și eritromicina 250 mg - fiecare 6h. Ulterior, pacienții au administrat antibiotice pe cale orală - amoxicilină 250 mg - fiecare 8h și eritromicină 333 mg - fiecare 8h pentru a finaliza un curs de 7 zile de tratament antibacterian. În acest studiu, grupul de control, în comparație cu grupul la care s-au administrat antibiotice, a avut o durată semnificativ mai scurtă de latență. Perioada de latență a crescut încontinuu până la 3 săptămâni, după întreruperea administrării de antibiotice. Morbiditatea individuală a nou-născuților a fost mai mică în grupul de antibiotice [19]. În al doilea studiu s-a utilizat numai eritromicina, amoxicilina cu acid clavulanic singur sau amoxicilina cu acid clavulanic în asociere cu eritromicina. Rezultatele lor au fost diferite, dar fără diferențe semnificative în latența și morbiditatea neonatală. Când amoxicilina cu acidul clavulanic au fost folosite ca monoterapie sau în asociere cu eritromicina, a crescut riscul de enterocolită necrotică (1,9% față de 0,5%, $p = 0,001$). Pe baza studiilor date, administrarea antibioticelor timp de 7 zile în RPPA este folosită pe larg la pacienții, cărora li se aplică tactica expectativă. În pofida numeroaselor cercetări, opiniile, referitor la administrarea corticosteroizilor pentru a accelera maturizarea plămânilor fetali în RPPA, rămân a fi divergente. Conform recomandărilor Institutului Național al Sănătății din SUA, corticosteroizii sunt indicați în lipsa corioamniotitei și nu mai târziu de 34 săptămâni de graviditate. Incidența sindromului distress respirator, enterocolitei necrotizante și hemoragiei intraventriculare a fost mai mică, atunci când s-a administrat B-metazon 12 mg de 2 ori în 48 ore sau dexametazon 6 mg la fiecare 12 ore, timp de 2 zile.

Terapia tocolitică

Opiniile referitor la administrarea preparatelor tocolitice (B-adrenomimetice și sulfat de magneziu) în RPPA sunt divergente. Cel mai des terapia tocolitică este indicată de la 24 până la 34 săptămână de graviditate cu scopul de a prelungi graviditatea, de a reuși efectuarea distress sindromului cu scopul micșorării incidenței complicațiilor, cauzate de prematuritate. Majoritatea cercetărilor eficacității terapiei tocolitice în RPPA au avut un caracter retrospectiv. În două cercetări prospective au fost obținute rezultate divergente, însă un efect considerabil după tratament nu a fost constatat. Totuși, având în vedere, că preparatele tocolitice pe fond de infecție măresc considerabil riscul edemului pulmonar la gravide, administrarea lor este contraindicată [17].

Concluzii

Cauza RPPA este multifactorială. Tradițional, ruptura membranei fetale a fost atribuită stresului fizic sporit, care slăbește membranele.

La nivel molecular, RPPA apare ca rezultat al diminuării sintezei de colagen, al alterării structurii colagenului în vederea accelerării degradării lui. În plus, aceste schimbări biochimice pot fi amplificate și de stresul biofizic prezent. Prioritățile prezentei cercetări includ elucidarea procesului biologic normal al membranelor fetale, incluzând remodelarea matricei extracelulare, apoptoza.

Riscul complicațiilor RPPA depinde de vârsta gestației, volumul lichidului amniotic pierdut și durata perioadei alichidiene. Este necesar să elucidăm și să înțelegem mecanismele de inducere a RPPA de către factorii de risc exogen, incluzând deficiența de nutriție, fumatul și infecția. O studiere mai aprofundată a degradării matricei extracelulare în amnion și chorion ne permit să reducem incidența nașterii premature ca rezultat al RPPA, posibil cu preparate ce ar diminua distrugerea matricei.

Bibliografie

1. Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, et al. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol.* 2005;22(6):287-97.
2. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):1007-19.
3. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):805-7.
4. Al-Zaid NS, Bou-Resli MN, Goldspink G. Bursting pressure and collagen content of fetal membranes and their relation to premature rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:227-229.
5. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, et al. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:397-404.
6. Bryant-Greenwood GD, Yamamoto SY. Control of peripartal collagenolysis in the human chorion-decidua. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:63-70.
7. Barabas AP. Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *BMJ.* 1966;5515:682-684.
8. Casey ML, MacDonald PC. Lysyl oxidase (ras resection gene) expression in human amnion: ontogeny and cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:167-172.
9. Casey ML, MacDonald PC. Interstitial collagen synthesis and processing in human amnion: a property of the mesenchymal cells. *Biol Reprod.* 1996;55:1253-1260.
10. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, et al. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol.* 1993;22:495-503.
11. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:643-648.
12. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, et al. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:8-12.
13. Guller S, Kong L, Wozniak R, et al. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: a potential role in preterm rupture of the fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2244-2250.
14. Hartling L, Chari R, Friesen C, et al. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(3):177-87.
15. Hannah ME, Hodnett ED, Willan A, et al. Prelabor rupture of the membranes at term: expectant management at home or in hospital? The TermPROM Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):533-8.
16. Heddeleston L, McDuffie RS Jr, Gibbs RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy: intervention with indomethacin and delayed ampicillin-sulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:708-712.
17. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2003;20(4):189-93.

18. Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, et al. Regulation of fetal fibronectin production in human amnion cells. *J Soc Gynecol Investig.* 1996;3:85-88.
19. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001;357(9261):979-88.
20. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, et al. Collagen types in normal prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:899-903.
21. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):466-75.
22. Lei H, Furth EE, Kalluri R, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest.* 1996;98:1971-1978.
23. Leppert PC, Takamoto N, Yu SY. Apoptosis in fetal membranes may predispose them to rupture. *J Soc Gynecol Investig.* 1996;3:128a-128a.

Marin Rotaru, dr. h., profesor
Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății
Mamei și Copilului
Chișinău, str. Burebista, 93
Tel.: 523661

Recepționat 16.04.2010

Influența pielonefritei asupra stării endoecologice a organismului matern și metabolismului aminoacidic

M. Rotaru, V. Scarlat

Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul
Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Chișinău

Influence of Pyelonephritis on the Internal Ecological Status and Amino Acid Metabolism of a Mother's Body

According to the WHO, the frequency of nephro-urinary diseases occupies the second place in the structure of somatic diseases. During recent years the incidence of renal disease has increased 2-3 times, including pyelonephritis which is 80% of the total. During pregnancy, birth and childbed, a number of complications caused by gestational pyelonephritis appeared (severe gestosis, foeto-placental impairment, intrauterine retardation of fetal development, imminence of premature birth). After the initiation of complex stimulation of lymphatic drainage therapy, prematurity was reduced by 12%, severe gestosis decreased by 18%. Fetal retardation was identical in both study groups.

Key words: pyelonephritis, gestosis, pregnancy complications.

Влияние пиелонефрита на эндэкологическое состояние организма матери и метаболизм аминокислот

По данным ВОЗ, частота заболеваний мочевыделительных путей занимает второе место в структуре соматических патологий. В последние годы заболеваемость почек возросла в 2-3 раза, в том числе пиелонефрита, который составляет 80% от всей заболеваемости. Во время беременности, родов и послеродового периода возникает целый ряд осложнений, вызванных гестационным пиелонефритом (тяжелые гестозы, плодно-плацентарные нарушения, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды). После начала терапии комплексной стимуляцией дренажа лимфы, недоношенность была уменьшена на 12%, тяжелые гестозы снизилась на 18%. Задержка внутриутробного развития плода осталась одинаковой в обеих группах исследования.

Ключевые слова: пиелонефрит, гестоз, беременности осложнения.

Introducere

Maladiile nefro-urinare, conform datelor OMS, după frecvență ocupă locul II în structura maladiilor somatice. Pe parcursul ultimilor ani incidența maladiilor renale s-a majorat de 2-3 ori, pielonefritei îi revin 80 % din numărul total. (5, 7).

Infecțiile tractului urinar se numără printre cele mai frecvente boli umane în etiologia infecțioasă. Apariția lor frecventă la persoane cu tract urinar normal (structural și funcțional) aduce argumente pentru importanța virulenței agenților infecțioși în patogenia bolii (6).

În ultimii ani se evidențiază o creștere progresantă a infecției urogenitale la femei. De asemenea este actuală problema în viziunea obstetricii și perinatologiei contemporane, fiindcă aceste maladii se întâlnesc destul de des la gravide.

Pielonefrita se numără printre cele mai frecvente forme clinice ale patologiei renale la gravide (pînă la 10%), iar incidența ei în totalul patologiei extragenitale în sarcină variază în limite largi. Procesul inflamator la nivelul rinichilor, apare mai frecvent în copilărie sau în pubertate, iar mai târziu decurge lent asimptomatic și se acutizează pe parcursul sarcinii (48%), în timpul nașterii (17%) și în perioada puerperală (35%).

În cazul deteriorării proceselor de inactivare și evacuare prin organele de detoxicare și excreție (ficatul, rinichii, intestinul, plămâni, pielea, sistemul imun și fagocitar), toxinele și produsele metabolice naturale din focarele patologice și zonele vegetației naturale a microflorei organismului pătrund în limfă și sânge din spațiul interstițial, sau, invers, pot pătrunde în structurile tisulare din sânge. Influențând negativ

asupra microcirculației, endotoxinele deteriorează perfuzia în capilare, provoacă dereglări ale reologiei sângelui, ale metabolismului transcăpilar, transmembranar, permeabilității peretelui vascular, echilibrului de electroliți în țesuturi. Concomitent cu schimbările intravasculare au loc și schimbări extravasculare, care provoacă dereglarea tonusului vaselor periferice sanguine și limfatice etc. Aceste schimbări contribuie la apariția insuficienței unui organ sau poliorganice. Toxemia endogenă complică adesea evoluția clinică a pielonefritei și servește frecvent drept factor decisiv în exodul procesului patologic (9, 10).

Conform cercetărilor unor autori (Lemaire L.C., van Lanscot 1999; Миронов П. И., Галлеев А. А. 1996, Цыбулкин Э.К. 1994) apariția și dezvoltarea sindromului toxemiei endogene este un factor integrativ, la care participă o serie de fenomene patogene: hipoxia, perturbările microcirculației, carența energetică, dereglările membranopatologice, acumularea multiplelor substanțe intermediare ale metabolismului patologic, declanșarea deficitului imun secundar. Fiind una din verigile homeostazei și transportului umoral, sistemul limfatic este implicat în toate procesele patologice, indiferent de etiologie și patogeneză. Sindromul toxemiei endogene apare drept consecință a dereglării funcției de dren a sistemului limfatic (9).

Cercetările multor autori au demonstrat, că atât agenții patogeni cât și metaboliții intermediari și finali, produsele descompunerii lor din focarul de inflamație, pătrund în limfă și creează condiții favorabile pentru diseminarea infecției și declanșarea toxemiei (9).

Căutările de noi metode de ameliorare a terapiei sindromului toxemiei endogene a dus la elaborarea unei strategii curative cu utilizarea metodelor limfologice de tratament, care sunt aplicate cu succes în alte ramuri ale medicinei (5, 9).

În literatura accesibilă nu am întâlnit cercetări, ce țin de utilizarea metodelor limfologice de tratament complex al pielonefritelor gestaționale prin administrarea medicamentelor Reosorbilact, Sorbilact, Fibrofit. Relativ la cele menționate ne-am orientat spre efectuarea unor studii de perfecționare a metodelor de tratament al pielonefritelor gestaționale, prin aplicarea unui tratament complex ce îmbunătățește atât starea organului afectat, cât și a întregului organism.

Pentru o activitate vitală normală a organismului și o desfășurare adecvată a metabolismului azotat este necesară o anumită componență calitativă și cantitativă de aminoacizi. Apariția dezechilibrului aminoacidic este dictată de legea concurenței biologice, conform căreia mărirea relativă a cantității unui aminoacid dereglează transportul și includerea altor aminoacizi în lanțul polipeptidic [1, 13].

Perturbarea echilibrului de aminoacizi se poate solda cu dereglări morfologice și funcționale, al căror mecanism este incomplet elucidat până în prezent. Mai mult ca atât, dereglarea homeostazei aminoacizilor liberi duce, conform viziunilor contemporane, la un proces patologic nou sau complică evoluția unei maladii deja existente.

Fondul aminoacidic, format în urma descompunerii alimentelor, se utilizează pentru biosinteza proteinelor, pentru cheltuieli energetice și formarea produșilor metabolici, care

urmează să fie eliminați. Cea mai mare parte de reacții de transformare a aminoacizilor are loc în ficat, unde se sintetizează majoritatea proteinelor plasmatiche. Aici se sintetizează un șir de compuși azotați, baze purinice și pirimidinice, acidul uric, creatinina, ureea, un șir de aminoacizi neesențiali, care sunt transportați din ficat și se elimină cu urina. În paralel cu tulburările statutului hormonal la gravide și lăuze au loc și modificări ale metabolismului azotat, preponderent al aminoacizilor. Aceștia, însă, constituie substratul principal de formare a proteinelor, tot ei se antrenează în sinteza diferitor hormoni, substanțe biologice active și fermenți [1, 2, 4, 12].

E necesară elaborarea și argumentarea metodelor inedite de prognozare, diagnostic și tratament precoce al hipoxiei cronice intrauterine a fătului, a retardului fetal, nefropatiei, preeclampsiei, eclampsiei. Cantitatea excesivă a unor aminoacizi are efect teratogen și fetotoxic (spina bifida, anencefalie).

Triptofanul este un analog al serotoninei, studierea lui permite prognozarea unor reacții stresante (hipoxie, asfixie, hipoglicemie, dezadaptări de termoreglare), care pot apărea la nou-născut imediat după naștere [15].

Scopul lucrării. Elaborarea unei noi tactici de conduită și tratament al gravidelor cu pielonefrită prin utilizarea sorbilactului, reosorbilactului și fibrofitului în complexul de tratament cu scop de stimulare a drenajului limfatic. Studiul influenței drenajului limfatic asupra metabolismului aminoacizilor.

Materiale și metode

Sub supravegherea noastră s-au aflat 145 de gravide cu pielonefrită gestațională. 85 de gravide din grupul I au primit tratament tradițional în asociere cu remedii ce stimulează drenajul limfatic și interstițial umoral (Sol. Reosorbilact 200ml i/v timp de 2 zile, apoi Sol. Sorbilact 200 ml i/v timp de 3 zile, în asociere cu enterosorbentul autohton Fibrofit, câte 15 gr de 2-3 ori/zi timp de 7 zile în asociere cu antibioticoterapia, uroseptice, fitoterapice). Grupul II a fost constituit din 60 de gravide, tratate tradițional (antibioticoterapia, terapia infuzională, fitoterapice, desensibilizante, spasmolitice, uroseptice, fitoterapice). Grupul III l-au constituit 25 de gravide sănătoase.

Pentru evaluarea dinamicii stării gravidei în procesul tratamentului s-a apreciat: starea generală a gravidei, tulburările de microcirculație și dereglările hidroelectrolitice, colorația tegumentelor, prezența și durata febrei, durerilor lombare etc.

Pentru evaluarea gravității patologiei renale (analiza generală a urinei, proba Niciporenko, bacteriologia urinei, biochimia generală a sângelui, CUS a sistemului urinar) și dinamica sindromului toxemiei endogene au fost folosite în complex metode uzuale clinico-instrumentale acceptabile și metode speciale: examinarea sângelui periferic cu calcularea indexului leucocitar de intoxicație, aprecierea concentrației substanțelor cu masa moleculară mică și medie și aprecierea metabolismului aminoacidic.

Prelucrarea statistică a fost efectuată în programul Microsoft Excel. Datele prezentate constituie media \pm eroarea mediei. Veridicitatea diferenței a fost apreciată cu ajutorul criteriului Student. Veridică a fost diferența $p \leq 0,05$.

Tabelul 1

Dinamica indicilor hemostaziei sub acțiunea terapiei complexe și a celei obișnuite

n/o	Indicii	Grupul I martor, n = 85		Grupul II, n = 60		M1/M2 (%)	P ≤ 0,05
		Până la trat.	După trat.	Până la trat.	După trat.		
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Hemoglobina	99,4 ± 10,6	101,8 ± 21,6	97,9 ± 15,9	96,3 ± 13,4	2,4 -1,7	
2	Eritrocite	3,2 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,5	3,1 ± 0,4	7,6 -0,1	*
3	Ic. Culoare	0,823 ± 0,210	0,90 ± 0,05	0,85 ± 0,05	0,86 ± 0,03	9,0 0,6	*
4	Leucocite	9,6 ± 1,057	6,5 ± 1,3	10,7 ± 10,1	7,7 ± 1,4	-356,0 -39,0	**
5	VSH	32 ± 14	21 ± 7	31 ± 20	29 ± 15	-53,1 -7,3	*
6	Neseg.	11 ± 6	6 ± 1	10 ± 7	7 ± 2	-78,8 -29,2	**
7	Segmentate	67 ± 4	69 ± 4	68 ± 6	70 ± 2	2,9 2,7	**
8	Eozinofile	2 ± 2	1 ± 1	2 ± 3	1 ± 2	-63,0 -30,4	*
9	Limfocite	17 ± 6	18 ± 4	18 ± 5	18 ± 4	4,5 3,4	
10	Monocite	3 ± 1	3 ± 2	3 ± 2	2 ± 2	-23,8 -37,2	**
11	Hematocrit	0,35 ± 0,02	0,38 ± 0,01	0,33 ± 0,04	0,34 ± 0,04	9,6 3,5	*

Rezultate și discuții

Încidența pielonefritei gestaționale în IMSP ICȘDOSM și C pe parcursul anilor 2006-2008 a crescut de la 2,7% până la 3,1%.

Vârsta medie în toate trei grupuri a constituit 21-25 de ani. De menționat, că în toate grupurile predomină nuliparele (88,3% cazuri).

Cel mai des pielonefrita gestațională este depistată pentru prima dată la vârsta de gestație 22 - 28 de săptămâni (grupul I - 25%, grupul II - 20%) (p ≤ 0,05).

Analizând lotul de gravide, am constatat că timpul aflării în staționar prevalează la grupul II de control (mai mult de 9 zile - 43,3%). Gravidele din grupul II de control au fost internate repetat din cauza acutizării procesului inflamator în rinichi în 25% cazuri (a doua internare), pe când în grupul I de bază, internarea repetată a constituit 5%.

Analizând numărul de antibiotice, administrate în tratamentul obișnuit al pielonefritelor gestaționale la gravidele din grupul II de control, s-a constatat că în 56,6% cazuri sunt administrate două și mai multe preparate, pe când în grupul I de bază s-au folosit numai în 5% cazuri două preparate (p ≤ 0,05).

Pe parcursul sarcinii am stabilit, că în 80% cazuri pielonefrita a fost în asociere cu iminența de naștere prematură, anemia a constituit în grupul I de bază 30% cazuri, pe când în grupul II de control în 50% (p ≤ 0,05).

Utilizarea metodei date, a terapiei complexe, care stimulează drenajul limfatic în pielonefrita gestațională denotă o ameliorare a indicilor hemogramei începând cu ziua a 3-a de tratament, astfel Hb s-a majorat de la 99,4 ± 10,6 până la

101,8 ± 21,6 (tab. 1). În grupul martor de la începerea tratamentului Hb a constituit 97,9 ± 15,9, iar după tratament 96,3 ± 13,4 (M₁/M₂-1,7%).

Normalizarea numărului de leucocite s-a produs la a 5-a zi de tratament în grupul I (6 ± 1,3), pe când în grupul II de control (7,4 ± 1,4).

Viteza de sedimentare a hematiilor s-a micșorat în grupul I și a constituit 21 ± 7%, pe când în grupul II se observă o reducere neînsemnată (29 ± 15%).

Scăderea numărului de nesegmentate în analiza generală a sângelui s-a apreciat în lotul I (6 ± 1%), pe când în grupul II (7 ± 2%).

Folosirea terapiei complexe în tratamentul pielonefritei gestaționale a îmbunătățit vădit probele funcționale renale și cele ale analizelor de urină (tab. 2).

Pielonefrita gestațională a cauzat apariția următoarelor complicații: polihidramniosul - 4,1%, oligoamniosul - 1,6%, infecția intrauterină a fătului - 7,5%, retard de dezvoltare intrauterină a fătului - 11,6%, insuficiență circulatorie - 5%, hipoxie cronică intrauterină a fătului - 16,6%, preeclampsia severă - 26% - în ambele grupuri studiate.

O atenție deosebită necesită prematuritatea, care a constituit 21,6% cazuri, și mortalitatea neonatală precoce în 5% cazuri în lotul II, pe când în lotul de bază prematuritatea și mortalitatea neonatală precoce nu s-au apreciat.

Structura patologiilor în travaliu în ambele loturi a constituit RPPA - 18,33% cazuri în grupul II de control și 10% cazuri în grupul I de bază; insuficiența primară și secundară a forțelor de contracție a constituit 19% în grupul II de control și 7,5% în grupul I de bază. Hipotonia uterină în perioada de

Tabelul 2

Rezultatele folosirii terapiei complexe

n/o	Indicii	Grupul I martor n = 85		Grupul II n = 60		M1/M2 (%)	P ≤ 0,05
		Până la trat.	După trat.	Până la trat.	După trat.		
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Creatinina urinei	8.54 ± 2.64	6.76 ± 2.26	8.22 ± 3.65	6.83 ± 2.63	-26.3 -20.4	**
2	Filtrația glomerulară	107.56 ± 50.94	118.24 ± 27.58	85.8 ± 52.6	123.56 ± 40.35	9.0 30.5	*
3	Reabsorbția	97.92 ± 1.99	99.51 ± 4.02	96.48 ± 4.0	98.29 ± 1.80	1.7 1.8	**
4	D/min	0.75 ± 0.26	1.03 ± 0.25	0.80 ± 0.39	1.22 ± 1.56	27.3 34.7	**
5	Volumul urinei	1076 ± 355	1560 ± 153	1130 ± 543	1354 ± 430	31.1 16.5	**

lăuzie precoce a constituit 3,3%, hipoxia acută în 1,6% cazuri în grupul II, pe când în grupul I acestea nu s-au înregistrat.

În 7,5% cazuri nașterea s-a terminat cu efectuarea operației cezariene în grupul I de bază și în 11,7% cazuri în grupul II de control ($p \leq 0,05$).

Analizând perioada de travaliu, am constatat că sarcina s-a finisat cu naștere la termen a fătului în 78,4% cazuri în ambele loturi, pe când nașterea prematură a constituit 21,6% cazuri; nou-născuții cu retard de dezvoltare intrauterină au constituit 16,6% cazuri în ambele grupuri.

Starea funcțională a organismului este determinată de caracterul, stabilitatea și echilibrul proceselor metabolice. Deteriorarea oricărei verigi a metabolismului duce la o reacție în lanț de dereglări interdependente.

Pentru o activitate vitală normală a organismului și o desfășurare adecvată a metabolismului azotat este necesară o anumită componență calitativă și cantitativă de aminoacizi. La apariția dezechilibrului aminoacidic acționează legea concurenței biologice, conform căreia mărirea relativă a cantității unui aminoacid dereglează transportul și includerea altor aminoacizi în lanțul polipeptidic. Schimbările apărute în metabolismul aminoacidic la gravidele cu pielonefrită gestațională au relevat următoarele rezultate:

- în plasma sanguină a gravidelor cu pielonefrită gestațională se observă o scădere a componenței aminoacizilor liberi (AL) în mediul 22-27%, ($p \leq 0,05$);
- cea mai vădită scădere se înregistrează la aminoacizii liberi glicogeni (34-37%).

O insuficiență marcată se observă și în rândul aminoacizilor liberi proteinogeni cu 23-28%, ceea ce explică insuficiența aportului de aminoacizi în organism sau dereglarea absorbției din intestinul gravidelor cu pielonefrită gestațională.

Componența aminoacizilor liberi imunoactivi scade până la 19-22%. Acești aminoacizi formează proteine imunoactive ale organismului și duc la intensificarea producerii T-limfocitelor, măresc eliberarea antigenilor specifici [1, 2]. Scăderea vădită a aminoacizilor liberi imunoactivi la gravidele cu pielonefrită poate conduce la apariția focarelor de infecție în alte organe ale organismului gravidei.

În analizele noastre s-a evidențiat o scădere pronunțată a concentrației - ornitinei (96%), glutaminei (46-56%), leucinei (33-52%), metioninei (32-42%). Este argumentat faptul că glutamina joacă un rol primordial în activitatea limfocitelor și macrofagilor [3, 4, 1]. Scăderea glutaminei contribuie la apariția unei reacții a sistemului imun al organismului (tab. 3).

Tabelul 3

Concentrația comparată a aminoacizilor în toate grupele investigate

Denumirea aminoacizilor	Gravidile sănătoase	Gravidile cu pielonefrită gestațională grupul 1 până la trat. complex	Gravidile cu pielonefrită gestațională grupul 2 până la trat. obișnuit
Ac. Cisteinic	9,0 ± 1,9	11,1 ± 2,2*	11,2 ± 2,6*
Taurină	73,9 ± 15,2	57,9 ± 11,9*	55,8 ± 12,4*
Cisteină	38,2 ± 10,4	61,8 ± 10,9*	59,61 ± 1,3*
Gomocisteină	10,7 ± 2,0	17,8 ± 3,0*	18,25 ± 3,6*
Metionină	15,6 ± 2,6	11,8 ± 1,8*	10,9 ± 1,9*
Σ A.I.A.	147,8 ± 17,6	160,4 ± 16,2*	155,9 ± 14,5
Triptofan	18,4 ± 3,4	35,4 ± 6,5*	36,4 ± 7,1*

* - ($p \pm 0,05$)

Din toate rezultatele obținute se observă o creștere evidentă a concentrației unor aminoacizi din plasma sanguină. Este ridicată și concentrația de gomocisteină la 40-41%, triptofan - 48-49%, etanolamină - 29-33% ($p \leq 0,05$).

În același timp, se observă schimbări evidente în metabolismul azotat (ureia și amoniacul). Concentrația ureei este scăzută până la 73-77%, pe când concentrația amoniacului este ridicată - 47-56%. Acest fenomen duce la apariția hiperamoniemiei la gravide [13, 15]. Actualmente, o concentrație mai mare de 100 mkm/l a amoniacului presupune prezența patologiei metabolice, dar și apariția dereglărilor funcționale ale ficatului și ale sistemului nervos central [13, 14, 15]. Asupra dereglărilor funcționale ale hepatocitelor la gravidele cu pielonefrită gestațională indică rezultatele obținute, și anume Indexul Fiser (2,2-2,3 în comparație cu 2,95 la gravidele sănătoase).

Analiza comparată a rezultatelor obținute după administrarea tratamentului complex și obișnuit relevă o creștere a cantității de aminoacizi liberi, în ambele grupe cresc (27% în grupa cu tratament complex și 22% în cel cu tratament obișnuit) ($p \leq 0,05$). Cantitatea de aminoacizi liberi proteino-genii crește cu 8,1-8,8% în ambele grupe. Crește numărul de aminoacizi liberi imunoactivi - 6,6% în grupul cu tratament complex și 4,7% în grupul cu tratament obișnuit, cu îmbunătățirea statutului imun al organismului gravidelor.

În ceea ce privește concentrația gomocisteinei, aceasta scade cu 18,6% în grupul cu tratament complex și cu 26,2% în cel cu tratament obișnuit. Acest rezultat se lămurește prin particularitățile sorbenților, care fac parte din tratamentul complex, în urma cărora ei „absorb” gomocisteina din țesuturi în plasma sanguină (tab. 4).

Tabelul 4

Concentrația comparativă a aminoacizilor după tratament în toate grupele investigate

Denumirea aminoacizilor	Gravidele sănătoase	Gravidele cu pielonef. gestațională grupul I după trat. complex	Gravidele cu pielonef. gestațională grupul II după trat. obișnuit
Ac. Cisteinic	9,0 ± 1,9	9,4 ± 1,5	9,2 ± 1,8
Taurina	73,9 ± 15,2	65,0 ± 8,3*	57,7 ± 14,0*
Cisteina	38,2 ± 10,4	47,4 ± 11,2*	44,7 ± 11,5*
Gomocisteina	10,7 ± 2,0	15,0 ± 4,1*	14,4 ± 3,0*
Metionina	15,6 ± 2,6	13,2 ± 2,3*	13,9 ± 1,9*
Σ A.I.A.	147,8 ± 17,6	140,0 ± 21,3	140,0 ± 21,3
Triptofan	18,4 ± 3,4	27,3 ± 7,9*	30,1 ± 6

* - ($p \leq 0,05$)

Concentrația triptofanului în ambele grupe se reduce după tratament (29,4% în grupul cu tratament complex și 21,1% în grupul cu tratament obișnuit).

Indexul Fișer (tab. 5) în ambele grupuri se mărește (11,3% în grupul cu tratament complex și 5,2% în grupul cu tratament obișnuit), ceea ce se explică prin influența și eficacitatea tratamentului complex asupra hepatocitelor ($p \leq 0,05$).

Tabelul 5

Indexul Fișer în ambele grupuri

	Control	Pină la trat.	După trat.
Tratament complex			
Indexul Fișer	2,95 ± 0,39	2,31 ± 0,25*	2,60 ± 0,4*
Tratament obișnuit			
Indexul Fișer	2,95 ± 0,39	2,20 ± 0,30*	2,34 ± 0,35*

Concentrația amoniacului descrește cu 39,1% în grupul cu tratament complex, pe când în grupul cu tratament obișnuit 30,2% ($p \leq 0,05$).

Nivelul de uree în plasmă scade în ambele grupuri cu 21-24%, dar mai evident se observă în grupul cu tratament complex.

Concluzii

1. În timpul sarcinii, nașterii și lăuziei apar un șir de complicații cauzate de pielonefrita gestațională (gestoză severă, insuficientă fetoplacentară, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, iminență de naștere prematură). După inițierea tratamentului complex cu stimularea drenajului limfatic, prematuritatea s-a redus cu 12%, gestoza severă s-a diminuat cu 18%. Retardul fetal a fost identic în ambele grupuri de studiu.

2. Drenajul limfatic îmbunătățește starea endoecologică a întregului organism și facilitează o însănătoșire mai rapidă cu 3 zile a gravidelor cu patologia sistemului urinar.

3. Concentrația de triptofan mai mare de 18.0 mkm/l în plasma sanguină a gravidei în trimestrul III este un indice de prognostic al reacțiilor stresorice ale nou-născutului.

4. Sporirea concentrației cu 0,5 mkm/l a gomocisteinei contribuie la apariția nefropatiei, diabetului zaharat gestațional, hipertensiunii arteriale induse de sarcină.

Bibliografie

1. Бегова СВ, Омаров НС. К вопросу коррекции гипергомоцистеинемии у многорожавших женщин с гестозом. *Научные исследования*. 2007;4:18-19.
2. Белокрылов ГА, Молчанова ИВ, Сорочинская ЕИ. Способность некоторых иммунокилолов, входящих в состав белка, стимулировать тимус-зависимый иммунный ответ. *Бюлл. экп. биол. и мед.* 1986;7:4-17.
3. Доброхотова ЮЭ, Ли АД, Джобавва ЭМ. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромбоцистическими осложнениями и невынашиванием беременности. *Гинекология*. 2006;8(3):16-30.
4. Кольман Я, Рем К-Г. Наглядная биохимия. М.:Мир. 2000;212.
5. Ancăr Virgiliu, Ionescu Crânu. *Obstetrică*. București: Ed. Națională. 1999.
6. Andronescu D, Olteanu D. *Pielonefritele*. București: Ed. Medicală. 1996.
7. Cernetechi Olga, Sârбу Z, Dondiuс Iu. Algoritм de diagnostic și tratament al infecției urinare la gravide. Elab. metodică USMF „N.Testemițanu”, Chișinău. 2005;46.
8. Djugostran V. Chimioterapia endolimfatică indirectă și enterosorbția în tuberculoza pulmonară. Chișinău, 2001;94.
9. Supciuc Viorica. Morfologia sistemului limfatic. USMF “N.Testemițanu”, Chișinău: Medicina. 2004.
10. Levin YUM. Endo-lymphatic and lymphotrope therapy. Tashkent, 1987.
11. Шевченко ОП, Олефиренко ГА. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. М., 2002.
12. Шевченко ОП, Олефиренко ГА, Червякова НВ. Гомоцистеин. М., 2002.
13. Dumbrava V.-T. Bolile ficatului. Scheme și tabele. Vol.1. Chișinău, 2003.
14. Miga DE, Roth KS. Hyperammonaemia: The silent Killer. *Southe Med. J.* 1993;86(7):742-747.
15. Newsholme P. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003;36(2):153-163.
16. Newsholme EA. The possible role of glutamine in some cells of the immune system and the possible consequence for the whole animal. *Experientia*. 1996;52(5):455-459.
17. Zschocke J, Hoffmann G. *Vademecum Metabolicum Manual of Metabolic Paediatrics*. Germany:GmbH. Milupa, 2004.

Marin Rotaru, dr. h., profesor

Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății
Mamei și Copilului
Chișinău, str. Burebista, 93
Tel.: 523661

Recepționat 16.04.2010

Problema rezistenței *E. Coli*, implicată în patologia urinară

O. Burduniuc

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Chișinău

The Problem of *E. Coli* Resistance Involved in Urinary Pathology

E. coli is the normal microflora of the gastrointestinal tract. In certain states of health it may cause intestinal or extraintestinal disorders. According to scientific studies it was established that a simple test of susceptibility to chemotherapy by conventional antibiogram does not provide sufficient data for proper monitoring of antibacterial chemotherapy being required to use interpretive antibiogram tests based on synergy to accurately assess the level of resistance and molecular mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. Urinary infections are mostly determined by *Enterobacteriaceae* family, of which *E. coli* predominates.

Key words: *E. coli*, resistance, urinary pathology.

Проблема резистентности кишечной палочки в патологии мочевой системы

Кишечная палочка является нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта. В некоторых состояниях здоровья она может вызвать кишечные и внекишечные инфекции. Согласно научным исследованиям установлено, что простой тест на чувствительность к химиотерапии обычными антибиотиками не дает достаточных данных для надлежащего контроля над антибактериальной терапией, следствием чего является необходимость точной оценки уровня резистентности и молекулярных механизмов устойчивости к бета-лактамым антибиотикам. В генезе мочевых инфекций преобладает семейство *Enterobacteriaceae*, из которой кишечная палочка самая частая.

Ключевые слова: кишечная палочка, лекарственная устойчивость у бактерий, урологические болезни.

E. coli reprezintă microflora normală a tractului gastro-intestinal. În anumite stări de sănătate, poate provoca diferite infecții intestinale și cu tropism extraintestinal. Conform studiilor științifice s-a stabilit, că simpla testare a sensibilității la chimioterapie prin antibiograma clasică, nu oferă date suficiente pentru o monitorizare corectă a chimioterapiei antibacteriene, fiind necesară și introducerea antibiogramei interpretative pe baza testelor de sinergism pentru aprecierea corectă a nivelului de rezistență și a mecanismelor moleculare ale rezistenței la antibioticele beta-lactamice. În geneza infecțiilor urinare predomină familia *Enterobacteriaceae* - *E. coli* deținând un loc important.

Infecțiile tractusului urinar (ITU) se referă la maladiile infecțioase cel mai des întâlnite în practica medicală. Prin incidența și prevalența înaltă, cu consecințe medicale și economice considerabile, tulpinile implicate în etiologia acestora, se mențin în atenția studiilor epidemiologice și bacteriologice [1, 2, 3].

Studii recente confirmă predominanța familiei *Enterobacteriaceae* în geneza infecțiilor urinare, 95% din cazurile de ITU (dintre care 80-95% de *Escherichia coli*, mai rar de *Proteus spp.* sau *Klebsiella spp.*), iar cca. 5% de *Pseudomonas aeruginosa*, stafilococi, candida etc. [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Unii specialiști susțin, că una din două femei au suferit, cel puțin un episod de o formă a infecției urinare [12, 13, 14, 15].

Reieșind din particularitățile anatomo-fiziologice, infecția urinară este mai frecventă la femei decât la bărbați (uretra la femei este scurtă și se află în vecinătatea vaginului și a orificiului anal). Construcția tractului urinar feminin favorizează ascensiunea bacteriilor, în special ca urmare a actului sexual. Unele femei au dereglări în aceste mecanisme de apărare (și anume alterarea colonizării normale vaginale cu lactobacillus din cauza utilizării spermicidelor, antibioticelor beta-lactamice, postmenopauzei). Altă categorie de femei prezintă recep-

tori, a căror densitate este determinată genetic, pe uroepiteliu pentru cili glicopeptidici ai unor uropatogeni. Sarcina predis-pune la infecții urinare prin tonusul și peristaltica ureterală; diabetul zaharat scade capacitatea de apărare a organismului; tulburări în evacuarea urinei. Urina este un mediu bactericid natural, cu un pH acid și o osmolaritate înaltă. În mod obișnuit, fluxul micțional determină eliminarea bacteriilor din tractul urinar, având un rol protector, iar în cazul spas-melor, staza urinară întâlnită în tumori/calculi ureterali sau la joncțiunea vezico-ureterală, cistocel, chist renal, sarcina, are loc obstrucția/alterarea fluxului urinar; vezica neurogenă; refluxul vezico-ureteral (RVU); cateterismul ureteral, precum și alte manevre instrumentale duc la dezechilibrul peliculei de mucină. Dar pelicula de mucină a epiteliului vezical inhibă aderența bacteriilor, prevenind colonizarea și infecția la acest nivel; prostatită bacteriană cronică.

Monitorizarea epidemiologică a rezistenței agenților etiologici ai ITU se efectuează permanent în multe țări, fie individual sau în proiecte comune majore ca SENTRY, ECO-SENS, ECO-NET. Unele dintre studiile multicentrice așa ca ECO-SENS; ECO-NET, se efectuează pe teritoriul țărilor Europene și Canada [16, 17].

Conform studiilor științifice s-a stabilit că simpla testare a sensibilității la chimioterapie prin antibiograma clasică nu ofera date suficiente pentru o monitorizare corectă a chimioterapiei antibacteriene, fiind necesară și introducerea antibiogramei interpretative pe baza testelor de sinergism pentru aprecierea corectă a nivelului de rezistență și a mecanismelor moleculare ale rezistenței la antibioticele beta-lactamice. Antibiograma difuzimetrică permite să se definească o serie de fenotipuri de rezistență microbiană. Spre deosebire de acestea, testele moleculare genetice detectează prezența beta-lactamazelor.

Pentru argumentarea necesității efectuării terapiei empirice și eficacității ei, sunt necesare studii multicentrice. Un astfel de studiu multicentric ARESC 2006 a fost efectuat în 61 de centre clinice în 10 țări, inclusiv și Rusia. Microflora gram-negativă a fost apreciată ca factor etiologic predominant în 83,5% din cazuri, iar gram-pozitivă în 16,5%. În marea majoritate a cazurilor, microorganismele gram-negative au fost reprezentate de tulpini de *E. coli* - 76,3%. La determinarea sensibilității la preparatele antibacteriene, s-au obținut date similare în toate centrele clinice. Rezultatele studiului confirmă faptul, că ampicilina, sulfanilamidele și cefuroximul nu trebuie utilizat în tratamentul empiric al infecțiilor urinare. De asemenea s-a stabilit o rezistență crescândă a *E. coli* la fluorochinolone, fapt ce constituie un motiv de preocupare serioasă (în unele țări rezistența la fluorochinolone a depășit deja 10%), ceea ce impune recomandarea foarte precaută a preparatelor date în tratamentul de rutină al ITU [18].

O mare majoritate a cercetătorilor consideră, că la alegerea rațională a tratamentului antibacterian empiric ar fi important să se diferențieze ITU comunitare (de ambulatoriu) de nosocomiale (intraspitalicești). ITU spitalicești sunt infecții nosocomiale, care au apărut după 48 de ore de la internarea pacienților. Etiologia ITU comunitare a fost bine studiată în ultimul deceniu. O particularitate deosebită a grupului dat constă în aceea, că spectrul de agenți patogeni este mai îngust și de obicei este prezentat de genul *E. coli* al familiei *Enterobacteriaceae* - 85-95%, spre deosebire de cele nosocomiale, care au un spectru mai divers (*S. Aureus*, *P. aeruginosa*, bacili-nonfermentativi gram-negativi, enterococi). O altă particularitate a ITU nosocomiale, este prezența unei game mai largi de tulpini rezistente la antibiotice [19].

Infecțiile comunitare ale tractusului urinar sunt diagnosticate atât la persoanele nespitalizate, cât și la cele spitalizate [20, 21].

Un alt studiu multicentric UTIAP-I și UTIAP-II UTIAP-3, la care au participat 8 centre din 6 orașe ale Federației Ruse, în anii 1998-2005 au inclus bolnavi adulți cu ITU, aflați la tratament ambulator. Conform rezultatelor studiului dat, s-a observat că agentul etiologic principal la pacienții ambulatori este *E. coli* (85,5%). În toate regiunile Federației Ruse s-a detectat o rezistență vădită a *E. coli* la ampicilină și co-trimoxazol, ceea ce nu permite recomandarea lor pentru tratament. În Federația Rusă au fost determinate unele particularități geografice, deoarece este necesară monitorizarea antibioretistenței atât la nivel regional cât și la nivel de țară [11, 22].

European Antimicrobial Resistance Surveillance Sistem (EARSS) raportează pentru anii 2006-2007, în România, o rezistență crescută la aminopeniciline, urmată de rezistența la fluoroquinolone și la cefalosporinele de generația a III.

Majoritatea cercetărilor au constat în faptul, că *E. Coli*, izolate din urina pacienților, posedă o rezistență vădită la antibiotice, inclusiv produc și enzimele BLSE. Acestea pot prezenta o rezistență naturală la antibiotice sau dobândită. Rezistența naturală este determinată genetic, fiind purtată de cromozom, este transmisibilă la descendenți (transmisie verticală), în timp ce transmisia orizontală este rară. Rezistența dobândită este mediata de un suport genetic, aparținând unui element mobil (plasmide, transpozoni). Ea are capacitatea de a fi transmisibilă orizontal, uneori

și între specii diferite, transmiterea pe verticală fiind de asemenea posibilă [23].

În Franța primele semnalări despre Enterobacteriile producătoare de BLSE, au fost în anul 1984. Tulpinile rezistente producătoare BLSE de tipul CTX-M sunt endemice în America Latină, Japonia și unele regiuni ale Europei de Est, spre deosebire de Franța, Vestul Europei și SUA, unde aceste tulpini sunt emergente [5, 21].

Savanții din Rusia, în urma unui studiu, cercetând 904 tulpini nosocomiale de *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*, colectate de la 28 de spitale și analizate pentru producția BLSE, au stabilit că: 115 izolate au prezentat gene pentru CTX-M. Acest studiu oferă mai multe dovezi cu privire la difuzarea la nivel global de CTX-M de tip ESBLs și pune accentul pe necesitatea monitorizării epidemiologice a lor [18].

În urma unui studiu în Olanda s-au observat diferențe regionale privind rezistența *E. coli* la antibiotice [22].

Extinderea BLSE, produse de Enterobacterii în prezent necesită reevaluarea tratamentului infecțiilor urinare cu antibiotice. Problema dată este mai stringentă în țările unde *E. coli* este producătoare de BLSE și prevalează la nivel comunitar. Datorită acestui fapt există riscul răspândirii CTX-M în diferite părți ale lumii [20].

Potrivit datelor Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, în anul 2007 în Republica Moldova prevalența generală a populației prin bolile aparatului genitourinar a constituit 464,4 cazuri la 10 mii locuitori [23].

După datele oficiale ale CMP teritoriale *E. coli* a fost rezistentă la acid nalidixic (30,6 ± 1,7%), amikacin (40,6 ± 1,1%), amoxiclav (35,9 ± 2,7%), ampicilină (77,7 ± 1,0%), co-trimoxazol (42,3 ± 1,9%), kanamicină (56,4 ± 2,5%), cefalotină (60,4 ± 1,2%), cefazolină (39,0 ± 1,3%), cefepim (39,8 ± 2,2%), cefaperazon (30,6 ± 4,0%), ceftazidim (38,6 ± 1,4%), ciprofloxacina (17,0 ± 0,8%), doxiciclină (57,4 ± 3,1%), gentamicină (32,8 ± 0,9%), meropenem (67,2 ± 6,0%), imipenem (7,8 ± 1,2%), chloramfenicol (24,7 ± 0,9%), norfloxacina (21,6 ± 3,8%), ofloxacina (14,3 ± 0,8%) [21].

Conform datelor CNȘPMP privind studierea sensibilității *E. coli* izolată din materiile fecale ale bolnavilor cu BDA, a fost stabilită ca cea mai rezistentă dintre reprezentanții *Enterobacteriaceae* și alți agenți bacterieni. În anii 2007-2009 ea a fost rezistentă la 20 antibiotice, din cele 21 monitorizate pentru determinarea rezistenței și a atins 38,5% - la cefaperazonă, 44,0% - la cefazolină, 48% - la kanamicină, 49,8% - la cefamandol, 50,1% - la furazolidonă, 80,6% la ampicilină și 92,3% - la cefalotină [20].

Studiul dat a avut ca scop studierea rezistenței agenților cauzali ai infecțiilor intestinale, din care face parte și *E. coli*.

S-a determinat profilul antibioretistenței *E. coli* (n = 2057) la preparatele antimicrobiene, care s-au dovedit a fi extrem de variate și a cuprins toate clasele de antibiotice: mai frecvent la peniciline, aminoglicozide, folate, phenicole, nitrofurane și cefalosporinele generației I-III. Profilul antibioretistenței a fost mai limitat la cefalosporinele de generația IV, carbopeneme (meropenem), quinolone (acid nalidixic) și fluoroquinolone, (ciprofloxacina).

Tulpini de *E. coli* rezistente la 10 clase (sensibilă numai la meropenem), una - la 9 clase (sensibilă la meropenem și cipro-

floxacină), 4 tulpini au fost rezistente la 8 clase de antibiotice (peniciline + aminoglicozide + folate + phenicole + tetracycline + nitrofurane + piperacilin/tazobactam) și 4 tulpini – la 7 clase de antibiotice (peniciline + folate + aminoglicozide + phenicole + tetracycline + nitrofurane + piperacilin/tazobactam), la 6 clase (în diferite variante) – 129, la 5 clase (în diferite variante) – 436, la 4 clase (în diferite variante) – 991, la 2-3 clase (în diferite variante) – 2034 tulpini. Mai frecvent s-a stabilit multirezistența tulpinilor depistate la ampicilină + cephalothină + kanamycină + tetracyclină + furazolidon.

La toate antibioticele clasei aminoglicozide au fost rezistente 17 tulpini și la toate antibioticele clasei cefalosporine – 94 tulpini [22].

Astfel de cercetări privind sensibilitatea tulpinilor de *E. coli* la antibiotice depistate din urină în republică nu s-au efectuat anterior. Din această cauză nu se poate compara și face unele concluzii despre rezistența *E. Coli*, depistată în masele fecale.

Participarea *E. coli* în etiologia infecțiilor urinare, îndeosebi la pielonefritele acute și cronice nu poate fi legată și cu toxiiinfecțiile alimentare, suportate anterior.

La moment s-a inițiat un studiu comparativ al rezistenței *E. Coli*, izolată din masele fecale și urină, a mecanismelor de transmitere a rezistenței acestui agent, care va da posibilitate de a clarifica mai multe probleme în patologia cauzată de *E. coli* și anume va ajuta medicul practician să se orienteze mai bine în conduita diagnostică și terapeutică la pacienții cu ITU ca și în aplicarea unei strategii eficiente din punct de vedere al cost/eficienței.

Concluzii

1. În geneza infecțiilor urinare predomină familia *Enterobacteriaceae*, *E. coli* deținând un loc important.

2. Utilizarea largă a preparatelor antimicrobiene a dus la apariția tulpinilor multirezistente la antibiotice, la creșterea numerică a infecțiilor urinare și la complicarea tabloului lor clinic. Se remarcă o creștere a rezistenței acestor tulpini la tot mai multe antibiotice și chimioterapice chiar și la cefalosporinele de generația III (C3G), prin producția de β -lactamaze de tip CTX-M.

3. În ultimii ani interesul pentru aceste enzime ESBL a crescut devenind o mare realitate medicală. Introducerea antibioticelor oximino beta-lactam, a determinat apariția de noi beta-lactamaze. Prezența acestora, plus rezistența crescută la quinolone mediată plasmidial, a început să creeze probleme importante în clinica terapeutică.

4. Necesitatea studierii fenomenului de rezistență a *E. coli* nu numai prin metode fenotipice, ci și molecular-genetice.

5. Extinderea BLSE, produse de Enterobacterii, în prezent necesită reevaluarea tratamentului cu (nimicirea) țintirea agenților microbieni pe baza antibioticogramei și implementarea unui sistem de supraveghere (monitorizare) epidemiologică a fenomenului de rezistență.

6. Este necesară o colaborare mai bună între laborator și clinică, ceea ce va permite, în viitor, realizarea unor politici

de bună practică terapeutică aptă să prevină răspândirea tulpinilor polirezistente la chimioterapice.

Bibliografia

1. Bishop C. Uncomplicated urinary tract infection. *J. EAU*. 2004;143-150.
2. Maggs R. Urinary tract infection. *Nurs. Stand*. 2007;21(45):55.
3. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Thongmak S, et al. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children. *Nephrology*. 2008;13(1):38-42.
4. Donnenberg MS. *Escherichia coli*: virulence mechanisms of a versatile pathogen. San Diego, California: Academic Press;2002.
5. Gupta K. Addressing Antibiotic Resistance. *Am J Med*. 2002;113(1A):29S-34S.
6. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 2005;71(5):933-42.
7. Hernandez-Burruezo J, Omar M, Aliaga Martinez L, et al. Urinary tract infections. *Med. Clin*. 2007;129(18):707-715.
8. Jensen C, Walter S. Urinary tract infections-occurrence, causes and prevention. *Ugeskr Laeger*. 2007;169(49):4265-4268.
9. Neal DE Jr. Complicated urinary tract infections. *Urol. Clin. North. Am*. 2008;35(1):13-22.
10. Negru CO, Gheorghiu E, Todor C, et al. Tulpini de enterobacterii secretoare de beta-lactamaze cu spectru extins izolate în infecțiile urinare de ambulatoriu. *Igienă și Sănătate Publică*. 2008;58(4):10-1.
11. Рафальский ВВ, Строчунский ЛС, Кречикова ОИ, и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология*;2004;2:13-17.
12. Lindsey N, Peter A, Anderson M, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women: Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician*. 2006;52(5):612-618.
13. Mangin D, Toop L. Urinary tract infection in primary care. *BMJ*. 2007;334(7594):597-598.
14. Moore E, Jackson S, Boyko E, et al. Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection: Temporal Relationships in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2):317-323.
15. Кисина ВИ, Забиров КИ. Урогенитальные инфекции у женщин: Клиника, диагностика, лечение. МИА. 2005;280.
16. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECOSENS Project. *J Antimicrob. Chemother*. 2003;51(1):69-76.
17. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002;46 (8):2540-5.
18. Винаров АЗ. Современные подходы к диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей: результаты исследования ARESC. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009;3.
19. Рафальский ВВ. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек. *Consilium Medicum*. 2006;8(4).
20. Mohammed Akram, Mohammed Shahid, Asad U Khan. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2007;6:4.
21. Сидоренко С. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2007;9(1).
22. Рафальский ВВ, Малев ИВ, Рохликов ИМ, и др. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: динамика устойчивости основных возбудителей в России. *Справочник поликлинического врача*. 2006; 4(7).
23. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998;27:10-22.
24. Schentag JJ, Strenkoski-Nix LC, Nix DE, et al. Pharmacodynamic interactions of Antibiotics Alone and in Combination. *Clin Infect Dis*. 1998;27:40-46.

O. Burduniuc, cercetător științific

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Chișinău, str. Gh. Asachi, 67 a

Tel.: 729612

Recepționat 16.04.2010

Tratamentul modificărilor hemodinamicii ale sistemului respirator la pacienții cu ciroză hepatică

O. Ciobanu¹, E. Tcaciuc¹, S. Matcovschi¹, V. Toma¹, I. Matcovschi², E. Toma²

¹Catedra Medicină Internă nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Asociația medicală teritorială, Botanica

Treatment of Respiratory Hemodynamic Disorders in Patients with Liver Cirrhosis

Currently chronic liver disease is a major cause of morbidity and mortality worldwide and especially in Moldova. The main causes of death of patients with liver cirrhosis is, on the one hand, hepatocellular failure and, on the other, the complications in portal hypertension syndrome. The main complications of portal hypertension syndrome are: ascites, variceal gastrointestinal bleeding, porto-systemic encephalopathy, hyperdynamic systemic circulation and pulmonary vascular pathology.

Key words: respiratory hemodynamic disorders, cirrhosis.

Лечение гемодинамических нарушений дыхательной системы у больных циррозом печени

В настоящее время хронические заболевания печени являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире и особенно в Молдове. Основной причиной смерти больных циррозом печени является, с одной стороны гепатоцеллюлярная недостаточность, с другой – осложнения синдрома портальной гипертензии. Основными осложнениями синдрома портальной гипертензии являются: асцит, варикозное расширение вен желудочно-кишечного тракта, порто-системная энцефалопатия, гипердинамические нарушения кровообращения и легочная сосудистая патология.

Ключевые слова: дыхательных путей болезни, гемодинамика, циррозы печени.

Actualmente afecțiunile hepatice cronice reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în întreaga lume și, îndeosebi, în Republica Moldova. Mortalitatea pacienților cu ciroză hepatică deține locul întâi în cadrul bolilor aparatului digestiv. Cauza principală de deces a bolnavilor cu ciroză hepatică este pe de o parte insuficiența hepatocelulară, iar pe de altă parte complicațiile sindromului de hipertensiune portală. Supraviețuirea acestor pacienți se datorează atât tratamentului radical (transplant hepatic), cât și tratamentului medicamentos. Tratamentul farmacologic are o deosebită importanță în țările, unde transplantul hepatic nu se efectuează și este ținut asupra factorilor etiologici, asupra verigilor patogenetice de dezvoltare a procesului cirotic și asupra principalei caracteristici ale cirozei hepatice – sindromul de hipertensiune portală. De aceea, în asemenea state ca Republica Moldova opțiunea terapeutică la această categorie de pacienți este îndreptată în primul rând asupra diminuării gradului de avansare ale principalelor complicații ale hipertensiunii portale, progresarea cărora pun în pericol viața pacienților.

Complicațiile principale ale sindromului de hipertensiune portală sunt: ascita, hemoragiile digestive variceale, encefalopatia porto-sistemică, circulația hiperdinamică sistemică și nu în ultimul rând patologia vasculară pulmonară.

Patologia vasculară pulmonară, ce poate însoți hipertensiunea portală cuprinde:

- sindromul hepato-pulmonar (SHP), caracterizat prin dilatații vasculare pulmonare;
- hipertensiunea porto-pulmonară (HTPP), determinată de creșterea rezistenței vasculare pulmonare.

Aceste modificări care, de regulă, sunt progresive agravează și mai mult prognosticul pacienților.

Cu toate că rămân multe necunoscute în privința mecanismelor fiziopatologice, prezența atât a sindromului hepato-pulmonar cât și a hipertensiunii porto-pulmonare la pacienții cu hipertensiune portală de origine extrahepatică indică faptul, că elementul determinant în apariția lor este hipertensiunea portală.

Un rol considerabil în patogeneza dezvoltării sindromului hepato-pulmonar și hipertensiunii porto-pulmonare este atribuit unei alterări a echilibrului dintre substanțele vasodilatatoare (oxid nitric) și vasoconstrictoare (endoteline) intrapulmonare, principalii pioni implicați fiind macrofagii, endoteliul vascular și mușchiul neted vascular. În patologia hepatică apare un deficit de sinteză și de metabolizare a unor substanțe vasoactive pe vasele pulmonare. În sindromul hepato-pulmonar uman, vasodilatația este rezultatul producției excesive de vasodilatatori, în special de Oxid Nitric (NO).

Cercetările experimentale au arătat, că sursa nivelurilor crescute de NO la pacienții cu ciroză hepatică, se află în alveolele pulmonare, în ciroza experimentală, subtipurile *oxid nitric sintetazei* (enzima ce stimulează producția de NO). Sunt cunoscute 3 izotipuri ale acesteia:

- nNOS – neuronală, exprimată în neuronii tractului portal;
- iNOS – inductibilă, situată în macrofagii alveolari și în celulele endoteliale;
- eNOS – endotelială, situată în celulele endoteliale.

În ficatul normal, forma predominantă este eNOS, exprimată de celulele endoteliale sinusoidale și implicată în menținerea fluxului sanguin și a tonusului capilar sinusoidal. NO generat de celulele sinusoidale endoteliale acționează și asupra celulelor hepatice stelate, prin activarea semnalizării

guanilat-ciclazei solubile, ducând la relaxarea celulei hepatice stelate.

Producerea NO de către celulele endoteliale este influențată, de asemenea, de prezența în circulația sistemică a unor citokine și factori de creștere (somatostatina).

Mai multe observații în dezvoltarea statusului hiperdinamic îl obține TNF- α – citokină proinflamatorie eliberată de celulele mononucleate ca răspuns la stimulii inflamatori, prezintă nivele ridicate în sângele bolnavilor cirofici, inhibiția ei prevenind statusul circulator hiperdinamic, prin scăderea producției de NO și ameliorarea sindromului hepato-pulmonar (3, 4). Studii recente, confirmă faptul, că substratul acestor tulburări respiratorii ar fi reprezentat de modificări vasculare intrapulmonare, apărute la pacienții cu hipertensiune portală. La acești pacienți se instalează o circulație sistemică hiperdinamică și hiperkinetică, exprimată prin rezistență vasculară redusă și debit cardiac crescut, de aici reiese, că corijarea tratamentului medicamentos al dereglărilor respiratorii în ciroza hepatică trebuie ținută spre:

1. blocarea producției de substanțe vasoconstrictoare (ET-1) la nivel hepatic;
2. modularea producției de substanțe vasodilatatoare (NO), în special la nivel pulmonar;
3. contracararea producției excesive și efectelor TNF- α .

Luându-se în considerație cele expuse mai sus, au fost efectuate numeroase studii unde s-a cercetat eficacitatea tratamentului cu diverse grupe de medicamente, care, teoretic, ar diminua exprimarea dereglărilor vasculare pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică.

Almetrin Bimesilat

Un vasoconstrictor selectiv pulmonar, fiind studiat de Milhe, în anul 2006 la pacienții cu ciroză hepatică (12, 13). Acest preparat a fost utilizat în doză zilnică de 50-100 mg, de 2 ori în zi, timp de 3-5 săptămâni, nu mai mult. Au fost evaluate gazele sanguine și doar la un singur pacient din 5 a fost evidențiată o ameliorare a oxigenării (10 mmHg PaO₂) în clinostatism.

Inhibitorii prostaglandinici

A fost utilizată prostaglandina, un vasoconstrictor pulmonar, care a fost administrată i/v timp de 30 min, urmată de administrarea orală a Indometacinei, 75 mg pe zi, timp de 6 zile, după care a fost înregistrată îmbunătățirea oxigenării sângelui arterial (44-50 mmHg) și o ușoară reducere a gradientului alveolar-arterial (81-76 mmHg) la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar.

Analog de somatostatină (Octreotid)

A fost utilizat cu rol în creșterea rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii în artera pulmonară, dar fără efect în îmbunătățirea oxigenării la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar.

Propranololul

Un β -blocant neselectiv, fiind implementat încă de D. Lebrech în 1980, în tratamentul sindromului de hipertensiune portală, a redus volumul fluxului sanguin în vena portă, dar nu a îmbogățit semnificativ oxigenarea în pulmoni.

Losartanul

Un blocant al receptorilor AT-I antagonist al angiotensinei II, stimularea căreia induce o contracție a celulelor hepatice

stelate, care sunt considerate ca reglatori ai fluxului sanguin sinusoidal (8, 9, 10), deasemenea descrește secreția aldosteronului și, concomitent cu accelerarea eliminării sodiului și apei, micșorează gradul hidremiei și descrește presiunea portală la cirofici.

Într-un alt studiu, Vallance și Moncada avansează ipoteza că și TNF- α ar juca un rol important în sindromul de circulație hiperdinamică, deoarece mediază efectele endotoxinei.

Terapiile anti-TNF cu Pentoxifilină

Inhibitor nespecific al fosfodiesterazei, blochează sinteza TNF- α , scăzând inducția macrofagilor pulmonari intavasculari, prevenind dezvoltarea atât a sindromului hepato-pulmonar cât și a statutului hiperdinamic circulator (12).

Utilizarea chinolonei

Norfloxacină a dovedit, că ameliorează saturația cu O₂ prin inhibiția translocării bacteriilor Gram din intestin în circulația pulmonară, generatoare de NO.

Administrarea de *albastru de metilen* în perfuzie 5 mg/kgc, timp de 15 min. (capabil de a inhiba activarea de către Oxidul Nitric a guanilatciclazei) a dus la ameliorarea hipoxemiei la un număr redus de pacienți, dar datele în acest sens nu sunt suficiente.

Într-un studiu publicat în 2003, Bussino a raportat o evoluție favorabilă la un pacient după administrarea inhalatorie a *N(G)nitro-L-arginin-metil ester (L-NAME)*, un inhibitor al sintezei de oxid nitric.

Simpatomimeticele (Fenilefrina/Isoproterinol)

Ameliorează schimbul de gaze în circulația pulmonară, însă intensifică instalarea circulației hiperdinamice la cirofici.

Blocanții estrogenilor (Tamoxifenul)

Se administrează pentru a scădea nivelul estrogenilor, care se acumulează în exces, în ciroza hepatică. Însă nu s-a dovedit a fi efectiv în înlăturarea simptomelor la acești pacienți.

Studiile au fost efectuate pe loturi mici de bolnavi și cu rezultate incerte.

Oxygenoterapia pe termen lung se aplică la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar și hipoxie severă (PaO₂ 60 mmHg), fără a exista însă studii randomizate la eficacitatea și toleranța metodei (9).

Șuntul portosistemic prin abord jugular intrahepatic a determinat, prin reducerea hipertensiunii portale, indirect, ameliorarea sindromului hepato-pulmonar, la un număr redus de pacienți totuși rezultatele sunt variabile și procedura nu are recomandări certe.

În hipertensiunea porto-pulmonară tratamentul medicamentos, deși nu este demonstrat de trialuri, în final este propus un algoritm de tratament, bazat pe dovezi și axat pe posibilități de control asupra factorilor umorali, care ar stabiliza răspunsul vasoconstrictor dezechilibrat.

Prostacilinele sunt cele mai frecvent utilizate preparate medicamentoase în corijarea tratamentului la pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară. Ele sunt produse de celulele endoteliale și, la rândul lor provoacă vasodilatare intrapulmonară. Utilizarea clinică a prostacilinei are la bază efectele sale vasodilatatoare în circulația pulmonară, care facilitează restaurarea parțială a funcțiilor alterate ale microcirculației pulmonare (9, 10).

Epoprostenolul (prostaciclina sintetică)

După 3 luni de terapie cu Epoprostenol în studii controlate randomizate, a demonstrat că ameliorează simptomele, capacitatea de efort și hemodinamica și este singurul tratament, care a arătat că ameliorează supraviețuirea la pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară.

Iloprost inhalator

Este un analog de prostaciclina, disponibil pentru administrare inhalatoare. După o singură inhalare a Iloprostului se poate observa o reducere cu 10-20% a presiunii medii în artera pulmonară, cu o durată de 45-60 min. Această durată scurtă de acțiune necesită o dozare (de la 6 până la 12 dozări zilnice) pentru a obține un efect persistent pe termen lung.

Antagoniști ai receptorilor de endotelină 1

Endotelina 1 (ET-1), peptid produs de celulele endoteliului vascular, se caracterizează prin proprietăți vasoconstrictoare și de proliferare a fibrelor musculare.

Bosentan

Este un antagonist activ al receptorilor ET-1 și reprezintă prima moleculă din această clasă de medicamente. Bosentan a fost evaluat la pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară în studii randomizate, care au evidențiat îmbunătățirea capacității de efort, a clasei funcționale, a variabilelor hemodinamice și ecocardiografice Doppler, precum și răirea episoadelor de agravare clinică.

Ambrisentan

Este antagonist selectiv al receptorilor ET-1 cu administrare orală. A fost evaluat într-un studiu, pe 64 pacienți cu hipertensiune porto-pulmonară. Rezultatele preliminare au evidențiat îmbunătățirea capacității de efort și a hemodinamicii, similar cu rezultatele obținute cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină 1.

Inhibitori ai fosfodiesterazei-5

Sildenafil

Este inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE)-GMP tip 5, cu administrare orală. Creșterea acestui nucleotid induce relaxare și efecte antiproliferative asupra celulelor musculaturii netede vasculare. PDE-5 se găsește selectiv, în cantități crescute, în circulația pulmonară. Astfel, este posibil ca Sildenafilul să aibă efect preponderent asupra vascularizației pulmonare. Medicamentul administrat în doze între 25-75 mg, de trei ori pe zi, pare să îmbunătățească capacitatea de efort și parametrii hemodinamicii pulmonare, după 6 săptămâni de tratament.

Terapia combinată

Este o opțiune atractivă, ce se adresează multiplelor mecanisme fiziopatologice prezente în hipertensiunea porto-pulmonară. Terapia combinată se poate efectua prin inițierea simultană a tratamentului cu două sau mai multe medicamente, dacă tratamentul inițial nu este considerat suficient. Nu se cunoaște încă care dintre aceste strategii este alegerea cea mai bună.

Concluzii

Sindromul hepato-pulmonar trebuie luat în calcul la orice pacient cu boală hepatică cronică și/sau hipertensiune portală la care se constată hipoxemie arterială semnificativă, care nu are substrat restrictiv și afecțiuni cardio-pulmonare

concomitente. În prezent, criteriile de diagnostic în sindromul hepato-pulmonar sunt standardizate, iar diagnosticul paraclinic, odată cu suspiciunea clinică, este accesibil. Hipertensiunea porto-pulmonară, deși se întâlnește mai rar, deasemenea necesită a fi corijată medicamentos, îndeosebi în cazurile avansate.

În tratamentul sindromului hepato-pulmonar, cât și a hipertensiunii porto-pulmonare, singura metodă care s-a demonstrat în mod cert a fi eficientă este transplantul hepatic.

Bibliografie

1. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlegelformigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr.* 1884;49:1457-1458.
2. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am. J. Med.* 1956;21:450-460.
3. Eriksson SL, Sodermann C, Wahren J, et al. Is hypoxemia in cirrotic patients due to a functional hepatopulmonary syndrome? *J. Hepatol.* 1989;7(Suppl.):529.
4. Varghese R. Hepatopulmonary syndrome past to present. *Ann. Hepatol.* 2007;6(3):135-142.
5. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest.* 1994;105:1528.
6. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2004;25(24):2243-2278.
7. Brussino L, Bucca C. Effect of dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N (G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2003;362:43.
8. Kruger S, Teuber G, Wagner T. Das hepatopulmonale Syndrom. *Deutsches Arzteblatt.* 2002;99:1517-1522.
9. Rolla G, Brussino L, Bucca C. The hepatopulmonary syndrome. *Forum.* 1998;8:84-92.
10. Almoosa KF. The hepatopulmonary syndrome. *Hospital Physician.* 2000;11:23-30.
11. Dzedziczko A, Bartuzi Z. Hepatopulmonary syndrome – known symptoms and new name. *Case Rep. Clin. Pract. Rev.* 2002;3:121-127.
12. Bruix J, Bosch J, Kravetz D, et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology.* 1985;88:430-435.
13. Eriksson LS, Hagenfeld M, Mut V, et al. Influence of vasoactive intestinal peptide (VIP) on splanchnic and central hemodynamics in healthy subjects. *Peptides.* 1998;10:481-484.
14. Marco J, Diego J, Viluaneva MJ, et al. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N. Eng. J. Med.* 1973;289:107-111.
15. Claria J, Jimenez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology.* 1992;15:343-349.
16. Rolla G, Brussino L. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1997;26:842-847.
17. Fallon MB, Abrams GA. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1997;113:606-614.
18. Moller S, Krag A, Henriksen J, et al. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2007;42:419-427.
19. Boronitu L, Moraru E, Stana B, ș. a. Disfuncția endotelială. Sursa modificărilor patogenice și a progresiei clinice în hipertensiunea portală. *Revista română de pediatrie.* 2007;56(2):113-123.

O. Ciobanu

Catedra Medicină Internă nr. 5
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Alecu Russo, 11
E-mail: sergmat@mednet.md

Recepționat 16.04.2010

Rolul parametrilor salivari in etiopatogenia cariei dentare

O. E. Picu¹, V. Bodrug²

¹Universitatea "Lucian Blaga", Sibiu, România

²Catedra Stomatologie terapeutica, USMF „Nicolae Testemițanu”

Role of Salivary Parameters in Etiopathogenesis of Dental Caries

Dental tough body structures (enamel, dentin) behave as semi-permeable membranes capable of ion exchange providing a permanent exchange between oral fluid and dental pulp. Ion passages occurring in enamel allows substitution of ions in the crystal structure of hydroxyapatite, which may lead to changes in resistance of enamel in an acid environment. A number of factors interfere with intestinal absorption of calcium, such as the presence of large amounts of oxalate (spinach), phosphates and phytic acid in cereals or dietary fiber in the intestinal lumen.

Key words: salivary parameters, etiopathogenesis, caries.

Роль параметров слюны в этиопатогенезе кариеса

Жесткие структуры зубного органа (эмаль, дентин) ведут себя как полупроницаемые мембраны, которые обеспечивают обмен ионов между ротовой жидкостью и пульпой зуба. Ионные переходы, происходящие в эмали, делают возможной замену некоторых ионов в кристаллической структуре гидроксиапатита, что может привести к изменению стойкости эмали в кислой среде. Целый ряд факторов, таких как присутствие в просвете кишечника большого количества оксалатов, фосфатов, фитиновой кислоты зерновых, пищевых волокон, мешает кишечному поглощению кальция.

Ключевые слова: слюна, этиопатогенез, кариес зубов.

Structura dură a organului dentar (smalț, dentină) se comportă ca o membrană semipermeabilă, ce asigură un schimb ionic și hidric permanent între lichidul bucal și pulpa dentară. Pasajele ionice care au loc în smalț oferă posibilitatea substituirii unor ioni din structura cristalelor de hidroxiapatită, ceea ce poate duce la modificarea rezistenței smalțului în mediul acid.

Cavitatea orală:

- mediu extrem de dinamic și unic;
- singurul loc din organism unde, țesuturile mineralizate sunt expuse mediului exterior și care implică interacțiuni complexe între suprafețe diferite, țesut gazdă moale și tare/alimente/aer/microorganisme;
- scăldată permanent de salivă, care încearcă să facă față unui mediu extrem de dinamic.

Lichidul bucal poate interveni în prevenirea sau favorizarea apariției bolii carioase printr-o serie de mecanisme biochimice complexe.

Lichidul bucal:

- fluid heterogen cu proteine, electroliți, hormoni și alți compuși transportați din sânge;
- soluție de "spălare", un lubrifiant, rezervor de ioni, sistem tampon și antioxidant remarcabil;
- prima linie defensivă în stresul oxidativ;
- recoltare rapidă, oriunde, oricând și nestresantă;
- stabilitate mare a probelor și posibilitatea păstrării lor îndelungate;
- tehnică neinvazivă;
- repetarea testelor se realizează mai ușor;
- minimalizarea contaminării pacienților și a personalului medical;
- concordanța excelentă cu nivelul sanguin pentru aproape toți compușii;

- sensibilitate comparabilă cu a sangelui și specificitate mai mare în unele cazuri;
- oferă posibilitatea efectuării unor studii în dinamică;
- permite o colaborare mai strânsă și permanentă cu pacientul;
- nu necesită un echipament special;
- se pretează excelent pentru screening;
- evoluția tehnicilor de determinare cu o mare sensibilitate – concentrația componentelor salivare este de 10-100 de ori mai mică decât în sânge;
- saliva - unanim recunoscută ca mijloc de investigare și diagnostic în mai multe domenii medicale: endocrinologie, medicină legală, toxicologie, medicină internă, medicină dentară.

Hipofuncția salivară determină procesul de demineralizare a smalțului, iar hiperfuncția crește potențialul salivei în procesul de remineralizare [1].

Rolul cario-preventiv al lichidului bucal constă în:

- scurtarea timpului de clearance salivar al alimentelor fermentabile și al microorganismelor odontopatogene;
- diluarea acizilor organici din placa muco-bacteriană;
- tamponarea acidității orale prin sistemele tampon salivare;
- inhibarea metabolismului bacterian și a adeziunii microbiene, prevenind colonizarea smalțului de către microorganismele cariogene;
- saturarea plăcii bacteriene cu substanțe remineralizante, care protejează smalțul superficial dentar împotriva demineralizării;
- remineralizarea leziunii carioase incipiente, necavitare, cu fosfați de calciu, procesul fiind potențat de fluor [2, 3, 4].

Lichidul bucal are un rol deosebit în remineralizarea smalțului lezat de procesul carios, reparând defectele aflate în stadiu incipient, localizate la nivelul smalțului superficial.

Compoziția chimică a lichidului bucal este complexă, conținând atât principii organice, cât și anorganice. **Compoziția anorganică** salivari determină presiunea osmotică a acesteia, valoarea potențialului redox, pH-ul, capacitatea tampon salivară, sau pot fi chiar activatori sau inhibitori enzimatici. Variațiile valorilor componentelor anorganici pot influența, indirect, flora microbiană orală [5,6].

Componenta anorganică este bine reprezentată de *calciul salivar*, fosfații salivari și fluor. **Conținutul ionic** al salivei este dat de:

- cationi : Ca, Na, K;
- anioni : cloruri, fluoruri, fosfați, sulfați, carbonați, nitrați, tiocianați.

Spre deosebire de plasma sanguină, cationul dominant al salivei este K și nu Na, valoarea crescută a acestuia demonstrând originea sa glandulară, în majoritate. La fel și ionul fosfat se află în salivă în proporție mai mare față de plasmă.

Concentrația ionilor de Na și Cl crește odată cu rata fluxului salivar, în timp ce nivelul K-ului variază foarte puțin cu fluxul salivar [7, 8].

Fosfații salivari pot fi combinați cu calciul și proteinele în proporție de 10 – 25%, sau se pot găsi sub formă de pirofosfați 10%, acestea din urmă, fiind substanțe care previn formarea tartrului prin inhibarea precipitării fosfaților de calciu.

Fluorul din secreția salivară reprezintă 60 – 70% din concentrația sanguină, iar în zone în care apa potabilă conține sub 0,2 ppm fluor (10 uM), concentrația salivară nu depășește 1 uM. Fluorul salivar blochează ionii de calciu și magneziu. Fluorura de calciu este insolubilă la pH neutral din cauza prezenței fosfaților de calciu. Când pH-ul coboară spre valoarea 5, fluorul începe să se elibereze treptat.

1. Fosfații salivari au rol important anticariogen prin:

- participarea lor în componența sistemelor tampon salivare;
- păstrarea stabilității conținutului mineral al dinților în procesele permanente de demineralizare și remineralizare din cavitatea orală;
- asigurarea mediului nutritiv pentru desfășurarea glicolizei bacteriene [9, 10].

Concentrația fosfaților salivari depinde de:

- sursa salivară, știut fiind faptul că în saliva parotidiană există o concentrație de trei ori mai mare decât în saliva submandibulară, și de 18 ori mai mare decât în cea provenită de la nivelul glandelor salivare accesorii [11].
- ritmul secreției salivare, concentrația fiind mai mică în saliva stimulată (2-3 mM/l) decât în cea de repaus (5 mM/l) [12];
- pH-ul salivar;
- ritmul circadian;
- influențe hormonale.

Calciul salivar

Un interes deosebit îl prezintă ionii de Ca și fosfat din salivă, datorită relațiilor lor particulare cu țesuturile dentare. Aproximativ 60% din calciul salivar se află sub formă ionică

(liberă), restul fiind combinat chimic (legat de proteine). Concentrația calciului salivar total este în medie de 1–3 mM.

Calciul ionizat are rolul funcțional cel mai important, întrucât intervine în stabilirea echilibrului dintre fosfații de calciu din structura țesuturilor dure dentare și cei de la nivelul lichidului bucal și placa mucobacteriană [13]. Concentrația sa crește o dată cu scăderea pH-ului oral. La un pH neutral, calciul ionizat reprezintă 50% din calciul total salivar, dar la valori mai mici de 4 ale pH-ului salivar, întreg calciul salivar se află sub formă ionizată. Astfel el intervine direct în declanșarea sau oprirea evoluției leziunii carioase.

Calciul neionizat se găsește în proporție de 10-20% în fosfați și bicarbonați, mai puțin de 10% se află legat de compuși organici cu masă moleculară mică, iar aproximativ 10-30%, legat de compuși organici macromoleculari. O mică parte din calciul neionizat este legat de amilaza salivară în calitate de cofactor enzimatic.

Concentrația Ca și a fosfaților anorganici salivari variază în limite foarte largi. Astfel, concentrația lor este mai mare în saliva nestimulată.

Concentrația ionilor de Na și Ca din salivă scade cu vârsta, în timp ce cea a ionilor de K crește. Scăderea Ca și a ionilor de Mg este strâns dependentă de creșterea fluxului salivar. Calciul și fosfații anorganici sunt printre cei mai importanți constituenți salivari cu rol în menținerea sănătății structurilor dure dentare și nu numai [14].

Pentru a determina relația dintre calciul salivar și aceste procese de apariție a bolii carioase, trebuie analizată corespunzător interfața placă mucobacteriană – salivă, întrucât acolo unde placa există între salivă și suprafața dentară, pH-ul scade. Acizii formați la nivelul plăcii bacteriene sunt diluați și eliminați prin difuziunea lor în mediul salivar, sau sunt transformați în acizi mai slabi, fiind neutralizați de către sistemele tampon salivare: bicarbonați și fosfați de calciu. Ei pot fi neutralizați chiar și la nivelul plăcii bacteriene prin intermediul proteinelor și fosfaților de calciu [15].

Placa acționează ca o barieră, reținând ionii de calciu, fosfat și fluor eliberați prin demineralizarea smalțului. Calciul salivar, în special cel nelegat de proteine, difuzează la nivelul matricei organice a plăcii mucobacteriene. S-a constatat experimental, că placa dentară conține inhibitori ai precipitării fosfatului de calciu [16]. Nivelul fosfaților anorganici crește ușor când fluxul salivar crește [17]. Aproximativ 80% din fosfații anorganici salivari sunt ionizați și aceasta depinde de nivelul pH-ului. La un pH normal, cu valori cuprinse între 6–7, saliva este suprasaturată cu calciu și fosfați.

Hidroxiapatita începe să fie solubilă, deci să se dizolve la un pH critic de 5,5, moment în care ionii de PO₄ din salivă devin HPO₄, iar fosfații părăsesc structura smalțului superficial al dintelui pentru a menține un echilibru chimic la nivel salivar.

Concentrația calciului salivar este independentă de regimul alimentar, dar este influențată de ritmul circadian, antagoniștii de calciu și de fluxul salivar, nivelul acestuia crescând direct proporțional cu creșterea fluxului salivar.

Mecanismele ce reglează depunerea calciului salivar și a ionilor de fosfat sunt în mod direct dependente de pH. PH-ul

critic apare atunci, când saliva nu mai este suprasaturată cu ioni de calciu și fosfați, iar smalțul devine astfel permeabil. O importantă scădere locală a pH-ului modifică echilibrul chimic de la suprafața dintelui, crește solubilitatea hidroxiapatitei și dispare suprasaturarea salivei cu ioni de calciu la acest nivel.

Știută fiind implicația patogenetică a plăcii mucobacteriene în etiopatogenia bolii carioase, s-a constatat că saliva indivizilor cario-rezistenți are o capacitate tampon mai crescută decât a celor cario-susceptibili [18]. Cercetătorii au încercat să identifice o corelație între frecvența cariilor la anumiți indivizi și nivelele salivare de calciu și fosfați din placă. S-a observat astfel, o mică diferență de suprasaturare între cei susceptibili la carii și cei cario-rezistenți. Această diferență este cauzată, în principal, de 0,3 unități pH, valoarea pH-ului indivizilor cario-rezistenți fiind mai mare cu 0,3 unități. Deși foarte mică această diferență de pH, totuși ea determină importante implicații clinice, probabil datorită potențialului de mineralizare diferit al celor două plăci mucobacteriene (la cei cario-rezistenți și cei cario-susceptibili [19]. În reglarea metabolismului plăcii pot interveni cel puțin două posibilități, după părerea lui Gibbons:

1. intervenția echipamentului enzimatic din placă, care mobilizează polimerii extracelulari;
2. intervenția sistemelor tampon salivare cu rol în redresarea valorii pH-ului salivar local.

Rolul complexului placă – smalț – salivă trebuie considerat prin prisma existenței a două fenomene, ce se desfășoară alternativ: *demineralizarea – remineralizarea*. Acțiunea plăcii implică intervenția proceselor enzimatice, influențate, la rândul lor, de grosimea plăcii și de concentrația substratului metabolic, în timp ce acțiunea salivei este reprezentată de capacitatea tampon a lichidului oral, de prezența compușilor alcalini, a factorilor de creștere a pH-ului și de starea de suprasaturare în ioni de Ca, P, Fe, etc.

Datorită menținerii acestor factori, leziunile carioase apar rar la interfața smalț – salivă.

Fosfații de calciu salivari participă în componența sistemelor tampon salivare, având rol în menținerea stabilității echilibrului mineral al țesuturilor dure dentare în procesele permanente de demineralizare și remineralizare din cavitatea orală, asigurând totodată, și un mediu nutritiv pentru desfășurarea glicolizei bacteriene.

Concentrațiile fosfaților de calciu salivari depind de sursa secreției salivare, știut fiind faptul, că în saliva parotidiană concentrația este de trei ori mai mare decât în saliva submandibulară, și de 18 ori mai mare decât în cea a glandelor salivare accesorii. De asemenea, ea depinde și de ritmul secreției salivare, concentrația fiind mai mică în saliva stimulată (2–3 mM) decât în cea de repaus (5 mM). La un pH salivar acid concentrația fosfaților de calciu salivar scade, facilitând astfel procesele de demineralizare a țesuturilor dure dentare.

Ritmul circadian și modificările hormonale influențează, la rândul lor, concentrația fosfaților salivari.

Nivelul constituenților anorganici salivari pot influența indirect dezvoltarea florei microbiene orale prin modificarea unor parametri salivari. Astfel, ionii de bicarbonat și fosfat

dau capacitatea tampon salivară. Raportul între acizi și baze determină pH-ul salivar, raport ce are o foarte mare variabilitate și cu o mare influență în reglarea florei microbiene locale orale. Saliva saturată în oxigen e caracterizată de un potențial oxidoreducător ridicat, care favorizează dezvoltarea microorganismelor aerobe.

Constituenții anorganici ai salivei pot fi activatori sau inhibitori de enzime cu rol în procesele metabolice, ce au loc în cavitatea orală. Astfel, prin influența indirectă asupra florei microbiene orale, constituenții anorganici salivari pot fi incriminați în mecanismul de producere a leziunii carioase.

Un interes deosebit îl prezintă ionii de Ca și de H₂ PO₄. Saturarea salivei cu fosfat de calciu constituie un factor important în menținerea scăzută a solubilității smalțului, ionii de Ca și H₂ PO₄ diminuând dislocarea calciului din țesuturile dure dentare. Atâta timp cât stratul de salivă, aflat în contact cu suprafața dură dentară, este saturat cu fosfat de calciu, nu poate apare eliberarea acestuia din structura țesuturilor dure dentare. În același timp saturarea salivei cu fosfat de calciu favorizează precipitarea acestuia și formarea de calculi dentari și tartru. Deși alcalinizarea salivei sau scăderea CO₂-ului favorizează precipitarea fosfatului de calciu, se pare că totuși, un rol important în acest proces revine factorilor locali bacterieni. Cel mai important inhibitor al precipitării sărurilor de fosfat de calciu este o fosfopeptidă, numită *staterină*, care formează în jurul dinților un film stabil suprasaturat cu fosfați de calciu, cu rol în remineralizare [20]. Datorită menținerii acestor factori, leziunile carioase apar rar la interfața smalț–salivă.

În cazul în care apar modificări ale potențialului electric la suprafața dintelui, cu interacțiuni între sarcinile electrice ale hidroxiapatitei și a ionilor din salivă (Ca și PO₄), se produce o migrare a ionilor de calciu, cu demineralizarea consecutivă a smalțului și favorizarea apariției procesului carios. Smalțul atacat într-o leziune incipientă, poate fi refăcut printr-o precipitare reparativă, datorită ionilor de calciu și fosfat, care au capacitatea de a induce remineralizarea smalțului dezintegrat. Lichtenberg notează o scădere sensibilă a incidenței cariei la adăugarea fosfatului de calciu la dieta cariogenă a unui lot de pacienți. O reducere mult mai marcantă, a observat la administrarea concomitentă a fosfatului de calciu și a fluorului la dinții, a căror coroană este în curs de mineralizare și erupe după debutul experimentului [21].

Hipofuncția salivară determină procesul de demineralizare a smalțului, iar hiperfuncția crește potențialul salivei în procesul de remineralizare. Cu cât fluxul salivar este mai mare, cu atât mediul salivar este mai eficient în reducerea demineralizării și producerea remineralizării smalțului dentar. Când secreția salivară scade foarte mult sau este chiar absentă (xerostomie) consecutivă radioterapiei, extirpării glandelor salivare, a unor boli sistemice sau în urma administrării unor medicamente ce scad fluxul salivar, capacitatea tampon și de auto-curățire a salivei este grav afectată [22].

Chelația este fenomenul, prin care ionii de calciu sunt scoși de la nivelul smalțului superficial prin procesul de demineralizare. Agenții chelatori sunt reprezentați de produși de fermentație ai hidraților de carbon alimentari sau de produși

de proteoliză bacteriană: acizi aminați, zahăr, mucopolizaharide, acid citric, acid lactic și fosfați anorganici.

În procesele minerale din cariogeneză intervin și fluidele dentinare. Deși smalțul este cel mai mineralizat țesut dintre toate țesuturile biologice, având o structură cristalină, cu toate acestea, el permite penetrarea lui de către fluidele dentinare.

În ceea ce privește **compoziția, fluidul din smalț** conține cantități măsurabile de calciu și potasiu, acestea îndeplinind mai multe roluri:

- intervine în menținerea proceselor metabolice;
- favorizează schimburile de minerale de la nivelul dentinei și smalțului;
- împiedică colonizarea microbiană a dintelui.

Între smalțul intern și cel extern există un echilibru ionic, care poate fi rupt prin aplicarea unui acid pe suprafața smalțului. Ionii de calciu vor fi atrași spre smalțul superficial. Gradul migrării ionilor de calciu depinde de intensitatea scăderii pH-ului, de durata și de frecvența atacului acid, și de capacitatea dintelui de a se apăra.

Concentrația intercelulară a calciului este de 10 000 de ori mai mică decât cea din mediul extern. Cu toate acestea, există o serie de mecanisme, prin care calciul este transportat la nivelul zonei de mineralizare prin:

- difuziune pasivă;
- difuziune facilitată prin pori și canale;
- transport activ.

Explicarea modului de producere a decalcifierii smalțului a stârnit multe controverse și a făcut obiectul a numeroase studii. Descoperirea unui strat superficial aproape intact, localizat deasupra leziunii în caria de smalț, constituie și în prezent obiectul unor discuții aprige. Driessens, 1973, pentru a explica acest fenomen, a prezentat următorii factori:

- transferul ionilor în afara smalțului;
- dizolvarea apatitei smalțului prin echilibru termodinamic;
- importanța duratei activității metabolice de la nivelul plăcii mucobacteriene;
- grosimea plăcii mucobacteriene;
- posibilitățile de transfer la nivelul plăcii;
- saliva.

Miller, conchide în 1973, că „prăbușirea dentară este un proces chimico-parazitar, care constă din două etape distincte: decalcifierea (sau înmuierea țesuturilor), și dizolvarea țesutului înmuiat”. Von Bartheld (1958, 1961), conferă smalțului rolul unei membrane semipermeabile, la acest nivel având loc schimburi de ioni de H cu ioni de Ca, sugerând astfel ideea existenței unui strat superficial intact de smalț și a unei leziuni de „sub – suprafață”. Acest lucru, se explică prin faptul că hidroxiapatita, brushita și fluorapatita de la nivelul smalțului superficial, sunt în echilibru cu lichidul prezent în porii smalțului, și cu lichidul plăcii mucobacteriene.

Unii autori afirmă faptul că, demineralizarea în suprafață ar fi rezultatul unei remineralizări sau a unei recrystalizări. Driessens (1981, 1982), a constatat că smalțul dentar nu este constituit numai din hidroxiapatită și fluorapatită, ci și din forme diferite de fosfat de Ca. El demonstrează, de asemenea, existența unui fosfat de Ca, care conține Mg, un fosfat de Ca,

care conține Na și carbonați, și unul în care sunt prezente fluoruri. Primele două săruri cu Mg, Na și carbonați se dizolvă mai ușor, în timp ce sarea cu fluoruri se dizolvă mai puțin, și se găsește în concentrații mai ridicate în smalțul dentar superficial.

Diferența mare de solubilitate între aceste săruri, explică faptul pentru care, leziunea carioasă este o decalcifiere în profunzime și nu în suprafață. Eanes (1979) afirmă că pierderea ionilor de Ca ar fi compensată de ionii de Na și K, sau prin substituirii bivalente cu ioni de Sr și Ba. Ionii de Mg constituie cea mai mare impuritate a smalțului dentar, fiind o pierdere preferențială în procesele de demineralizare. O serie de experiențe de laborator, care utilizează porțiuni de smalț, ce sunt expuse la atac acid 0,01M acid acetic - hidroxid de potasiu (pH = 5), la 37 grade C, timp de 4 ore, măsurând apoi densitatea Knoop, arată o înmuiere de la media de 291 la 227. Apoi, suprafețele înmuiate au fost tratate timp de 60 de minute cu substituent salivar, care nu conținea Ca, P sau F. La o nouă măsurătoare se constată lipsa efectului de întărire. Expunerea acestor suprafețe de smalț demineralizat la o soluție complexă, ce conține săruri minerale și F în concentrație de 5 ppm, au dus la creșterea semnificativă a durtății smalțului [20, 21].

Zona de suprafață a fost atribuită, de asemenea, și prezenței unui strat de placă muco-bacteriană aflat peste leziunea carioasă, și s-a lansat ideea, că placa ar acționa ca o barieră care reține ionii de Ca, fosfat și F, eliberați prin dizolvarea smalțului dentar sau rezultați din soluția saturată de la nivelul plăcii muco-bacteriene. Acești ioni se pot reprecipita în stratul superficial al leziunii carioase, acest strat, constituind un produs al cariei și o formă de manifestare, dar și o dovadă a remineralizării [18].

Atâta timp cât matricea organică a smalțului rămâne integră, schimburile ionice din leziunea carioasă de la nivelul smalțului sunt intense, putând avea loc concomitent: dizolvări și recrystalizări, fixări preferențiale de ioni în zonele afectate de leziunea carioasă, tamponări și inhibări de către produșii rezultați.

Procesul carios, care evoluează în smalț duce la permeabilizarea acestuia, astfel încât, acizii acumulați și enzimele pot trece în dentină, determinând:

- demineralizări ale matricei organice dentinare;
- depolimerizarea glicozaminoglicanilor;
- contractia tramei organice dentinare, rezultând spații cu lichid tisular, unde, micro-organismele provenite din leziunea carioasă, se pot dezvolta.

În ultimii ani au apărut studii, care dovedesc succesul terapiei conservatoare prin remineralizarea leziunilor incipiente, folosind diferite metode pentru reducerea morbidității prin caria dentară.

Acoperirea pierderilor de elemente minerale ale smalțului constituie principiul de bază al terapiei de remineralizare locală. În ultima vreme au apărut o serie de preparate, care își propun să aibă efecte remineralizante. Dacă în 1975, R.S. LEVINE obține rezultate favorabile prin utilizarea unei soluții tampon cu fosfat la un pH de 6, soluție saturată cu dehidrat fosfat dicalcic și cu un conținut de fluorură de 5 – 50 ppm, prin clătire de 3 ori pe zi, Borovschi și Lens propun o soluție, care

conține un complex de macro- și microelemente participante la remineralizarea țesuturilor dure dentare, având ca rezultat oprirea în evoluție a cariilor incipiente la 2-4 săptămâni. M. Branstron obține rezultate cu hidroxid de calciu și glicofosfat de calciu, iar Daring și Graham introduc în unele alimente un agent cariostatic complex format din **calciu-sucroză-fosfat**, **calciu orto-fosfat**, preparat capabil să formeze complexe solubile cu calciu fosfat anorganic și care inhibă formarea acizilor în placă.

Preparatul obținut și experimentat la Institutul de Medicină din Riga, numit „Remodent”, se apropie cel mai mult de compoziția ideală, având un conținut complex de Ca, Mg, Cl, K, Fe, Zn, Cu, etc., fiind aplicat în toate formele de carii, dar și cu scopul de a crește rezistența țesuturilor dure dentare. Pansamentele cu hidroxid de calciu rămân baza în stimularea formării de dentină sclerotică și de dentină de reacție.

Succesul aplicațiilor locale a soluțiilor remineralizante depinde în mare măsură de:

- igiena orală;
- gradul de curățire și îndepărtare a tuturor depunerilor de pe smalț;
- uscarea suprafețelor în vederea facilitării pătrunderii substanțelor biologice active.

Cantitatea totală de calciu din organism depinde de echilibrul între aport și pierderi. Studii cu izotopi au arătat, că între compartimentele calciului există un schimb permanent, putând atinge o intensitate de 100–300 mg/oră. Întrucât absorbția intestinală și excreția urinară de calciu se realizează în special prin schimburile rapide între calciul din lichidul plasmatic și cel din compartimentele osoase și celulare.

Aportul de calciu este în funcție de regimul alimentar și de capacitatea de absorbție a intestinului. Alimente bogate în calciu sunt:

- laptele;
- brânzeturile;
- gălbenușul de ou;
- nucile.

O serie de factori interferează cu absorbția intestinală a calciului, cum ar fi, prezența în lumenul intestinal a unei cantități mari de oxalați (din spanac), de fosfați, de acid fitic din cereale, de fibre alimentare.

Absorbția Ca este diminuată și în cazul consumului unor medicamente cum ar fi: tetraciclina sau doxiciclina, iar un exces de acizi grași în intestin, favorizează formarea săpunurilor insolubile de Ca, scăzând absorbția acestuia. Vitamina D este necesară pentru o bună absorbție intestinală a Ca [23].

Bibliografie

1. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85:162-169.
2. Washington N, Washington C, Wilson CG. Physiological pharmaceuticals: barriers to drug absorption. London: CRC Press; 2000.
3. Tabak LA. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *J Dent Educ.* 2001;65:1335-1339.
4. Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. Saliva and oral health. 3rd ed. London: BDJ Books; 2004.
5. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of dental caries. V. 2. Illinois: Quintessence books; 2000.
6. Douglas CR. Tratado de fisiologia aplicada à saúde. 5. ed. São Paulo: Robe Editorial; 2002.
7. Malamud D. Salivary diagnostics: the future is now. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:284-286.
8. González LFA, Sanches MCR. La saliva: revisión sobre composición, función y usos diagnósticos: primera parte. *Univ Odontol.* 2003;23:18-24.
9. Turner RJ, Sugiy H. Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral Dis.* 2002;8:3-11.
10. Costanzo LS. Fisiologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
11. Stack KM, Papas AS. Xerostomia: etiology and clinical management. *Nutr Clin Care.* 2001;4:15-21.
12. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology.* 2004;5:223-33.
13. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva: the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002;8:12-22.
14. Ertugrul F, Elbek-Cubukcu C, Sabah E, et al. The oral health status of children undergoing hemodialysis treatment. *Turk J Pediatr.* 2003;45:108-113.
15. Lucas VS, Roberts GJ. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: a clinical review. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1388-1394.
16. Enberg N, Alho H, Loimaranta V, et al. Saliva flow rate, amylase activity, and protein and electrolyte concentrations in saliva after acute alcohol consumption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92:292-298.
17. Edgar WM. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J.* 1990;169:96-98.
18. Li TL, Gleeson M. The effect of single and repeated bouts of prolonged cycling and circadian variation on saliva flow rate, immunoglobulin A and alpha-amylase responses. *J Sports Sci.* 2004;22:1015-1024.
19. Grigoriev IV, Nikolaeva LV, Artamonov ID. Protein content of human saliva in various psycho-emotional states. *Biochemistry.* 2003;68:405-406.
20. Azevedo LR, Damante JH, Lara VS, et al. Age-related changes in human sublingual glands: a post mortem study. *Arch Oral Biol.* 2005;50:565-574.
21. Moreira CR, Azevedo LR, Lauris JR, et al. Quantitative age-related differences in human sublingual gland. *Arch Oral Biol.* 2006;51:960-966.
22. Navazesh M, Mulligan RA, Kipnis V, et al. Comparison of whole saliva flow rates and mucin concentrations in healthy Caucasian young and aged adults. *J Dent Res.* 1992;71:1275-1278.
23. Lima AAS, Machado DFM, Santos AW, et al. Avaliação sialométrica em indivíduos de terceira idade. *Rev Odonto Ciênc.* 2004;19:238-244.

Valentina Bodrug, dr., conferențiar
 Catedra Stomatologie terapeuțică
 USMF "Nicolae Testemițanu"
 Chișinău, str. Toma Ciorbă, 42
 Tel.: 205224

Recepționat 16.04.2010

Ecoendoscopia în diagnosticul tumorilor esofagiene și gastrice

S. Cazacu, A. Săftoiu, T. Ciurea, D. I. Gheonea

Clinica Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Esophageal and Gastric Tumors

Esophageal and gastric tumor pathology is frequently encountered in clinical practice. Recent investigative procedures allow precise diagnosis, differentiation between benign and malignant processes, appreciation of a mural pathologic process and even small therapeutic interventions in early forms of tumors (such as endoscopic resection). Endoscopic ultrasonography is one of the key techniques in tumor pathology of the upper digestive tract diagnosis, allowing positive diagnosis of esophageal cancer and gastric parietal extension and lymph node assessment, defining and determining the submucosal masses and the indication for endoscopic mucosectomy.

Key words: endoscopic ultrasonography, gastric and esophageal tumor.

Эндоскопическая ультрасонография в диагностике опухолей пищевода и желудка

Опухоли пищевода и желудка встречаются часто в клинической практике. Современные методы диагностики позволяют не только выявлять опухоли, проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными поражениями, определять степень инвазивности патологического процесса, но и выполнять эндоскопические резекции опухолей по показаниям. Эндоскопическая ультрасонография является одним из ключевых методов в диагностике опухолей верхних отделов пищеварительного тракта, что позволяет своевременно диагностировать рак пищевода и желудка, распространение опухолевой инфильтрации в подслизистом слое и регионарных лимфоузлах, и определять показания для эндоскопической мукоэктоми.

Ключевые слова: эндоскопическая ультрасонография, желудка новообразования, пищевода новообразования.

Patologia tumorală esofagiană și gastrică este frecvent întâlnită în practica medicală [1], beneficiind la ora actuală de un arsenal diagnostic și terapeutic modern. Procedurile recente de investigare permit în prezent stabilirea unui diagnostic exact, diferențierea între leziunile tumorale benigne și maligne, aprecierea extensiei și apartenenței parietale a unui proces patologic și chiar gesturi terapeutice în formele precoce de tumori (cum ar fi rezecțiile endoscopice). Ecoendoscopia constituie una dintre tehnicile esențiale de diagnostic în patologia tumorală a tubului digestiv superior, permițând diagnosticul pozitiv al cancerelor esofagiene și gastrice, evaluarea extensiei parietale și ganglionare, definirea maselor submucoase și stabilirea indicației de mucosectomie endoscopică.

Date de semiologie endoscopică

În funcție de frecvența sondei utilizate, structura peretelui esofagian și gastric poate fi vizualizată sub forma a 5, 7 sau 9 straturi.

Majoritatea sondelor de ecoendoscopie utilizează frecvențe ultrasonografice de 5 până la 10 MHz, care vizualizează grosimea peretelui sub forma a 5 straturi (fig. 1):

- Stratul 1 hiperecogen este dat de interfața cu mucoasa superficială;
- Stratul 2 hipoecogen este determinat de mucoasa profundă;
- Stratul 3 hiperecogen este format de submucoasă și interfața cu musculara proprie;
- Stratul 4 hipoecogen corespunde muscularii proprie;
- Stratul 5 hiperecogen este dat de adventice.

Unele sisteme care utilizează sonde de 12 MHz vizualizează peretele digestiv sub forma a 7 straturi:

- Stratul 1 hiperecogen determinat de interfața fluidului intragastric cu mucoasa superficială;

- Stratul 2 hipoecogen dat de mucoasa profundă;
- Stratul 3 hiperecogen corespunde cu submucoasa și interfața cu musculara proprie;
- Stratul 4 hipoecogen este stratul muscular circular;
- Stratul 5 hiperecogen reprezintă interfața cu stratul muscular longitudinal;
- Stratul 6 hipoecogen corespunde cu stratul muscular longitudinal;
- Stratul 7 hiperecogen dat de seroasă.

Sondele ecoendoscopice de tipul miniprobelor au frecvențe ultrasonografice de 20 MHz, ceea ce permite separarea a încă două straturi și vizualizarea distinctă a epiteliului și corionului. Această distincție poate fi importantă pentru tumorile precoce deoarece formele cu invazia mucoasei pot beneficia de mucosectomie endoscopică curativă, în timp ce formele cu invazia submucoasei necesită intervenție chirurgicală, mucosectomia neasigurând limita de siguranță oncologică.

În afara vizualizării peretelui digestiv, ecoendoscopia permite vizualizarea unor structuri adiacente și aprecierea invaziei sau nu a unora dintre organele învecinate. Astfel, periesofagian sunt vizibile aorta toracică (ascendentă, descendentă), atriul stâng, vena azygos, coloana vertebrală, artera pulmonară precum și lobul stâng hepatic. De la nivelul stomacului se vizualizează în plus trunchiul celiac, hilul hepatic, glanda suprarenală stângă.

Examinarea ecoendoscopică este rar necesară în diagnosticul de malignitate al leziunilor esogastrice care interesează mucoasa, deoarece aspectul endoscopic este cel mai frecvent caracteristic, iar biopsiile clarifică diagnosticul de suferință malignă. Ecoendoscopia poate ajuta la diagnosticul pozitiv fie în cazurile, în care leziunea era foarte mică și a fost omisă la examinarea endoscopică, situație în care descoperirea sa

la ecoendoscopie este întâmplătoare, fie în cazurile în care examenul endoscopic nu este elocvent sau biopsiile sunt neconcludente. De exemplu, ecoendoscopia poate clarifica diagnosticul diferențial între achalazie, pseudoachalazie sau invazie/compresiune de vecinătate, precum și cazurile de tumori infiltrative de tipul linitei plastice, limfoame digestive sau patologii infiltrativă netumorală.

Algoritmul de diagnostic prevede inițial efectuarea unei tomografii computerizate de torace și abdomen pentru a sesiza determinările secundare hepatice sau pulmonare, urmată de efectuarea tomografiei.

Deși efectuarea puncției fine aspirative nu este întotdeauna concludentă pentru diagnosticul anatomopatologic, ecoendoscopia poate ajuta la precizarea diagnosticului și poate sugera prin anumite caractere ecoendoscopice tipul de leziune submucoasă, permițând astfel ghidarea strategiei terapeutice.

Ecoendoscopia în cancerul esofagian

Stabilirea extensiei reale a bolii are o importanță deosebită în cancerul esofagian, deoarece majoritatea cazurilor sunt, în momentul diagnosticului, forme avansate, care nu mai beneficiază de intervenție chirurgicală. Esofagectomia reprezintă o operație grevată de mortalitate ridicată, chiar în centrele specializate, motiv pentru care se indică în situațiile în care se poate spera la un efect curativ cu intenție de radicalitate. Stadializarea cancerului esofagian este redată în tab. 1.

Tumorile esofagiene se vizualizează ecoendoscopic sub forma unor leziuni hipoecogene sau neomogene (hipo- și hiperecogene), imprecis delimitate, care invadează straturile profunde începând de la mucoasă. Evaluarea stadiului tumoral ia în considerare neinvadarea unui strat ecoendoscopic, situație în care este necesar să existe un strat subțire neinvadat până la stratul vizat; în caz contrar dacă tumora invadează în totalitate un strat nu se poate preciza cu certitudine dacă următorul strat nu este și el interesat.

Tabelul 1

Clasificarea TMN a cancerului esofagian

Clasificarea TNM: T	Clasificarea TNM: N	Clasificarea TNM: M
T1: invazia lamina propria sau a submucoasei	N0: adenopatii loco-regionale maligne absente	M0: metastaze absente
T2: invazia muscularis propria cu pierderea aproape completă a stratificării, cu păstrarea unei margini libere (fig. 2)	N1: adenopatii loco-regionale maligne prezente	M1a: metastaze ganglioni cervicali sau celiaci
T3: invazia adventivei și țesutului periesofagian (fig. 3)		M1b: metastaze la distanță prezente
T4 invazia structurilor adiacente (fig. 4)		

Evaluarea ecoendoscopică a extensiei locale în profunzime a tumorilor esofagiene are acuratețe superioară examinării computer tomografice și altor metode imagistice în majoritatea studiilor publicate [3], [4] (tab. 2). Rata acurateței variază între 59 și 90% și este dependentă de examinător și de dimensiunile tumorii (tumorile peste 5 cm fiind asociate cu

o acuratețe mai redusă) [5]. Ecoendoscopia este utilă atât în identificarea formelor precoce de boală [6] cât și în formele avansate non-rezecabile, fiind considerată factor de prognostic [7], [8]. Erorile cele mai frecvente de stadializare se referă la diferențierea între leziunile la nivelul mucoasei și cele extinse în submucoasă, uneori fiind notată o suprastadializare [9].

Tabelul 2

Acuratețe examinare T (EUS vs CT) [10]

Acuratețe T-examinare EUS		Acuratețe T-examinare CT	
Fekete 1995	80%	Massari 1997	50%
Hordjik 1993	76%	Hordjik 1993	49%
Nattermann 1993	80%	Nattermann 1993	55%
Toh 1993	82%	Botet 1991	60%
Kalantzis 1992	82%	Kalantzis 1992	50%

Determinările secundare ganglionare pot apare din momentul în care tumorile esofagiene depășesc membrana bazală și pot interesa grupele ganglionare cervicale, mediastinale sau abdominale. Rata metastazelor ganglionare este direct proporțională cu profunzimea invaziei parietale; ea este sub 3% pentru formele cu interesarea mucoasei sau 1/3 superioare a submucoasei, dar crește semnificativ atunci când sunt interesate 2/3 profunde ale submucoasei (sm2 și sm3), pentru ca în stadiul T4 frecvența adenopatiilor metastatice să ajungă chiar la 85%. Prevalența adenopatiilor metastatice din tumorile esofagiene poate atinge chiar 60% în unele populații (Societatea Japoneză de boli esofagiene) [11]. Frecvența metastazelor ganglionare este de 22% la nivel cervical, 34% în mediastinul superior, 23% în mediastinul mijlociu, 20% în cel inferior și 38% în etajul abdominal superior [12]. În raport cu localizarea tumorii, formele esofagiene superioare metastazează mai frecvent în ganglionii cervicali dar și toracici, cele esofagiene medii pot afecta toate grupele ganglionare până la abdomenul superior, iar tumorile esofagiene inferioare interesează abdomenul superior și grupele mediastinale (tab. 3).

Tabelul 3

Prevalența adenopatiilor în cancerul esofagian corelat cu stadiul T

	pT1	pT2	pT3	pT4
Ganglioni mediastinali	46	53	73	83
Ganglioni recurențiali	42	40	43	58
Ganglioni cervicali	21	20	28	50
Ganglioni abdominali	26	33	60	75

Există numeroase studii care au evaluat caracteristicile adenopatiilor benigne și maligne pentru diagnosticul diferențial. Adenopatiile maligne sunt mai frecvent rotunde, au în general peste 5 mm în diametrul scurt și peste 1 cm în diametrul maxim, au o margine distinctă și ecostructură neomogenă predominant hipoecogenă [12] (fig. 5). Din păcate, nici un criteriu izolat nu poate constitui cu certitudine un argument pentru adenopatiile maligne (tab. 4, 5).

Tabelul 4

Caractere orientative de diferențiere între adenopatii benigne-maligne

Caracteristici	Adenopatii benigne	Adenopatii maligne
Dimensiuni (ax lung, ax scurt)	> 10 mm (74%)	> 10 mm (94%)
Margine distinctă	24%	76%
Margine indistinctă	95%	5%
Ecostructură heterogenă	5%	95%
Ecostructură omogenă	95%	5%
Formă rotundă	16%	31%
Ovalară	53%	44%
Triunghiulară	26%	6%
Zonă hipocogenă centrală	21%	0%

Tabelul 5

Acuratețe diagnostică în adenopatiile maligne

Studiul	Anul publicării	Acuratețe
Nishimaki	1999	72
Salminen	1999	72
Catalano	1999	73

Sensibilitatea ecoendoscopiei în diagnosticul extensiei ganglionare este estimată între 45 și 99%, iar specificitatea 33 și 99%, cu o acuratețe între 71 și 96% [7]. Tumorile stenozante constituie una dintre dificultățile majore în stadializarea invaziei limfatice deoarece nu permit examinarea ecoendoscopică a tuturor grupelor ganglionare, dar trebuie menționat că unele grupe ganglionare nu pot fi vizualizate prin ecoendoscopie datorită distanței crescute față de peretele esofagian. Micrometastazele, care pot fi detectate doar prin examinare histologică, pot fi lipsite de modificări endosonografice, iar adenopatiile inflamatorii benigne, de dimensiuni mari, pot determina suprastadializare prin interpretarea lor ca fiind de natură malignă. Deoarece prevalența adenopatiilor metastatice crește odată cu profunzimea invaziei probabilitatea ca o adenopatie să fie malignă crește odată cu gradul T (tab. 6).

Tabelul 6

Caractere orientative de diferențiere între adenopatii benigne-maligne

Stadiul T	N1 (Catalano)-103 cazuri	N1 (Dittler)-400 cazuri
Tis	0	-
T1	14,3	4
T2	33,3	52
T3	73,3	82
T4	85,7	91

Necesitatea puncției fine aspirative (FNA-EUS) pentru confirmarea naturii benigne sau maligne a adenopatiilor s-a impus

datorită ratei ridicate de adenopatii benigne la anumite populații. Puncția fină aspirativă se efectuează sub ghidare directă cu ecoendoscopul cu vedere lineară, care permite vizualizarea în timp real a acului de puncție și examinarea Doppler pentru evitarea structurilor vasculare. Obținerea de probe citologice adecvate este posibilă în 88-98% din cazuri [16], [17]; procentul este cu atât mai mare cu cât numărul de pasaje este mai mare, iar acuratețea este superioară examinării fără puncție [18], [19], [20], [21]. Acuratețea diagnostic este superioară (tab. 7, 8, 9).

Numărul de ganglioni afectați poate avea un rol în aprecierea supraviețuirii [22]. Prezența unei singure adenopatii a fost asociată într-un studiu cu o supraviețuire medie de 66 luni, vizualizarea a 1-2 adenopatii cu o supraviețuire medie de 14,5 luni iar prezența a peste 3 adenopatii locale regionale a fost asociată cu o supraviețuire medie de 6,5 luni.

Tabelul 7

Acuratețe diagnostică a EUS-FNA

Studiu	Nr. pacienți	Sensibilitate	Specificitate	Acuratețe
Hunerbein 1998	25	89	83	-
Silvestri 1996	26	89	100	92
Wiersems 1998	48	88	100	90
Williams 1999	60	87	100	90
Giovannini 1999	31	97	100	97

Prezența metastazelor în ganglionii cervicali sau celiaci este considerată stadiul M1 pentru cancerul esofagian. Adenopatiile cervicale sunt accesibile biopsiei ganglionare directe chirurgicale, dar adenopatiile celiace trebuie puncționate prin ecoendoscopie pentru a fi siguri că sunt maligne.

Numeroși pacienți cu cancer esofagian sunt diagnosticați în stadiu avansat, asociat cu stenoze semnificative esofagiene, situații în care tumora nu poate fi depășită cu endoscopul; procentul de pacienți cu stricturi maligne semnificative variază între 20 și 40% [10]. Stadializarea tumorilor maligne stenozante este mai dificilă datorită imposibilității de depășire a stenozei cu ecoendoscopul. În aceste situații fie se stadializează tumora din regiunea suprajacentă stenozei (stadializare incompletă), alternativă care are în general o acuratețe redusă sau mediocră (sub 50%), fie se procedează la dilatare esofagiană în scopul accesului ecoendoscopului; manevra permite trecerea endoscopului și stadializarea corectă dar este grevată de riscul unor complicații (îndeosebi perforația esofagului cu risc de mediastinită). Majoritatea gastroenterologilor preferă la ora actuală utilizarea de miniprobe de frecvență mare (20 MHz), care pot fi trecute transendoscopic, ceea ce permite stadializarea corectă sub raportul invaziei în profunzime T (acuratețe de 89%) [2] și extensiei ganglionare regionale N (70-83%). În plus, utilizarea de miniprobe cu frecvență mare permite și o evaluare mai precisă a peretelui esofagian (fig. 6) ceea ce permite selectarea mai corectă a pacienților cu indicație de rezecție mucosală endoscopică. Rezoluția mai bună în aprecierea profunzimii invaziei parietale se asociază însă cu o penetranță de 6-8 cm și cu o reducere ușoară a acurateței determinării stadiului N [2].

Tabelul 8

Acuratețe comparativă EUS miniprobă-CT spiral-RMN (stadiu T)

Stadiul T	EUS-miniprobă 12MHz	CT spiral	RMN
T1	100	-	-
T2	71	75	40
T3	89	79	70
T4	82	64	55
Total	84	68	60

Tabelul 9

Acuratețe comparativă EUS miniprobă-CT spiral-RMN (stadiu N) [2]

Stadiul N	EUS-miniprobă 12MHz	CT spiral	RMN
N0	75	79	68
N1	68	77	62
Total	71	78	64

În literatura de specialitate se apreciază că la 14% din cazuri modificarea intenției terapeutice este datorată eco-endoscopiei. Astfel, în cazurile de cancer precoce T1m se apelează de regulă la rezecție mucosală endoscopică, deoarece

extensia ganglionară pentru tumorile T1 este sub 3% pentru T1m comparativ cu peste 20% pentru T1sm. Din acest motiv diferențierea formelor mucoase (T1m) de cele extinse la submucoasă (T1sm) este esențială pentru indicația de EMR (endomucosal resection), precum și pentru prognostic [24]. Numeroși autori preferă la ora actuală utilizarea de miniprobe pentru evaluarea corectă și diferențierea între stadiile T1m de T1sm [25]. Studiile histopatologice au sugerat faptul că formele cu invazia strictă a mucoasei (m1, m2, m3) și cele cu invazia primei 1/3 din submucoasă (sm1) nu se asociază cu metastaze ganglionare [26].

Tumorile aflate în stadiul T4 (fig. 11) sunt considerate inoperabile, ele beneficiind de tratament paliativ. Un studiu publicat în 1995, care a evaluat concomitent eficiența CT și EUS în precizarea extensiei în organele vecine a demonstrat atât eficiența crescută a EUS cât și absența unui beneficiu între lotul chirurgical și cel supus procedurilor paliative în privința supraviețuirii. Aceeași situație se constată și în cazurile la care explorările de stadializare au depistat prezența adenopatiilor cervicale (pentru tumorile esofagiene inferioare) sau celiace (fig. 12), care sunt considerate depășite chirurgical. Un studiu publicat în 2004 [27] a evidențiat faptul, că vizualizarea adenopatiilor celiace peste 2 cm diametru este un factor de prognostic defavorabil (supraviețuire medie 7 luni), iar pacienții cu adenopatii celiace sub 2 cm aveau supraviețuire similară indiferent dacă erau supuși intervenției chirurgicale sau tehnicilor paliative de tratament. În aceste cazuri se ridică

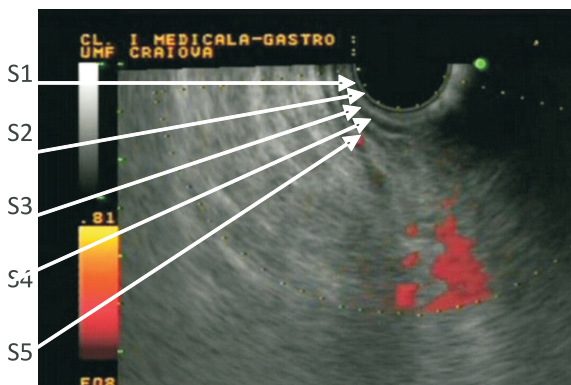


Fig. 1. Stratificarea normală a peretelui esofagian.

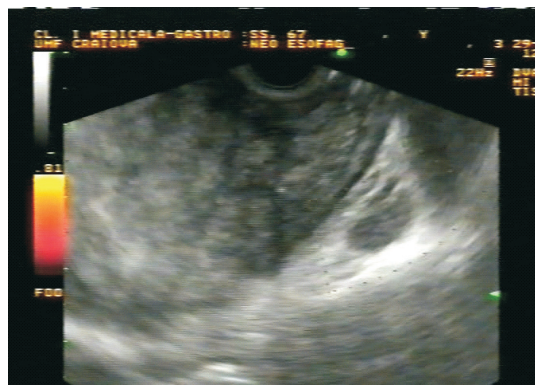


Fig. 2. Tumoră neomogenă cu invazia parțială a stratului 4 muscular (T2). Adenopatie periesofagiană.

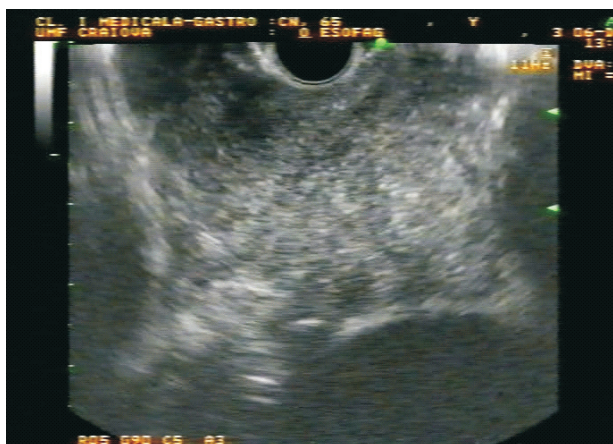


Fig. 3. Tumoră esofagiană cu extensie în țesuturile moi. Cavități cardiace neinvadate.

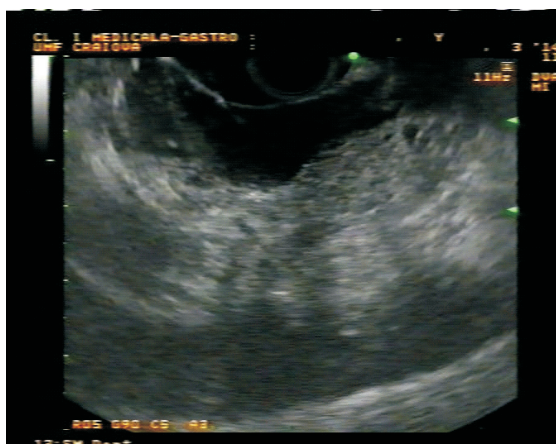


Fig. 4. Tumoră esofagiană cu invazia peretelui și lumenului aortei.

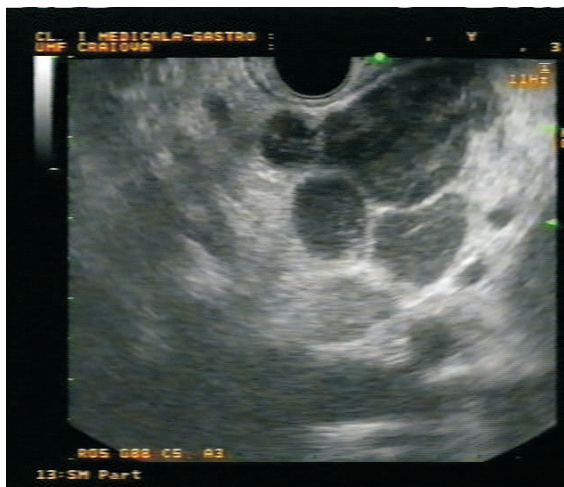


Fig. 5. Adenopatii periesofagiene multiple.

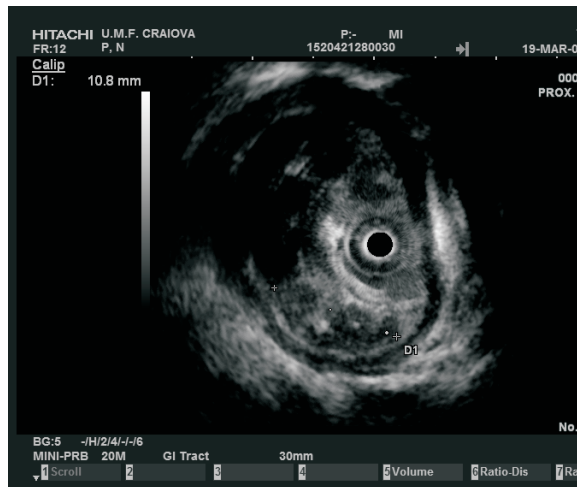


Fig. 6. Tumoră esofagiană stenozantă. Examinare cu miniprobe. Varice esofagiene prezente.

problema în ce măsură explorarea ecoendoscopică este suficient de precisă pentru a determina renunțarea la intervenția chirurgicală. Acest lucru poate fi important în special în cazul extensiei la nivelul lanțului celiac, unde trebuie diferențiate adenopatiile tumorale de cele netumorale. În acest sens, efectuarea FNA-EUS poate oferi certitudinea diagnostică necesară. De asemenea, vizualizarea metastazelor hepatice în lobul stâng contraindică intervenția chirurgicală, iar FNA-EUS poate ajuta la diagnosticul tisular în cazurile cu aspect imagistic incert.

Ecoendoscopia poate avea un rol în evaluarea răspunsului la terapia neoadjuvantă și în diagnosticul recidivelor postchirurgicale. 50-75% din cancerule esofagiene aflate în stadii intermediare de boală au leziuni locoregionale care pot beneficia de terapie neoadjuvantă. Modificările structurale post-terapie sunt însă nespecifice datorită fibrozei și inflamației locale, fapt ce poate crea dificultăți de diagnostic. Două studii independente au demonstrat, că evaluarea corectă endosonografică este afectată de îngroșarea hipocogenă a peretelui esofagian ca rezultat al intervenției chirurgicale sau inflamației asociate cu fibroza. În acest sens, evaluarea ariei de secțiune a leziunii esofagiene poate constitui un criteriu de apreciere a răspunsului [28], [29], [30], [31]. 50% din cancerule esofagiene operate prezintă recidive locale în primii 2 ani. Apariția adenopatiilor

locale sau îngroșarea peretelui sunt considerate predictive în 88-100% pentru recidivă [32].

Ecoendoscopia în masele submucoase

Examenul ecoendoscopic are un rol deosebit în masele submucoase esofagiene sau gastrice, datorită posibilităților de stabilire a apartenenței la un strat al peretelui gastric, datorită aprecierii structurii formațiunii și posibilităților de puncție fină aspirativă. Detalierea posibilităților de diagnostic și clasificarea este redată ulterior în partea dedicată tumorilor gastrice.

Ecoendoscopia în cancerul gastric

Cancerul gastric reprezintă a doua cauză de mortalitate prin cancer după neoplasmul bronhopulmonar la bărbați și a patra cauză la femei, deși ultimele decenii au marcat o reducere semnificativă a incidenței și mortalității. Examinarea ecoendoscopică constituie cea mai bună metodă actuală pentru stadializarea bolii și separarea unor grupuri terapeutice, cu toate că în general cancerule gastrice se operează chiar în stadii avansate, inclusiv din motive de citoreducție tumorală. Se pot utiliza sonde de 7,5 MHz, care vizualizează bine leziunile la o distanță de până la 5-6 cm, sonde de 12 MHz care au o penetranță de maxim 3 cm, precum și sonde de 20 MHz

Tabelul 10

Clasificarea TMN a cancerului gastric

Clasificarea TNM: T	Clasificarea TNM: N	Clasificarea TNM: M
T1: invazia lamina propria sau a submucoasei	N0: adenopatii loco-regionale maligne absente	M0: metastaze absente
T2: invazia muscularis propria cu pierderea aproape completă a stratificării, cu păstrarea unei margini libere (figura 7)	N1: adenopatii maligne perigastrice sub 3 cm de tumoră	M1: metastaze prezente
T3: invazia seroasei sau adventiceii cu păstrarea unui strat clar hiperecogen neinvadat (figura 8)	N1: adenopatii maligne perigastrice peste 3 cm de tumoră; adenopatii la nivel celiac, arteră hepatică comună, splenică sau gastrică stg	
T4 invazia structurilor adiacente (ficat, pancreas, splină, aortă, ax celiac, diafragm) (figura 9)		

cu penetranță redusă de doar 1,5 cm. În general tumorile mici sau medii sunt bine vizualizate cu frecvențe de 12 sau 20 MHz, în timp ce tumorile mari sau cu invazie profundă necesită examinare cu frecvențe mai reduse.

Structura peretelui gastric este similară cu cea a esofagului, grosimea maximă fiind de 3-4 mm. Spre deosebire de esofag care este tubular, ușor de examinat și predispus la stenoze, peretele gastric poate necesita introducerea de apă deaerată sau retroversia ecoendoscopului pentru a facilita vizualizarea anumitor zone, în schimb dificultățile de explorare completă produse de stenoze sunt mai rar constatate. Aspectul ecoendoscopic depinde de tipul macroscopic al tumorii; tipul vegetant sau ulcero-vegetant apare ca o masă tisulară de obicei hipoecogenă, imprecis delimitată, iar la examinarea marginilor leziunii se poate evidenția de cele mai multe ori originea leziunii la nivelul mucoasei (diagnostic diferențial cu masele tumorale submucoase). Evaluarea extensiei în profunzime se bazează pe integritatea sau întreruperea straturilor hiperecogene. Clasificarea TNM este redată în tab. 10.

Acuratețea globală în aprecierea stadiului T al cancerului gastric este estimată între 67-92%, fiind de 86% în stadiul T1, 64% în stadiul T2, 91% în stadiul T3 și 80% în stadiul T4. Invazia structurilor învecinate este depistată cu acuratețe între 64-100%, extensia cea mai dificil de diagnosticat fiind cea în colon, iar cea mai precis de diagnosticat în ficat și pancreas. Există unele erori de suprastadializare de 21% în stadiul T2 și de substadializare de 19% în stadiul T4. Diferențierea eronată T1-2 se datorează faptului că o tumoră cu invazia completă a submucoasei cu respectarea musculariei (stadiul T1) determină dispariția completă a stratului 3 hiperecogen similar stadiului T2, același aspect putând determina confuzia T3-T4. Diferențierea exactă între T1m și T1sm, care este importantă pentru rezecția mucosală endoscopică, este posibilă doar prin utilizarea de miniprobe, care permit vizualizarea muscularis mucosae. În plus, stomacul are porțiuni semnificative unde seroasa lipsește, ceea ce poate determina o suprastadializare T2-T3, iar formele ulcerate determină aspect EUS de extensie T superioară celei reale.

Cancerul gastric precoce pune unele probleme sub raportul diagnosticului și stadializării ecoendoscopice, deoarece extensia ggl pentru tumorile T1 este sub 3% pentru T1m comparativ cu peste 15% pentru T1sm. Din acest motiv, diferențierea formelor mucoase (T1m) de cele extinse la submucoasă (T1sm) este esențială pentru indicația de EMR (endomucosal resection). Există discuții în literatură privind utilizarea sondelor clasice sau a miniprobelor, majoritatea studiilor indicând un risc de suprastadializare pentru sondele ecoendoscopice clasice (tab. 11).

Evaluarea extensiei ganglionare (N) necesită examinarea cu atenție a tuturor grupelor ganglionare adiacente stomacului. Există trei teritorii ganglionare în funcție de modalitatea de drenaj: teritoriul lanțului ganglionar coronar gastric, teritoriul ganglionar splenic și teritoriul ganglionar hepatic. Ganglionii metastatici sunt leziuni hipoecogene, adesea cu ecogenitate similară tumorii primare, omogene sau fin heterogene, rotunde, bine delimitate, adesea cu dimensiuni peste 1 cm (fig. 10), în timp ce ganglionii nemetastatici sunt mai frecvent de

Tabelul 11

Diferențierea T1m-T1sm

Tip de sonde-studiu	T1m	T1sm	Suprastadializare
Sonde clasice			
Kimura	80%	67%	9%
Aibe	70%	62%	11%
Yasuda	72%	62%	16%
Saito	80%	82%	15%
Kita	90%	70%	-
Shimuzi	80%	66%	11%
Miniprobe			
Takemoto	63%	50%	0
Yanai	65%	75%	0
Yanai	69%	87%	19%
Tip de sonde-studiu	T1m	T1sm	Suprastadializare
Sonde clasice			
Kimura	80%	67%	9%
Aibe	70%	62%	11%
Yasuda	72%	62%	16%
Saito	80%	82%	15%
Kita	90%	70%	-
Shimuzi	80%	66%	11%
Miniprobe			
Takemoto	63%	50%	0
Yanai	65%	75%	0
Yanai	69%	87%	19%

talie mică (sub 5 mm), triunghiulari sau rotunzi, omogeni sau cu imagine hiperecogenă centrală. Acuratețea diagnostică (N) este estimată în literatură între 50-90%, deși examenul ecoendoscopic are în aproximativ 75% din cazuri dificultăți în diferențierea adenopatiilor benigne de cele maligne.

Utilizarea puncției fine aspirative din ganglion este asociată cu o acuratețe de aproximativ 90%. Ecoendoscopia este superioară CT în aprecierea extensiei parietale T și ganglionare N, deși în multe cazuri se constată o substadializare N2 → N1.

Cancerul de cardia prezintă două particularități semnificative sub raportul extensiei: extensia superioară în esofag impune uneori efectuarea și a unei esofagectomii prin toracotomie, fapt ce impune verificarea ecoendoscopică a extensiei esofagiene, iar până la 205 din cazuri prezintă metastaze ganglionare mediastinale posterioare. Ecoendoscopia este cea mai precisă metodă în evaluarea extensiei esofagiene (acuratețe 79-92%) și adenopatiilor mediastinale (70%). Pe de altă parte, seroasa este foarte fină la nivelul cardiei, ceea ce poate determina o suprastadializare T2 → T3. Predicția de

rezecabilitate a cancerului gastric (rezeție R0) se bazează pe excluderea metastazelor la distanță, a invaziei în structurile învecinate, care nu poate fi îndepărtată chirurgical, precum și a adenopatiilor la distanță. Ultimele două desiderate pot fi realizate de examinarea ecoendoscopică.

Ecoendoscopia poate fi utilă în detectarea recidivelor anastomotice. Deși examenul endoscopic clasic cu prelevarea de biopsii poate și ea detecta recidivele, ecoendoscopia are o acuratețe superioară și poate ghida biopsiile sau puncția aspirativă. Sensibilitatea este estimată la 96%, specificitatea la 85%, cu o valoare predictivă pozitivă de 90% și valoare predictivă negativă de 94%.

Linita plastică ridică importante probleme de diagnostic, deoarece aspectul endoscopic este mai puțin sugestiv comparativ cu celelalte forme. Endoscopia clasică descrie infiltrarea difuză a peretelui cu dispariția peristalticii și dezorganizarea pliurilor. Biopsiile endoscopice sunt adesea negative, iar tehnicile agresive de tipul biopsiei prin foraj sunt asociate cu risc crescut de perforație. Aspectul ecoendoscopic se caracterizează prin îngroșarea peretelui gastric peste 4 mm cu două pattern-uri: pierderea completă a celor 5 straturi cu îngroșare omogenă a peretelui (fig. 11) cu aspect hipocogen (de obicei cu biopsii pozitive) sau stratificare păstrată cu 5 straturi, dar stratul 4 (musculara) este mult îngroșată cu aspect hipocogen. Puncția fină aspirativă poate ajuta la diagnostic în formele cu biopsii negative.

Ecoendoscopia poate ajuta la modificarea deciziei terapeutice în cancerul gastric, deși impactul este mai redus comparativ cu cancerul esofagian. Intervenția chirurgicală este adesea indicată chiar în stadii avansate. Per ansamblu, modificarea terapiei poate fi atribuită ecoendoscopiei în aproximativ 13% din cazuri. Astfel, cancerul precoce T1m beneficiază de rezeție mucosală endoscopică (EMR), iar cancerul precoce, care nu respectă criteriile de mucosectomie poate beneficia de gastrectomie modificată. Tumorile T4 care sunt inoperabile beneficiază de tratament paliativ, cu toate că invazia anumitor structuri de vecinătate este dificil de afirmat ecoendoscopic. Invazia esofagiană peste 2 cm impune rezeție esofagiană aso-

ciată, adesea cu toracotomie. Stadializarea N este importantă pentru alegerea tipului de evidare ganglionară, iar prezența adenopatiilor celiace impune tratament paliativ.

Tumorile gastrice submucoase.

Reprezintă 0,5% din examenele endoscopice de rutină [33] și, spre deosebire de tumorile epiteliale, pun numeroase probleme de apartenență (perete gastric sau compresiune extrinsecă), de caracter benign sau malign (deoarece există multe probleme de diagnostic diferențial histologic) [42], precum și de conduită terapeutică.

Clasificarea actuală [35] împarte leziunile submucosale în:

A. Leziuni de origine mucoasă:

- Lipom;
- Tumoră carcinoidă;
- Pancreas ectopic;
- Tumoră cu celule granulare;
- Varice;
- Chist de duplicație.

B. Tumori cu origine din musculara proprie:

- Tumori gastrointestinale stromale.

C. Compresiune extrinsecă:

- Organe adiacente normale;
- Adenopatii;
- Neoplazii;
- Pseudochist.

Clasificarea anatomopatologică actuală [42] se bazează pe aspectul histologic și caracterele imunohistochimice (evidențierea markerilor CD 117 sau c-KIT, SMA, desmină, S-100), corelat cu originea musculară (leiomiom sau leiomiomiosarcom), nervoasă (celule Schwann = schwannom sau GANT = gastrointestinal autonomic nervous system), celule interstițiale Cajal (tumori gastrointestinale stromale) - fig. 12. Deoarece diferențierea între leziunile benigne și maligne este mult mai dificilă doar pe baza criteriilor anatomopatologice, există o serie de factori complecși asociați cu malignitatea: dimensiunile tumorale de peste 3 cm, marginile neregulate, prezența de focare hiperecogene de peste 3 mm, de spații chistice de

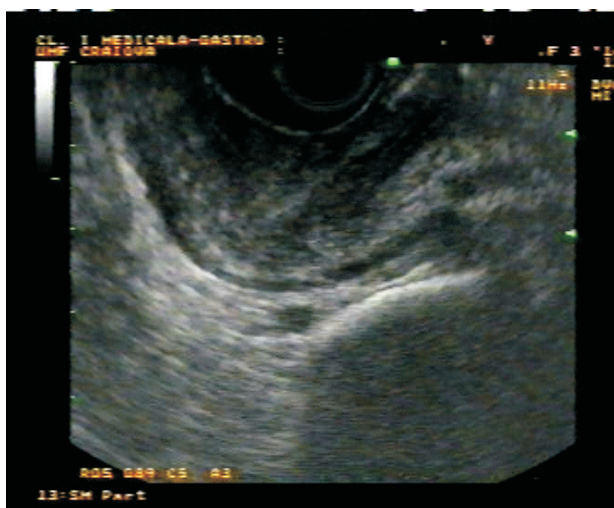


Fig. 7. Tumoră hipocogenă cu invazia parțială a stratului 4 muscular. Seroasa este intactă.

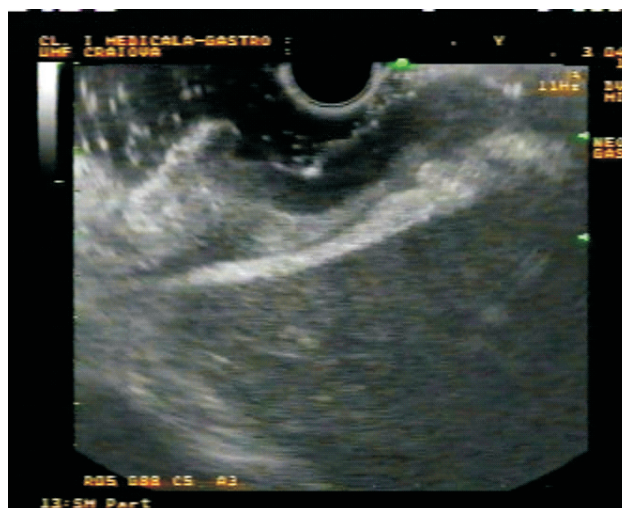


Fig. 8. Tumoră ulcerovegetantă cu invazia seroasei secțiunea vizualizează și LS hepatic. Capsula hepatică este intactă.

16). Diferențierea preoperatorie este dificilă, iar puncția fină aspirativă este adesea neconcludentă datorită dificultăților de extragere de țesut patologic.

Conduita terapeutică este diferită în raport cu particularitățile tumorii. Rezecția mucosală endoscopică este indicată în tumorile sub 2 cm, cu condiția demonstrării ecoendoscopice a integrității tunicii musculare. Intervenția chirurgicală este impusă de posibilitatea malignității (dificil de apreciat), de dimensiunile mari, fenomenele compresive sau hemoragiile produse prin ulcerarea tumorii.

Limfoamele gastrice

Reprezintă o treime din debuturile extralimfatice ale limfoamelor maligne non Hodgkin, fiind de două ori mai frecvente la bărbați. Etiologia este necunoscută, fiind incriminate la o parte dintre cazuri infecția cu virusul HIV, stări de imunodeficiență congenitală, tratamentele imunosupresoare sau infecția cu *Helicobacter pylori*.

Diagnosticul se bazează pe gastroscopie (fig. 17) cu biopsie și examen anatomopatologic, adesea completat cu imuno-histochemie. Ecoendoscopia este necesară pentru aprecierea stadiului de invazie T, evidențiind îngroșare difuză cu aspect hipoecogen, uneori neomogen, a peretelui gastric, uneori cu ulcerare sau cu invazia întregului perete, aspectul fiind similar linitei plastice (fig. 18). Diagnosticul diferențial se face cu ulcerul gastric, adenocarcinomul gastric și hiperplaziile limfoide localizate. Ecoendoscopia poate fi utilă și pentru evaluare postterapeutică.

Diagnosticul diferențial ulcer gastric-cancer gastric

De la introducerea ecoendoscopiei au fost unele studii, care au evaluat posibilul rol în diferențierea ulcerului gastric benign de cel malign. Deși există unele aspecte ecoendoscopice, care pledează pentru un ulcer malign, cum sunt infiltrarea peretelui în profunzime sau îngroșarea pliurilor gastrice învecinate, procesul de vindecare a ulcerului gastric

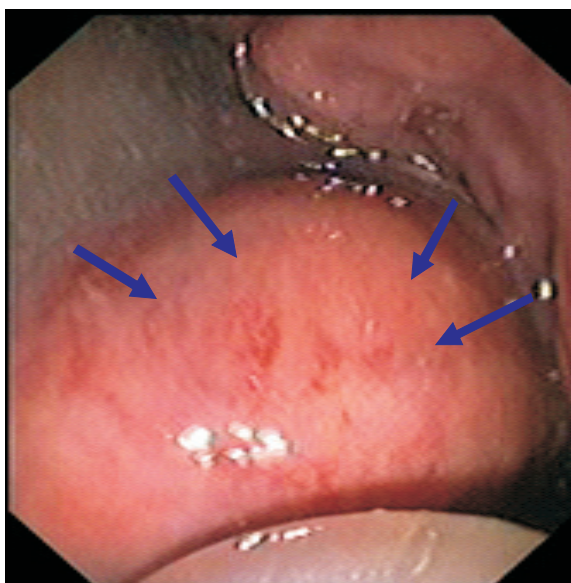


Fig. 13. Formațiune submucoasă-aspect endoscopic. Mucoasa normală.

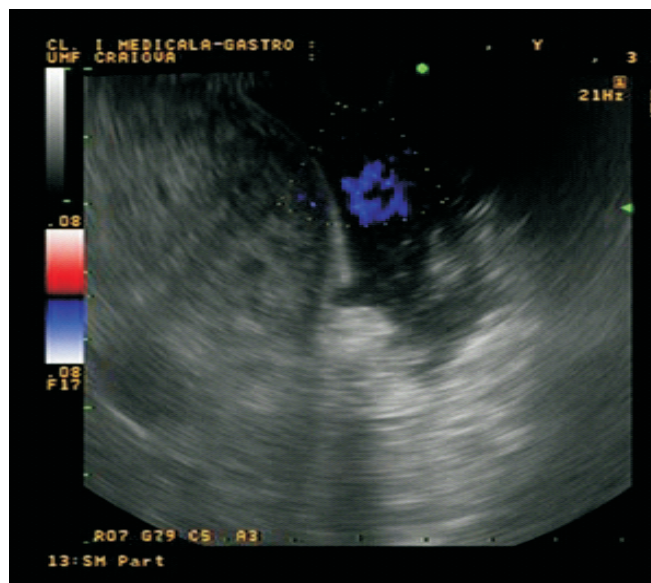


Fig. 14. Același caz-aspect ecoendoscopic. Leziunea pare a aparține de stratul 4 muscular.

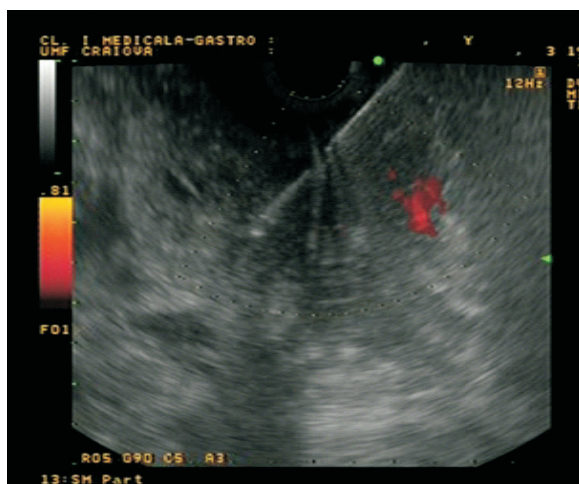


Fig. 15. Același caz-puncție fină aspirativă.



Fig. 16. Formațiune submucoasă - eco-EDS.

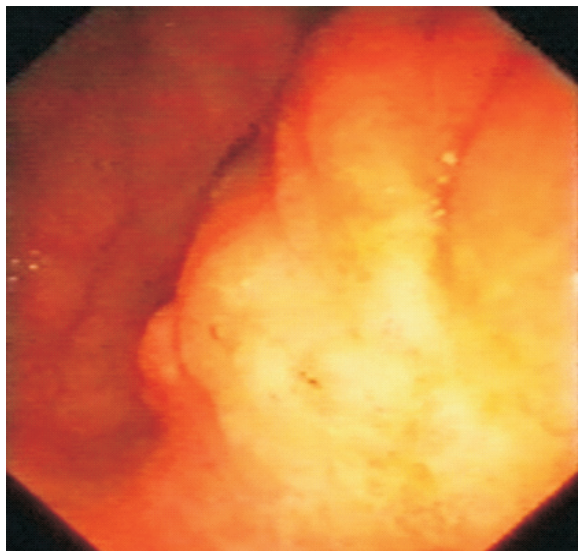


Fig. 17. Limfom gastric-aspect endoscopic.
Diagnostic confirmat prin biopsie cu examen imunohistochimic.



Fig. 18. Limfom gastric-aspect ecoendoscopic.
Îngroșare difuză a peretelui gastric cu aspect hipocogen neomogen.

benign poate genera aspecte ecoendoscopice similare, fapt ce limitează rolul ecoendoscopiei în această situație.

Bibliografie

- Gore MR. Upper gastrointestinal tract tumours: diagnosis and staging strategies. *Cancer Imaging*. 2005;5:95-98.
- Ling-Fei Wu, Bing-Zhou Wang, Jia-Lin Feng, et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer: Comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol*. 2003;9(2):219-224.
- Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, et al. Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(6):648-54.
- Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*. 2001;49:534-539.
- Heeren PA, van Westreenen HL, Geersing GJ, et al. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy*. 2004;36(11):966-71.
- Yasuda K, Kamaguchi M, Morikawa J, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005;15(1):93-9.
- Chak A, Canto M, Gerdes H, et al. Prognosis of esophageal cancers preoperatively staged to be locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound (EUS): a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:501-06.
- Mariette C, Balon JM, Maunoury V, et al. Value of endoscopic ultrasonography as a predictor of long-term survival in oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 2003;90(11):1367-72.
- Zuccaro G Jr, Rice TW, Vargo JJ, et al. Endoscopic ultrasound errors in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):601-6.
- Van Dam. Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer. *Chest*. 1997;112:184S-190S.
- Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice TW, et al. Depth of tumor invasion of esophageal carcinoma (ECA) is predictive of lymph node metastasis: role of endoscopic ultrasonography (EUS). *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1245A.
- Kajiyama Y, Tsurumaru M. Esophagectomy with lymph node dissection through right thoracotomy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 2002;103:343-7.
- Yoko Murata, Masaho Ohta, Kazuhiko Hayashi, et al. Preoperative Evaluation of Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;9(2):88-92.

- Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice TW, et al. Postoperative screening for anastomotic recurrence of esophageal carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:540-44.
- Dittler HJ, Rösch T, Lorenz R, et al. Failure of endoscopic ultrasonography to differentiate malignant from benign lymph nodes in esophagogastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:240A.
- Jari V. Räsänen, Eero I. T. Sihvo, M. Juhani Knuuti, et al. Prospective Analysis of Accuracy of Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and Endoscopic Ultrasonography in Staging of Adenocarcinoma of the Esophagus and the Esophagogastric Junction. *Annals of Surgical Oncology*. 10(8):954-960.
- Giovannini M, Monges G, Seitz JF, et al. Distant lymph node metastasis in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Endoscopy*. 1999;31:536-40.
- Hunerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, et al. Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:554-9.
- Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(7):751-7.
- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1626-35.
- Wiersema MJ, Harada N, Daiehagh P, et al. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with transesophageal endosonography guided fine needle aspiration biopsy. *Acta Endoscopica*. 1998;28:7-19.
- Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut*. 1999;44:720-6.
- Chen J, Xu R, Hunt GC, et al. Influence of the Number of Malignant Regional Lymph Nodes Detected by Endoscopic Ultrasonography on Survival Stratification in Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;19.
- Cariati Andrea, Casano Alessandro, Campagna Antonello, et al. Prognostic factors influencing morbidity and mortality in esophageal carcinoma. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*. 2002;57(5):201-204.

Sergiu Cazacu

Clinica Gastroenterologie, Universitatea de Medicina si Farmacie Craiova, România

Recepționat 16.04.2010

Rolul tehnicilor elastografice în evaluarea noninvazivă a bolilor hepatice cronice difuze

Th. Vasilakos, D. I. Gheonea, T. Ciurea, A. Săftoiu

Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

The Role of Elastographic Techniques in the Noninvasive Evaluation of Diffuse Chronic Liver Diseases

Liver biopsy is considered the procedure of choice at many centers for evaluation of hepatic fibrosis, despite the complications and discomfort suffered by patients. Modern non-invasive imaging methods for assessing liver fibrosis include ultrasound elastography and magnetic resonance imaging (MRI). Since the introduction of magnetic resonance in medical practice, it has become a method of choice for the diagnosis and characterization of liver pathology (tumoral or diffuse type). Unidirectional elastography is the first imaging method for quantifying liver fibrosis introduced in clinical practice and the latest noninvasive method for assessing liver fibrosis. Being a new and promising method for assessing liver fibrosis, it is necessary to prove through extensive studies its real role in noninvasive assessment of hepatic fibrosis; and possibly in association with serological markers, it can completely replace liver biopsy.

Key words: elastography, diffuse chronic liver disease.

Роль эластографических методов для неинвазивной оценки распространенных хронических заболеваний печени

Во многих центрах биопсия печени считается процедурой выбора для оценки фиброза печени, несмотря на сложности и неудобства для пациентов. Ультразвуковая эластография и магнитно-резонансная томография являются современными неинвазивными методами визуализации при оценке фиброза печени. С момента внедрения магнитно-резонансная томография стала методом выбора в диагностике и характеристике диффузных и опухолевых патологий печени. Однонаправленная эластография является первым методом количественной визуализации и оценки фиброза печени в клинической практике. На основе широких исследований остается доказать, что она может играть первостепенную роль в неинвазивной оценке фиброза печени и, возможно, этот метод может полностью заменить биопсию печени.

Ключевые слова: эластичности изображения методы, печени болезни.

Introducere

Biopsia hepatică este considerată încă procedura de elecție pentru diagnosticul corect al fibrozei hepatice, întrucât oferă posibilitatea prelevării de țesut hepatic, pe baza căruia se poate stabili cu exactitate gradul activității necroinflamatorii și stadiul fibrozei. Fragmentul extras de țesut hepatic, este analizat de un anatomopatolog cu experiență, care stabilește stadiul fibrozei (de la 1 la 4):

- Stadiul 1 – fibroză în spațiul port;
- Stadiul 2 - fibroză portală și câteva septuri;
- Stadiul 3 – fibroză septală fără ciroză;
- Stadiul 4 – ciroză.

Fragmentul de biopsie extras reprezintă totuși doar a 50.000-a parte din volumul hepatic [1]. Având în vedere heterogenitatea structurii hepatice, dar și mărimea variabilă a fragmentului extras, se explică de ce studiile efectuate pe loturi mari de pacienți dau o rată de eroare de până la 25-35% pentru evaluarea stadiului fibrozei prin biopsie hepatică [2, 7]. De asemenea, există un risc de complicații majore după puncția hepatică de aproximativ 1-3 % [5, 6] și nici riscul de deces după puncție nu este neglijabil: 1-3/10.000 de cazuri biopsiate [6, 7]. Acestea sunt argumentele, pentru care, în ultimii ani, s-a încercat cercetarea și implementarea unor metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice, atât de laborator cât și imagistice.

Metodele imagistice de evaluare neinvazivă a fibrozei hepatice sunt elastografia prin ultrasunet și cea prin rezonanță magnetică (RM).

Elastografia RM

Rezonanța magnetică este o tehnică imagistică, care folosește protonii de hidrogen din organism pentru a obține imagini. De la introducerea în practica medicală, această tehnică imagistică a devenit o metodă de elecție în diagnosticul și caracterizarea patologiei hepatice de tip tumoral sau difuz.

Cele mai frecvent utilizate tehnici de evaluare a modificărilor parenchimotoase difuze în hepatita cronică și ciroză sunt bazate pe analize cantitative și calitative ale modelului de contrastare, folosind diferite categorii de agenți RM de contrast (agenți specifici extracelulari sau reticulo-endoteliali). Caracteristicile contrastării parenchimotoase în faze vasculare diferite pe imagini RM dinamice, obținute după administrarea unui agent extracelular de contrast (gadolinium) au evidențiat la pacienții cu hepatită cronică, că prezența unei accentuări precoce de aspect peticit (neregulat) indică distrucție hepatocelulară și necroză, în timp ce accentuarea liniară tardivă concordă cu prezența fibrozei.

Particulele superparamagnetice de oxid de fier (Superparamagnetic iron oxide particles - SPIO) constituie un agent de contrast RM reticulo-endotelial, cu un mecanism de acțiune total diferit. SPIO este preluat de celulele Kupffer hepatice și acționează prin diminuarea timpului T2 de relaxare. Consecutiv, intensitatea semnalului din ficat scade, excepție făcând zona, în care nu se găsesc celule Kupffer. Țesutul fibros apare ca o structură de intensitate înaltă a semnalului în secvențele T2, măsurate comparativ cu parenchimul înconjurător accentuat,

ca rezultat al absenței celulelor Kupffer. Într-un studiu recent, prin efectuarea analizei cantitative a fost demonstrată relația dintre stadiile avansate ale fibrozei și modificările intensității semnalului după administrarea SPIO. Totuși, nu s-a stabilit încă nici o relație cantitativă între variațiile intensității semnalului în parenchimul hepatic după administrarea SPIO și gradul de fibroză în hepatita cronică și ciroză. Pe baza acestor observații, imagistica prin RM (SPIO) poate stabili corelații cantitative semnificative între intensitatea relativă a semnalului parenchimului hepatic după administrarea SPIO și gradul fibrozei depistate la analiza histopatologică.

Elastografia RM folosește unde mecanice de frecvență joasă (65 Hz), transmise în ficat printr-un transductor plasat în spatele pacientului [8, 9]. Se obține o „hartă” a elasticității și respectiv a vâscozității hepatice.

Studiile privind rolul elastografiei RM în aprecierea fibrozei hepatice sunt încă la început. Echipa condusă de Huwart [8], a publicat un studiu preliminar, care a inclus 25 de pacienți, încercând să deceleze rolul elastografiei RM, comparativ cu biopsia hepatică pentru aprecierea fibrozei hepatice. Concluzia acestei cercetări a fost, că elastografia RM poate discerne între grupurile de fibroză ușoară (F0 și F1), intermediară (F2, F3) și ciroză (F4), indicii statistici fiind semnificativi ($p < 0,05$). De asemenea autorii concluzionează, că elastografia RMN este o metodă fezabilă pentru evaluarea relativ corectă a fibrozei hepatice.

Elastografia unidirecțională

Este prima metodă imagistică de cuantificare a fibrozei hepatice introdusă în practica clinică. Această tehnică permite determinarea durității hepatice („hepatic stiffness”) prin elastometrie impulsională. Se realizează cu ajutorul unui dispozitiv numit FibroScan, care conține o sondă cu un transductor de 3,5 MHz (frecvența uzuală pentru examinarea abdomenului). Pacientul este așezat în decubit dorsal, iar sonda se plasează pe tegument într-un spațiu intercostal, evaluând lobul hepatic drept (se pot alege succesiv mai multe spații intercostale de evaluare a fibrozei). Undele reflectate din țesutul hepatic sunt preluate de transductor, iar viteza undelor este direct legată de duritatea țesutului hepatic. Metoda de evaluare este total indolentă și durează câteva minute. Fibroscan-ul evaluează elasticitatea unui volum de țesut hepatic echivalent unui cilindru cu diametrul de 1 cm și lungimea de 4 cm, măsurătoarea făcându-se pe o distanță cuprinsă între 2,5 și 6,5 cm de la tegument. Acest volum, (reprezentând 1/500 din volumul hepatic), este de cel puțin 100 de ori mai mare decât cel obținut prin biopsie hepatică (1/50.000 din volumul hepatic), așadar este mult mai reprezentativ pentru întreaga structură hepatică [10, 11]. Rezultatele metodei Fibroscan sunt încă în curs de evaluare, dar în ultimii 3 ani au apărut numeroase articole, care demonstrează valoarea bună a acestui test neinvaziv comparativ cu biopsia hepatică.

Metoda s-a dovedit a fi reproductibilă (deviație standard 3%), independentă de operator și cu o bună corelație cu stadiul fibrozei. Rigiditatea hepatică este apreciată cu Fibroscan în kPascali. Prin utilizarea FibroScan-ului, valoarea determinată a elasticității hepatice a fost cuprinsă între 7,1-8,8 kPa pentru $F \geq 2$, de 9,5-9,6 kPa pentru $F \geq 3$ și de 12,5-14,6 kPa pentru

$F = 4$ [10, 11, 12]. Valoarea predictivă a FibroScan-ului, conform AUROCs, a fost 0,83 pentru $F \geq 2$, 0,90 pentru $F \geq 3$, iar pentru fibroza $F = 4$ de 0,95. Aceiași autori au demonstrat, că rezultatele sunt superioare dacă se combină FibroScan-ul cu FibroTest-ul, ajungând la 0,88, 0,95 și respectiv 0,95 pentru fibroza de grad ≥ 2 , ≥ 3 , respectiv 4. În unele studii, FibroScan-ul are o valoare predictivă pozitivă pentru depistarea cirozei hepatice de 97% [12].

Elastografia tranzitorie arată rezultate promițătoare nu numai în hepatitele cronice virale, ci și în steatohepatita non-alcoolică, hemocromatoză, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, dovedind utilitatea metodei în evaluarea fibrozei pentru afecțiunile hepatice indiferent de etiologie. Avantajul noninvazivității, repetarea evaluării de câte ori este necesar, monitorizarea evoluției bolilor hepatice reprezintă doar câteva avantaje. Unul dintre impedimentele metodei ar putea fi reprezentat de prețul de cost al aparatului (Echosens aproximativ 60.000 de euro). De asemenea, în 5-8% din cazuri fibroza hepatică nu poate fi evaluată cu ajutorul Fibroscan-ului datorită obezității, a ascitei, a spațiilor intercostale înguste sau de prezența vaselor mari în structura achiziționată (rezultate fals negative).

Elastografia ecografică în timp real

Este cea mai recentă metodă neinvazivă de evaluare a fibrozei hepatice. Principiul metodei se bazează pe faptul, că modificările în structura sau compoziția unui țesut se asociază cu modificările elasticității acestora. Faptul că formațiunile maligne sunt dure la palpate este deja cunoscut. Depunerea de collagen în țesuturi duce la creșterea rigidității acestora (scăderea elasticității), pe când depunerea de țesut adipos crește elasticitatea țesuturilor. Palparea ficatului este o parte a examenului clinic deosebit de importantă pentru clinician. Astfel, este cunoscut faptul, că ficatul normal are consistență elastică la palpate, net diferită de consistența crescută sau dură din hepatita cronică respectiv ciroza hepatică. Aprecierea clinicianului rămâne totuși o metodă subiectivă, dependentă de experiența examinatorului. De aceea, este necesară o metodă mult mai obiectivă de apreciere a elasticității hepatice [1, 2, 3].

Ecografia clasică nu poate distinge fermitatea țesuturilor, modificarea elasticității acestora, nefiind însoțită și de schimbarea ecogenității. Astfel, de cele mai multe ori, formațiunile chistice (structuri elastice), apar în ecografia clasică drept formațiuni transonice. Există însă și formațiuni chistice, care, deși elastice, au aspect ecogen, neomogen. Un alt exemplu este ficatul cirotic, care, deși dur la palpate, nu diferă în mod clar ca și ecogenitate, de ficatul din hepatita cronică. De aici interesul cercetătorilor din ultimii 20 de ani de a dezvolta o metodă imagistică de apreciere a elasticității țesuturilor, utilă atât în evaluarea per ansamblu a structurii organelor, dar mai ales în diferențierea elasticității proceselor localizate, a tumorilor.

Principiul de obținere a informației elastografice constă în aplicarea unei presiuni longitudinale asupra unui țesut și măsurarea deplasării nucleilor de reflexie din acest țesut, ca urmare a presiunii aplicate. Elastografia ultrasonografică în timp real (Hitachi Medical Systems Europe Holding AG, Zug, Switzerland) are două momente distincte: aplicarea presiunii și

analiza informației în vederea generării unei imagini specifice. Analiza informației se bazează pe premiza, că o porțiune de țesut rigidă este mai puțin deformabilă decât o porțiune de țesut elastică. După aplicarea presiunii, distribuția deformării induse la nivelul țesuturilor este estimată prin urmărirea mișcării acestora. Practic, se recoltează undele de radiofrecvență – echivalentul ecogramei din modul A - înainte și după aplicarea stimulului de deformare și se evaluează deplasarea longitudinală a țesuturilor prin urmărirea mișcării nucleilor de reflexie, folosind tehnici de autocorelare. Imaginea de deformare rezultată se numește elastogramă. Calcularea distribuției elasticității tisulare se realizează în timp real, iar rezultatul examinării este afișat pe ecran sub forma unei imagini codificate color, alături de imaginea bidimensională a structurii examinate [10].

Pentru examinarea elastografică sunt utilizate transductoare obișnuite, conectate la un aparat care are posibilitatea software de prelucrare specifică a informației ultrasonore în scopul obținerii imaginii elastografice. Transductorul utilizat este fixat într-un stabilizator, care are rolul de a permite efectuarea compresiunii uniforme pe o suprafața mare, cu scopul de a reduce efectele de translație și rotație, apărute în timpul mânăuirii transductorului pe suprafața tegumentului. Presiunea aplicată cu transductorul trebuie să fie mică, pentru a păstra proporționalitatea între presiune și deformare. La presiuni mari, apar manifestări nonlineare ale elasticității tisulare, așa încât aplicarea unei presiuni peste o anumită limită, poate oferi informații false [11].

Elastografia ecografică în timp real respectă următorii pași:

- examinare în modul B;
- decelarea în modul B a formațiunii tumorale de examinat sau a zonei tisulare de interes (in cazul evaluării fibrozei);
- realizarea elastogramei în timp real, pe ecranul ecografului apărând simultan atât imaginea în modul B cât și elastograma.

Elastografia ecografică își găsește aplicabilitate și în depistarea unor leziuni invizibile pe imaginea bidimensională (leziuni izocogene cu țesutul înconjurător dar cu elasticitate

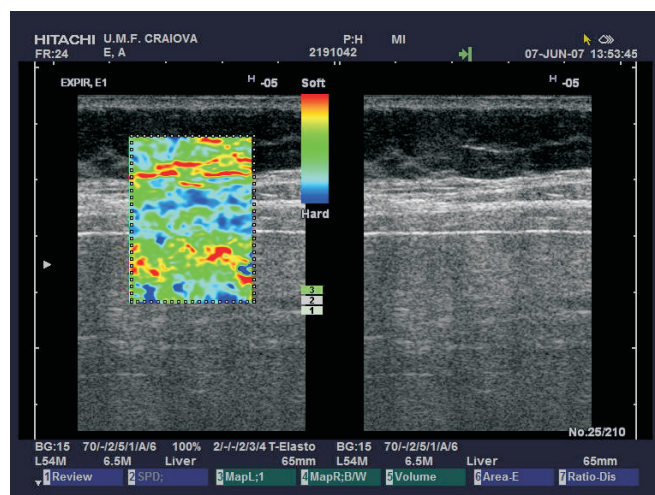


Fig. 1. Elastografie ecografică în timp real la un pacient de 45 de ani cu steatoză hepatică (roșu-galben-verde).

diferită). Pentru identificarea mai ușoară a acestor formațiuni izocogene în modul B, elastograma se poate suprapune pe imaginea bidimensională.

Reprezentarea deformării tisulare s-a făcut inițial în nuanțe de gri. Cu cât leziunile sunt mai dure cu atât se apropie de negru, iar leziunile moi sunt reprezentate în gri deschis. În prezent, elastograma este reprezentată în culori. Fiecare pixel din ROI are corespondent una din cele 256 de culori specifice. De data aceasta, leziunile cele mai moi sunt reprezentate în nuanțe de roșu, cele dure - în albastru, iar cele intermediare - în tonuri de verde. Zona de interes (suprafața pe care se va realiza elastograma) este selectată de examinator. Aceasta poate avea dimensiuni variabile, în funcție de leziunea examinată, dar este necesar să acopere și să depășească leziunea explorată cu cel puțin 5 mm în toate direcțiile [7].

De la introducerea sa în practică, elastografia ecografică în timp real și-a dovedit valoarea în caracterizarea și detecția leziunilor focale de sân, glandă tiroidă și prostată [5]. De asemenea, metoda s-a dovedit a fi utilă în diferențierea formațiunilor benigne de cele maligne și încearcă să înlocuiască metodele invazive de diagnostic al tumorilor.

În ultimii ani se încearcă aplicarea metodei pentru caracterizarea patologiei hepatice difuze, mai precis, evaluarea rolului elastografiei ultrasonografice în timp real în aprecierea stadiului fibrozei hepatice. Primul studiu de fezabilitate a metodei a evaluat rolul elastografiei ecografice în timp real, în aprecierea fibrozei din hepatitele cronice, comparativ cu biopsia hepatică și testele serologice [9]. Rezultatele studiului arată corelarea foarte bună între stadiul histologic al fibrozei și variabilele elastogramei. Astfel, valoarea AUCs pentru fibroza semnificativă ($F \geq 2$) a fost 0,75, 0,73 - pentru fibroza severă ($F \geq 3$) și 0,69 - pentru ciroză ($F = F4$). Aproximativ 80% dintre pacienții cu fibroză semnificativă ($F \geq 2$) au putut fi corect identificați prin elastografie ecografică.

Experiența colectivului din *Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie Craiova* sugerează că este necesar să fie inclusă în aria de interes, pe care se va efectua elastograma atât zona de examinat cât și țesutul înconjurător [12]. Astfel,

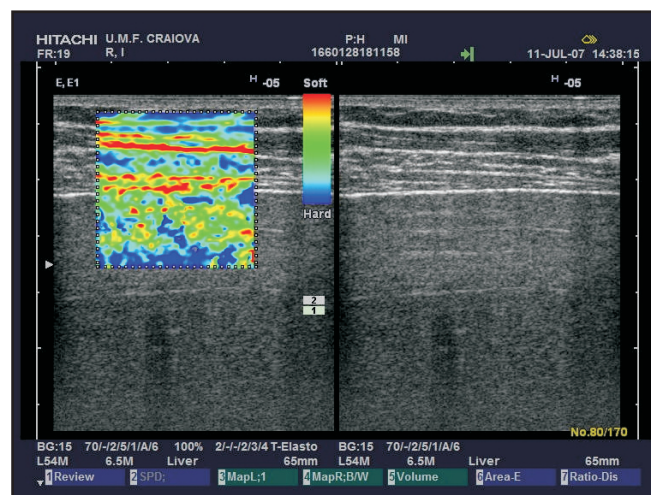


Fig. 2. Elastografie ecografică în timp real la un pacient în vârsta de 41 de ani cu hepatită cronică virală C. Parenchimul hepatic are o duritate intermediară (roșu-verde-albastru).

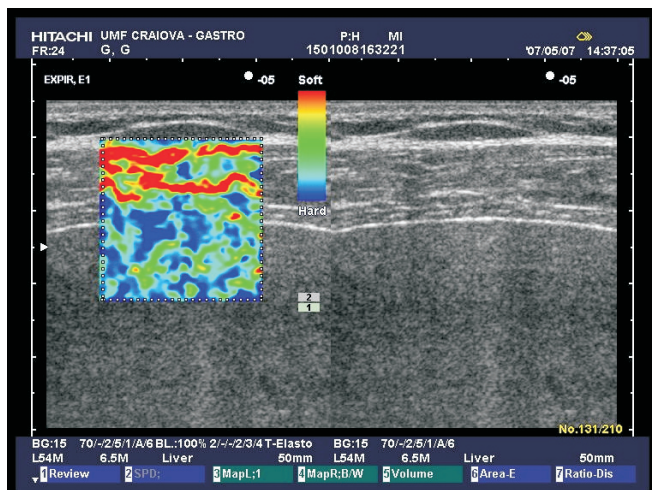


Fig. 3. Elastografie ecografică în timp real la un pacient de 57 de ani cu ciroză hepatică. Parenchimul hepatic este ilustrat în nuanțe de albastru și parțial verde, sugestive pentru o duritate crescută.

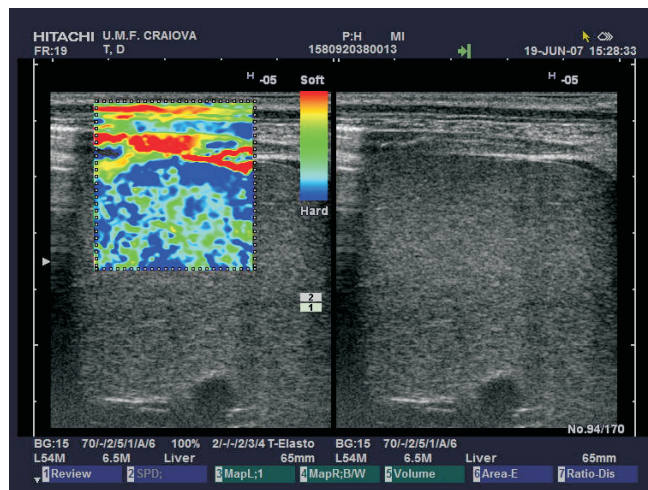


Fig. 4. Elastografie ecografică în timp real la un pacient de 50 de ani cu ascită prin carcinomatoză peritoneală. Aspectul elastografic al ficatului este dur (artefact) prin comparație cu lichidul de ascită care este compresibil.

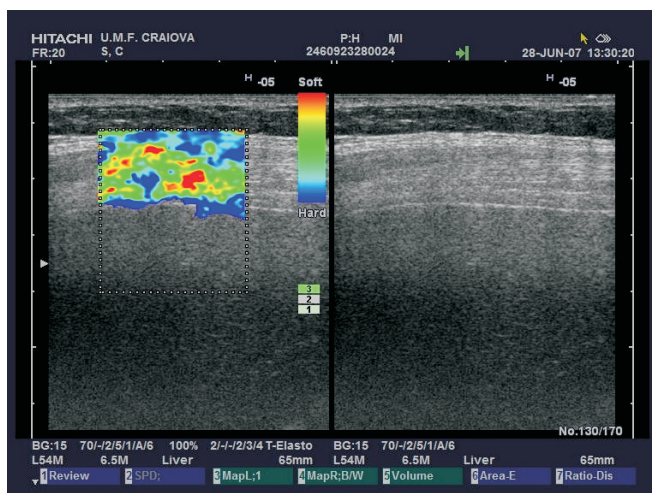


Fig. 5. Limitele metodei - elastografia ultrasonografică nu poate fi obținută la un pacient obez datorită distanței mari până la parenchimul hepatic.

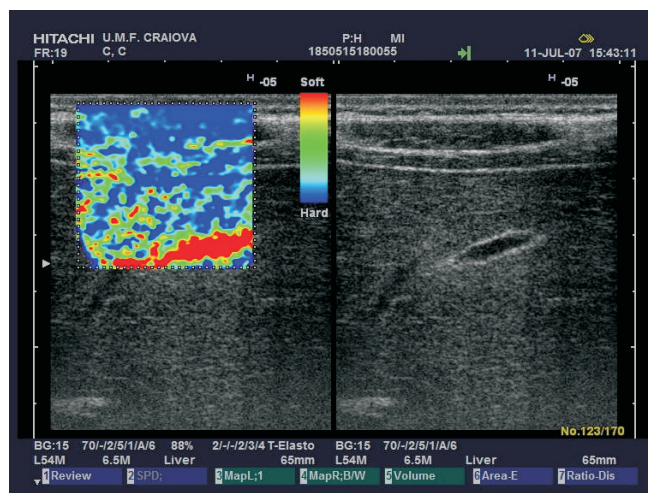


Fig. 6. Artefact prin includerea unei structuri compresibile în aria de interes.

acuratețea tehnicii de examinare poate crește deoarece aria examinată prin abord intercostal cuprinde zone cu durități diferite: țesuturi moi (țesutul adipos) și țesuturi mai dure (diafragma, mușchii intercostali).

Elastografia în timp real are o bună acuratețe în diferențierea steatozei hepatice (Fig. 1), hepatitei cronice (Fig. 2) și cirozei hepatice (Fig. 3).

Limitele metodei, la fel ca și în cazul Fibroscan-ului, sunt reprezentate de prezența ascitei (Fig. 4) și a obezității (Fig. 5). Deoarece suprafața de interes este aleasă în timp real, impedimentul prezenței vaselor mari (ca în cazul Fibroscan-ului) este îndepărtat (Fig. 6).

În concluzie, având în vedere prevalența mare în populație a hepatopatiilor cronice difuze, fie că ele sunt reprezentate de hepatitele cronice virale sau de steato-hepatitele alcoolice sau nealcoolice (NASH), evaluarea acestor pacienți pune probleme de stadializare în activitatea medicală de fiecare zi. În ultimii ani a apărut o adevărată polemică

cu privire la problema: care din metodele de investigare a acestor pacienți să o adoptăm în practică. Elastografia ecografică în timp real este o metodă nouă și promițătoare pentru evaluarea fibrozei hepatice. Rămâne de dovedit, prin studii largi, dacă aceasta poate juca un rol real în evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice, și eventual, împreună cu markerii serologici, dacă poate înlocui complet biopsia hepatică împreună cu riscurile acesteia.

Bibliografie

1. Wright TL, Manns PM. Hepatitis C in Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Hardcover, 2006;665-686.
2. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, et al. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*. 1978;74:103-106.
3. Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how and why? *Current Gastroenterology Reports*. 2004;6:30-36.
4. The British Society of Gastroenterology Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*. 1999;45(Suppl. 4):1-11.
5. Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004;24(1):89-97.

6. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* 2003;39:239-244.
7. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology.* 1990;99:1396-1400.
8. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed.* 2006;19:173-179.
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of liver fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705-1713.
10. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41(1):48-54.
11. Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Rubio S, et al. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:513-518.
12. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol.* 2006;12(27):4325-4330.

Tudorel Ciurea, dr., profesor

*Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România*

Recepționat 16.04.2010

Rolul endoscopiei în leziunile neoplazice vateriene

V. Istrate

Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiade”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Role of Endoscopy in Neoplastic Lesions of the Papilla of Vater

Endoscopic papillectomy (EPE) is a safe alternative to surgical mini invasive treatment of intraepithelial neoplasms of papilla of Vater. Resection of benign tumors is the main indication for EPE. Endoscopic ultrasonography, including intraductal endoscopic ultrasonography, offers significant possibilities for preoperatively determining the stage of papilla neoplastic lesions. Vaterian adenocarcinoma treatment is discussed and is not reserved only for AC noninfiltrating muscularis mucosa. En bloc resection is a “gold standard” in EPE. The risk of complications is between 10 and 20% with PA in the foreground. The placement of pancreatic duct stents in the prophylaxis is recommended for acute pancreatitis.

Key words: endoscopy, papilla of Vater, papillectomy.

Роль эндоскопии в опухолевых поражениях сосочка Фатера

Эндоскопическая папиллэктомия (ЭПЭ) является безопасным мини-инвазивным альтернативным методом лечения интраэпителиальных новообразований сосочка Фатера. Основным показанием к ЭПЭ являются доброкачественные опухоли. Эндоскопическая ультрасонография, в том числе интрадуктальная, позволяет определить стадию опухолевого поражения до операции. Эндоскопическая резекция аденокарциномы рекомендуется только для опухолей не инфильтрирующих мышечную оболочку. Блоковая резекция является “золотым стандартом” ЭПЭ. Риск осложнений колеблется от 10 до 20%. Для профилактики острого панкреатита показано введение стентов в проток поджелудочной железы.

Ключевые слова: эндоскопия, Фатеров сосок, папиллэктомия.

Introducere

Tumorile papilei Vater (TPV) sunt relativ rare și alcătuiesc pînă la 5% din alte neoplazii gastrointestinale [1]. Cu utilizarea frecventă a endoscopiei, colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP), aceste tumori sunt progresiv, mai des recunoscute.

Neoplaziile maligne sunt reprezentate în cele mai dese cazuri de adenocarcinoame, tumori carcinoide, signet-ring, cell tumor și corioncarcinome.

Adenomele papilare (AP) au o frecvență de 0,04 – 0,12%, raportate la populația generală [2], au potențial malign, conform succesivității „adenom-adenocarcinom”, analogic celor din colon și alte regiuni ale tractului gastrointestinal [3,4]. Conform studiilor [28] 80% din afecțiunile benigne vateriene sunt leziuni epiteliale reprezentate în 40% de adenoame tubuloviloase, 30% adenome vilozice și 10% adenome tubulare.

Leziunile neoplastice non-epiteliale alcătuiesc circa 20% și reperzintă hemangioame, neurinoame, leiomiome, adenome endocrine, adenomioze. Adenoamele ampulare sunt considerate leziuni precanceroase și au o rată de malignizare de circa 30% [5]. Nu sunt determinați factorii epidemiologici de risc în apariția AP, în afară de polipoza adenomatoasă familială (PFA), unde incidența asocierii adenoamelor duodenale atinge 97% și riscul cancerului duodenal este de 300 ori mai mare, comparativ cu populația generală [6]. Histopatologic, des, se determină focare de țesut malign în țesutul adenomului [7, 42]. Rezecția completă a acestor leziuni este foarte importantă. Criteriile optime de abordare a modalității de tratament și evaluare a TPV, rămân a fi stabilite [42].

Datorită localizării endoscopice dificile în duoden, extinderii, des, întraductale biliare și wirsungiană, rezecția endoscopică a TPV este mult mai complexă, comparativ cu

mucozectomia sau polipectomia în alte regiuni gastro-intestinale. Chirurgia clasică radicală este considerată o modalitate sigură de tratament pentru TPV, abordare sprijinită de mai multe dificultăți și, în particular, de lipsa unei diferențieri sigure pretratament între tumorile benigne și maligne. Chiar și biopsia endoscopică, obținută postsfincterotomie are o rată de acuratețe de numai circa 80% [8], și mai puțin în forceps-biopsia clasică.

Opțiunile chirurgicale radicale includ: pancreatoduodenectomia (operația Kausch-Whipple ș.a.) și ampulectomia transduodenală. Ele permit extirparea completă a țesutului tumoral, dar sunt caracterizate de un traumatism chirurgical major, o rată considerabilă a morbidității postoperatorii în 9-14% și o mortalitate postoperatorie de 1-9% [31, 32, 33, 34], în mare măsură, dependente de caz-volum.

Duodenotomia și excizia locală, necesită anestezie generală și este frecvent asociată cu un grad ridicat al ratei de recurență [9], fiind indeplinită de cele mai dese ori în cazuri avansate submucosale.

Abordul endoscopic pentru evaluarea și tratamentul AP devine o alternativă viabilă chirurgiei clasice în TPV cu stadii precoce. Datele literaturii concretizează, că rezecția endoscopică (RE), în clinici experimentate, este eficientă și sigură, este însoțită de o morbiditate scăzută și mortalitate practic nulă. Ratele de succes sunt în jur de 80% pentru leziuni, fără invazie intraductală. Selectate limitat, cazurile de implicare intraductală distală, sunt de asemenea accesibile pentru managementul endoscopic prin rezecție și/sau ablație adjuvantă [10].

RE cu ansă, în diapazonul larg al leziunilor, primar trebuie privită ca o procedură diagnostică. Ea permite un diagnostic histologic exact pe baza examenului unui mare (sau a întregului) fragment rezecat, comparativ cu forceps-biopsia, facilitând și o evaluare a modalității curative, a necesității tratamentului chirurgical adjuvant. Chirurgia tradițională la un pacient operabil nu este exclusă de către RE anterioară. Ea este indicată în caz de imposibilitate endoscopică de eliminare completă a țesutului tumoral și dacă postRE se determină neoplazie invazivă. Rolul curativ al papilectomiei endoscopice (PEE) pentru carcinomul invaziv precoce trebuie să fie stabilit. Datele histologice și riscul individual pentru intervenția chirurgicală radicală sunt factori, care urmează a fi luați în considerație. În asemenea cazuri PEE se va efectua cu scop de diagnostic definitiv și pentru a facilita stentarea paliativă a coledocului și wirsungului. După PEE R0 sunt necesare reexaminări regulate (follow-up endoscopia) pentru monitorizare, inclusiv biopsiere pentru analiza histologică, vizând riscul de recurență locală. În TPV benigne, PEE la prima etapă servește ca un bun instrument de diagnosticare și ar trebui să fie considerată ca fiind *procedură de primă linie* (first-line treatment) de tratament, indiferent de vârstă, radicalitatea căreia se va aprecia după analiza histologică a piesei înlăturate. PEE presupune și dificultăți: riscul de complicații, rezecția incompletă, RE inadecvată în invazia intraductală excesivă (> 1,0 cm.) și în peretele duodenal, carcinomul invaziv depistat postRE.

Depistarea tumorilor de papilă Vater.

TPV dezvoltă simptome specifice, schimbări caracteristice imagistice și endoscopice. Un număr semnificativ de TPV în

stadiu precoce, asimptomatice clinic, sunt depistate în urma examinărilor endoscopice de rutină, screeningului endoscopic duodenal la bolnavii cu PAF, ecografiei profilactice sau pentru altă patologie, determinându-se tumora sau dereglarea pasajului biliopancreatic.

Studii recente, cu echipament contemporan, apreciază rate mult mai scăzute de carcinom printre pacienții cu TPV, majoritatea incluzând caracteristici și posibilități pentru RE curativă [11, 12]. Utilizarea endoscopiei și tot mai des a duodenoscopului pentru examinarea regiunii vateriene, contribuie la diagnosticarea precoce a neoplaziilor PV, cu indicații pentru PEE curativă.

Diagnosticul și evoluția preoperatorie

Diagnosticul endoscopic implică utilizarea duodenoscopului, endoscopul axial fiind responsabil de 20% rezultate fals negative [6]. Diagnosticul histologic prin forceps-biopsie, de asemenea, implică rezultate fals negative de tumoare în 15% dintre cazuri, cancer fals negativ în 16% dintre cazuri și 25% cazuri fals negative de expansiune în submucoasă. Într-o serie de 126 pacienți operați după diagnosticul endoscopic de carcinom ampular, expus după forceps-biopsie, investigațiile histologice ale pieselor postoperatorii au fost negative la 16% din ei [14]. Forceps-biopsia endoscopică, chiar și după sfinc-terotomie, s-a dovedit nesigură în diagnosticul TPV (benigne) diferențiat de carcinomul invaziv [8].

Proliferarea extraampulară a tumorii se determină în 25% dintre cazuri, intraampulară - în 16%, creșterea mixtă - în 58% [6].

Pentru evaluarea extinderii leziunii, în laboratoarele dotate, se folosește ecoendoscopia (EUS), cu o precizie diagnostică de circa 80%, apreciind invazia în musculara proprie, pancreas, ganglionară și intraductală.

Tabelul 1

Eficacitatea comparativă a EUS și CT pentru stadializarea tumorală periampulară (dimensiunile tumorii și metastaze în nodulii limfatici) după D. E. Rivadeneira și coaut., 2003

Criteriul	Dimensiunile tumorii		Metastaze limfoide	
	EUS	CT	EUS	CT
Sensibilitatea	100%	68%	61%	33%
Specificitatea	75%	50%	100%	92%
Acuratețea	98%	67%	84%	68%

În neoplaziile cu localizare strict intramucoasă riscul ganglionar este practic nul. La invazia submucoasă este de 13%, și 61% în cazul invaziei musculare proprii [16; 17]. Sensibilitatea EUS în extinderea ganglionară e scăzută (61%), probabil datorită puterii scăzute de penetrație a US de frecvență înaltă și a dimensiunilor, uneori, foarte mici ale ganglionilor metastatici (< 3mm).

EUS convențională nu permite evaluarea diferențiată a leziunilor intramucoasale (T1im) și extinderii tumorii submucosale (T1sm) și intraductal. În acest scop se utilizează EUS cu minisonde intraductale (IDUS) pentru evaluarea extinderii, inclusiv intraductale și limfatice (N1) a tumorii. EUS poate demonstra cu acuratețe invazia leziunii ampulare în peretele duodenal (T2) sau în pancreas (T3-T4). Biopsierea prin as-

piratie cu ace fine (FNA) permite accesul în nodulii limfatici pentru recoltare de material citohistologic.

Tabelul 2

Eficacitatea comparativă a EUS și CT în stadializarea periampulară a tumorii (invazia vasculară)

Autorii seriilor raportate	Nr. de pacienți	Sensibilitatea		Specificitatea		Acuratețea	
		EUS***CT	EUS***CT	EUS***CT	EUS***CT	EUS***CT	EUS***CT
Rosh et al., 199118	102	91%	36%	97%	85%	-	-
Sugiyama et al., 199719	91	91%	64%	92%	79%	92%	75%
Gress et al., 199920	81	-	-	-	-	93%	62%
Rivadeneira et al., 200321	48	-	-	-	-	100%	45%

Minisondele de 20 MHz intraductale sunt foarte performante, dar utilizarea lor este puțin răspândită. Ele permit nu numai o evaluare precisă a expansiunii în submucoasă, dar și a expansiunii intraductale. Precizia diagnostică globală este de 87,5%-100%, dar diminuează, conform unei serii japoneze [22], odată cu extinderea în profunzime a leziunii (conform clasificării japoneze):

- d0 (limitarea în sfinceterul Oddi) - 100%;
- d1 (invazia în submucoasă) - 92,3%;
- d2 (invazia în musculara proprie) - 1 caz;
- d3 (invazia în pancreas) - 75%.

În timp ce ecoendoscopia (EUS) permite, cu precizie, pre-operator, stadializarea locală și extinderea tumorii ampulare maligne, rolul său în diagnosticul leziunilor ampulare benigne nu este determinat.

Prin urmare, importantă este atingerea, la etapa precurativă, a unui nivel înalt de acuratețe în diagnosticarea diferențiată între tumorile papilare benigne și maligne.

Polipoza adenomatoasă familială (PAF):

Până la 100% din pacienții PAF dezvoltă adenoame gastro-intestinale superioare, mai des în DII, inclusiv papila Vater. Printre PAF pacienții după colectomie profilactice, carcinomul vaterian este cauza principală de deces. Prin urmare, screeningul endoscopic duodenal la pacienți PAF este justificat [10]. În prezența AP la pacienții cu PAF, intervențiile chirurgicale radicale pe zona pancreatoduodenală nu sunt automat indicate. Spre deosebire de colon, riscul general pentru dezvoltarea cancerului duodenal sau ampular pentru pacienții PAF este de numai 4%. Deasemenea, se ia în considerație faptul că duodenopancreatctomia radicală nu înlătură vindecarea bolii de bază. Riscul dezvoltării cancerului se evaluează după clasificarea Spiegelman [23]:

Tabelul 3

Clasificarea Spiegelman

	Scorul		
	1	2	3
Numărul de polipi	1-4	5-20	20
Dimensiunile (mm.)	1-4	5-10	10
Histologie	Tubular	Tubulovilos	Vilos
Displazie	Grad minor	Grad moderat	Grad sever

St. 0: scor 0; St. I: scor 1-4; St. II: scor 5-6; St. III: scor 7-8; St. IV: scor 9-12.

S-a estimat, că aproximativ 10% -30% dintre pacienții FAP dezvoltă în *Spigelman stadiu IV* adenomatoză duodenală și vateriană, asociată cu un risc cumulativ de cancer de 30%-40% [24]. Indicația pentru tratament necesită a fi pusă în stadii rezecabile endoscopic. Dacă incidența neoplaziei colorectale la pacienții cu tumori papilare sporadice este crescută, rămâne neclar. Cu toate acestea este recomandabilă colonoscopia la acești pacienți ca un screening investigațional.

Duodenoscopia și colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)

Endoscopic se precizează localizarea, extinderea în suprafață, dimensiunile și aspectul macroscopic al neoplaziei. Aspectul endoscopic poate sugera malignitatea ei: ulceratii pe suprafață, hemoragie spontană, friabilitate, indurație, imobilitatea față de peretele duodenal, margini neregulate și infiltrate. Însă aceste criterii rămân fiabile. Studii recente demonstrează, că în leziunile endoscopic aparent benigne prevalența schimbărilor maligne alcătuiește pînă la 10% [10]. Astfel și riscul de prezență a cancerului în tumorile cu aspect macroscopic benign este de pînă la 10%.

ERCP indentifică extinderea AP în coledocul distal și ductul pancreatic, gradul de dereglare a pasajului biliar, pancreatic, unde problema PEE complete devine mai complicată. Creșterea intraductală este estimată ca **minimală** (≤ 1,0 cm., iar după sfinceterotomie (ST) este posibil controlul vizual al marginilor formațiunii) și ca intraductal **extinsă** (> 1,0 cm.)[25].

În cazurile cu aparență polipoasă a leziunilor, fără extindere intraductală, mobile față de peretele duodenal, AP la pacienții PAF, ce are tendința de extindere superficială pe mucoasa duodenală adiacentă, PEE tehnic nu este dificilă și poate necesita adițional mucosectomie periampulară pe fragmente pentru excizia completă a leziunii.

Când tumoarea reiese din interiorul papilei, ea nu poate fi vizualizată complet. În acest caz se efectuează ERCP cu PST, expunând leziunea controlului vizual direct. În extinderea accesibilă a ansei diatermice, se decide pentru RE. La creșterea intraductală extensivă - în favoarea PEE diagnostice, rezecând porțiunile accesibile cu ansă sau biopsiere cu forcepsul în număr nu mai puțin de 6 biopate[26].

Descrierea procedurii

Tehnicile PEE rămân încă nestandardizate. Importanță este definirea terminologiei corecte. Termenul „ampulectomie” se referă la înlăturarea întregului complex ampular al papilei Vater și este un termen pentru proceduri chirurgicale clasice, care presupune și reimplantarea coledocului distal și a ductului Wirsung în peretele duodenal. În RE se realizează doar rezecția țesutului tumoral din papila Vater și astfel termenul de „papilectomie” este corespunzător [27, 29, 41], deși, ambii termeni se întâlnesc în literatură [27].

Liftingul submucos

Imediat prePEE se efectuează injectarea de lichid submucos cu scop de elevare a formațiunii, similar oricărei mucosectomii endoscopice. Ea este foarte utilă pentru rezecția adenomului plat cu extindere superficială în jurul papilei. Efectul „non-lifting” este considerat semn de invazie malignă în musculara proprie și se apreciază ca contraindicație pentru

PEE cu scop terapeutic sau completarea rezecției primare cu reRE. În dependență de abilitarea bolnavului pentru opțiunea chirurgicală, PEE în aceste cazuri se efectuează și cu scop paliativ. Tipul și volumul de lichid pentru elevare de mucoasă nu sunt standardizate și variază pe scară largă. Unii autori [11, 12, 39] nu folosesc LS. La etapa actuală nu există date suficiente pentru a concluziona necesitatea strictă pentru această etapă a PEE.

Tehnica PEE

Criteriile rezecabilității endoscopice au fost stabilite în 1993 de către K. Binmoeller [26]:

1. Dimensiunile tumorii – până la 4,0 cm;
2. Lipsa stigmatelor endoscopice de malignitate;
3. Biopsii (n = 6) benigne;
4. Absența extinderii intraductale la ERCP.

Actualmente este pe larg efectuată PEE și în:

5. Adenocarcinoamele T1im (D1 clasif. japoneză), cu condiția analizei histologice preoperatorii și excluderea extinderii intraductale (ERCP, ecoendoscopie) [10].

Vizând perfecționarea echipamentului și tehnologiilor endoscopice, recunoașterea tacticii diagnostice și tratament first-line pentru PEE în TPV, criteriile susnumite vor fi luate în considerație numai pentru PEE cu indicație terapeutică.

Unii autori descriu folosirea cu succes a anșelor monofilament, proiectate special pentru papilectomie [1, 12, 13, 37]. Nu există studii, care ar demonstra superioritatea anumitor tipuri de anse. Poziția ansei pentru PEE deasemenea nu este standardizată.

Se utilizează și disecția circumferențială a mucoasei peritumorale cu papilotom tip „ac izolat”, după elevare submucoasă, urmată de rezecția cu ansă. Metoda pare a fi mai sigură din punct de vedere al respectării R0 în suprafață. Dar pare a fi însoțită de un risc mai mare de perforație duodenală.

Pacienților cu invazie extinsă intraductală li se efectuează RE a tumorii vateriene cu scopul recoltării de material calitativ pentru examenul histologic și restabilirii pasajului biliopancreatic prin ST mono- sau biductală cu stentare temporară în scop de pregătire preoperatorie. Ei necesită chirurgie adjuvantă radicală sau stentare paliativă, în funcție de condiția individuală.

După PEE, dacă este necesară o hemostază endoscopică (clampare, coagulare cu argon-plasmă, electrocoagulare (preferabil bipolară) sau necesitatea de ablație a țesutului restant, anterior se amplasează un stent 5-7 Fr. în ductul pancreatic pentru a asigura acțiunea nefastă a agenților termici și mecanici asupra wirsungului și parenchimului adiacent și pentru a păstra un drenaj adecvat pancreatic.

Setările electrochirurgicale

În literatură setări standardizate pentru folosirea regimurilor electrochirurgicale (tăiere pură, combinată), setări de putere a curentului nu am întâlnit [11, 12, 26, 35, 36].

Sfincterotomia și stentarea biliară

Sfincterotomia biliară (STB) postPEE nu este necesară, cu excepția cazurilor, ce prezintă cholestază postoperator sau rămâne un suspiciu de invazie intraductală a orificiului biliar [10]. Deasemenea ST se efectuează în coledocolitiază concomitentă pentru a facilita litextracția.

Dacă se menține drenajul insuficient al bilei (contrastului), după STB, se aplică stent biliar cu diametru larg (≥ 10 Fr) pentru 1-3 săptămâni, până la repetarea ERCP, excluderea țesutului rezidual, terapia endoscopică repetată ori tratamentul chirurgical adjuvant în caz de necesitate [1].

Colangitele acute postPEE apar foarte rar. STB poate reduce riscul apariției fibrozelor și stenozei orificiului biliar, care au fost raportate ca posibile la mai mult de 10% din pacienți [29].

Actualmente în literatură s-a raportat o evidență mică în ceea ce privește rolul STB endoscopice și stentării biliare postPEE.

Sfincterotomia pancreatică (STP) și stentarea (SP):

Pancreatita acută (PA) este una din cele mai frecvente complicații a PEE și pare a fi rezultatul traumatismului termic și al edemului orificiului și ductului pancreatic papilar. STP endoscopică menține permeabilitatea Wirsungului și duce la reducerea riscului de PA. SP permite folosirea mai sigură a manevrelor de terapie coagulativă adjuvantă și pare să minimizeze riscul de stenoze ductale postpapilectomie [11, 13, 40]. În literatură există controverse în ceea ce privește SP după PEE. Unii autori susțin necesitatea SP la toți pacienții, pe când alții folosesc SP numai dacă există dereglare de drenaj a contrastului injectat. Nu există nici un consens, dacă aceste manevre ar trebui să fie efectuate în toate intervențiile, înainte sau după PEE [12, 36, 37, 38, 39]. A fost publicat doar un studiu randomizat, prezentat Harewood et al. [38], cu privire la efectele SP și a incidenței PA postPEE. Studiul s-a sfârșit devreme din cauza incidenței înalte a PA la pacienții fără SP profilactică (33%). Rezultând un număr mic de pacienți înrolați (n = 19) și astfel s-au obținut dificultăți în formularea concluziilor finale.

STP îndeplinită imediat după excizia cu ansă este recomandată cu sau fără stentare. STP se apreciază ca metodă de profilaxie a fibrozelor și stenozei ductale tardive, unii autori îndeplinind-o în toate cazurile, și dacă se constată eliminare imediată de suc pancreatic sau a contrastului recent instilat și aerul pătrunde în Wirsung în timpul radioscopiei, atunci SP poate fi opțională [1].

Insertia drenajului naso-pancreatic pentru 24-48 ore poate fi alternativa SP. Însă este limitat de perioada scurtă pentru menținere, disconfortul ce-l provoacă bolnavului și eliminarea din pasajul intestinal a sucului pancreatic.

Complicații și managementul lor

Principalele complicații precoce sunt: pancreatita acută, hemoragia și perforația. Tardiv se înregistrează stenoze ductale, atât biliare, cât și wirsungiene și recidiva tumorală.

Prevenirea hemoragiei se face printr-o hemostază perfectă după rezecție și un timp de atenție deosebită asupra zonei de rezecție, deoarece situația diferă în primele câteva minute.

Hemostaza este comparabil mai complicată prin necesitatea folosirii duodenoscopului. Întrebuițarea metodei injectabile necesită folosirea de ace endoscopice, adaptate elevatorului duodenoscopului. Plasarea de clipuri deasemenea este complicată de unghiurile canalului operator și de elevator. Și orificiile ductale reprezintă probleme în hemostază, având riscul de clampare în timpul hemostazei, preferabile pe ducturi

stentate. Această regulă se referă și la metodele de hemostază termică, diminuând riscul de PA. Perforația va fi prevenită prin LS adecvat și acuratețe tehnică în timpul PEE. În majoritatea cazurilor se tratează prin clampare endoscopică pe ducturi stentate, excluderea temporară a pasajului alimentar și antibioticoterapie profilactică.

Supravegherea bolnavului postPEE

Nu există standarde de supraveghere a bolnavului postPEE. Rezonabile par a fi recomandările Societății Americane de Endoscopie Gastrointestinală (ASGE) [41]. În rezecția unei tumori vateriene benigne, principalul risc este cel de 10% de recidivă tumorală locală. Prima examinare se va face la 3 luni, cu biopsiere locală la necesitate și este ultimul termen pentru a scoate stentul pancreatic, apoi la fiecare 6 luni, timp de 2 ani.

Supravegherea este deosebită la pacienții cu PAF. În afara examenelor primilor 2 ani, controlul se va face la fiecare 2 ani cu examinarea tuturor regiunilor duodenale. Nu se va evita o colonoscopie în faza inițială postPEE pentru a exclude adenome în colon, ținând cont de asociația statistică a prezenței polipilor colonului la bolnavii cu adenome papilare.

În cazul PEE pentru AC intramucos supravegherea este aceeași, dar va fi asociată în primul an cu ecoendoscopie pentru a depista un posibil recidiv ganglionar sau ductal și o scanare anuală timp de 3 ani[41].

Discuții

Două probleme se discută: tratamentul cancerului vaterian non-invaziv și tactica în cazul extinderii neoplastice în orificiile biliar și/sau pancreatic. Problema tratamentului carcinomului papilar non-invaziv(T1) se abordează într-un mod nou. Clasificarea japoneză a demonstrat, că absența extinderii în submucoasă (< D2) este asociată cu riscul practic nul de expansiune limfatică[11].

Extinderea tumorală în orificiile biliar și/sau pancreatic de mult timp a fost considerată ca contraindicație pentru PEE curativă, însă modalitatea pare a se schimba în cazurile cu extindere minimă. Probabil că acest tip de invaziune reprezintă o indicație mai bună pentru ampulectomia chirurgicală, care permite o exereză largă a papilei și a părții proximale a ducturilor pancreatobiliare. Echipa N. Soehendra consideră, însă, că în anumite cazuri PEE este cu succes realizabilă [10]. Astfel, într-o serie de 106 pacienți, 8% aveau cancer cu extindere orificială, chirurgia adjuvantă a fost necesară în 38% din 31 pacienți cu invaziune ductală și în 12% din 75 pacienți fără invaziune ductală. PEE a fost curativă la 83% din pacienții fără invaziune ductală și la 46% pacienți cu invaziune ductală. Acest studiu este discutabil, în particular, în privința criteriilor de recurgere la tratamentul chirurgical clasic, dar sugerează că cel puțin 50% pacienți cu invaziune tumorală ductală pot fi tratați endoscopic.

Concluzii

- PEE este o alternativă miniminvasivă sigură în tratamentul chirurgical al neoplasmelor intraepiteliale ale papilei Vater;
- Rezecția tumorilor benigne este indicația principală pentru PEE;

- Ecoendoscopia, inclusiv ecoendoscopia intraductală oferă posibilități importante pentru stadializarea preoperatorie a leziunilor neoplastice vateriene;
- Tratamentul AC vaterian este discutat și este rezervat numai pentru carcinoamele, care nu infiltrază musculara mucoasei;
- Rezecția monobloc este "standardul de aur" în PEE;
- Riscul complicațiilor este cuprins între 10 și 20%, cu PA în prim plan;
- Amplasarea stenturilor în ductul pancreatic este o profilaxie recomandată pentru PA.

Bibliografie

1. Conio M, Siersema P, Repici A, et al. Endoscopic mucosal resection. 2008;112.
2. Pandolfi M, Martino M, Gabrielli A. Endoscopic Treatment of Ampullary Adenomas. *JOP J Pancreas*. 2008;9(1): 1-8.
3. Stolte M, Pscherer C. Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:376-82.
4. Kaiser A, Jurowich C, Schonekas H, et al. The adenoma-carcinoma sequence applies to epithelial tumors of the papilla of Vater. *Gastroenterol*. 2002;40:913-20.
5. Scifert E, Schutler F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:37-42.
6. Barthet M. Ampullectomie endoscopique. 26e Journées Nationales de Formation Continue en Hépatogastro-entérologie. 2008;215-219.
7. Katsinelos P, Paroutoglou G. Safety and long-term follow-up of endoscopic snare excision of ampullary adenomas. *Surg Endosc*. 2006;20:608-613.
8. Menzel J, Poremba C, Dietl KH, et al. Tumors of the papilla of Vater - inadequate diagnostic impact of endoscopic forceps biopsies taken prior to and following sphincterotomy. *Ann Oncol*. 1999;10:1227-1231.
9. Branum GD, Pappas TN, Meyers WC. The management of tumors of the ampulla of Vater by local resection. *Ann Surg*. 1996;224:621-627.
10. Bohnacker S, Soehendra N, Maguchi H, et al. Endoscopic Resection of Benign Tumors of the Papilla of Vater. *Endoscopy*. 2006;63:783-8.
11. Catalano MF, Linder JD, Chak A, et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:225-32.
12. Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, et al. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:239-43.
13. Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, et al. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:757-64.
14. Lee SY, Jang KT, Lee KT, et al. Can endoscopic resection be applied for early stage ampulla of Vater Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:783-88.
15. Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:890-7.
16. Yoshida T, Matsumoto T, Shibata K. Patterns of lymph node metastasis in carcinoma of the ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:880-3.
17. Shirai Y, Ohtani T, Tsukuda K, et al. Patterns of lymphatic spread of carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg*. 1997;84:1012-6.
18. Rosch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:347-52.
19. Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, et al. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging*. 1997;22:434-8.
20. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:786-91.
21. Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:890-7.
22. Itoh A, Goto H, Naitoh Y, et al. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc*. 1997;45:251-60.
23. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 2002;50:636-41.

Viorel Istrate

Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiade”
USMF „Nicolae Testemițanu”
Str. Toma Ciorbă, 1, Chișinău
Tel.: 205327

Recepționat 16.04.2010

Boala de reflux gastro-esofagian: manifestările clinice atipice și impactul ei asupra calității vieții pacienților

V. Istrate¹, A. Scurtu³, N. Bodrug², A. Scorpan², R. Hotineanu², D. Manea²

¹Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

²Catedra Medicină internă nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul Feroviar, Chișinău

Gastro-Esophageal Reflux Disease: Atypical Clinical Manifestations and Influence on Patient's Lifestyle

In this work data are presented about the influence of gastro-esophageal reflux disease on patient's lifestyle, having an obscure evolution, but sometimes with severe atypical evolution and complications (hemorrhages, perforations, esophageal cancer) which may lead to death.

Key words: gastro-esophageal reflux, quality of life, atypical evolution.

Гастро-эзофагиальная рефлюксная болезнь: атипичные клинические проявления и влияние на качество жизни больных

В настоящем обзоре литературы приводятся данные о влиянии гастро-эзофагиальной рефлюксной болезни на качество жизни больных, которая может протекать со стертой клинической картиной, а иногда с тяжелым атипичным течением и развитием различных тяжелых осложнений (кровотечения, перфорации, рак пищевода) приводящих к смерти.

Ключевые слова: желудочно-пищеводный рефлюкс, качество жизни.

Scopul cercetării

A efectua un studiu al literaturii referitor la gradul de afectare a calității vieții pacienților în dependență de severitatea evoluției bolii de reflux gastroesofagian, prin prisma cercetărilor proprii.

Definiția. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este o entitate clinică independentă, cauzată de mecanisme complexe de perturbare a motilității tractului gastrointestinal superior cu retropropulsia conținutului gastric sau intestinal în esofag. Boala decurge cu diverse simptome (esofagiene și extraesofagiene), însoțite sau nu de leziunile esofagului, esofagita de reflux, reprezentând consecința acesteia.

Actualitatea studierii BRGE este condiționată de:

- Răspândirea largă a acestei patologii (16-30% în populația generală);
- Evoluție progresivă cu recidive (cu 90% - pe parcursul unui an);
- Existența complicațiilor extraesofagiene severe (bronhopulmonare, cardiace, otolaringologice);
- Complicații esofagiene grave, fatale (ulcere, hemoragii, stricturi, esofagul Barrett);
- Eficacitatea insuficientă a tratamentului actual etiopatogenetic, antirecidivant, profilactic;
- Calitatea vieții alterată la bolnavii cu BRGE (mai joasă decât la pacienții cu cardiopatie ischemică și la hipertensivi).

Prevalența refluxului gastroesofagian este puțin elucidată cu o incidență majoră conform numeroaselor studii epidemiologice, efectuate la populație, ceea ce relevă prezența piroziselui o dată în lună asociat în mai mult de 1/4 din cazuri, la 30-44% dintre subiecți. În prezent este evidentă creșterea incidenței afecțiunilor esofagiene, influențată de sporirea factorilor de risc, condiționați de stilul de viață (fumatul, obezitatea, mesele cu volum mare și tardive), factorului genetic (a cărui prezență este estimată la 18-

31% dintre cazurile de BRGE) și elucidării patogeniei bolii de reflux, descoperind mai multe aspecte ale acestei maladii. Circa 50% dintre durerile atestate în jumătatea stângă a regiunii toracice sunt cauzate de reflux gastroesofagian.

Morbiditatea esofagitei de reflux diferă în dependență de regiunea geografică: 1% în Senegal, 23% în Marea Britanie, 70% în China, 88% în Iran - fiind una dintre cele mai frecvente afecțiuni ale tractului gastrointestinal. Secolul XXI vizează interesul sporit al specialiștilor în gastroenterologie pentru esofagita de reflux (BRGE), semnând afectarea la 3-5% din populație, urmată de complicații grave (hemoragii esofagiene extinse, stenoza esofagiană, esofag Barrett etc.) și manifestări atipice (expresii ale complicațiilor extradiigestive) importante prin severitate și consecințe grave (cu incidența de 1/3 din toți pacienții cu BRGE).

Medicina contemporană s-a preocupat de evaluarea răspândirii simptomului-pirozis, care însoțește refluxul gastroesofagian, cu o incidență de prezență a arsurilor pe parcursul lunii la 15% din populație, 14% - arsuri pe parcursul săptămânii, iar la 7% sunt prezente zilnic. La examenul endoscopic, la prezența refluxului gastro-esofagian, se determină modificarea mucozității esofagului, cauzată de tulburările anormale ale conținutului cu aciditate din stomac, ceea ce estimează esofagita de reflux. Aproximativ la 40% dintre oamenii afectați de reflux nu se determină esofagită, dar prezintă arsuri, exprimate prin boala de reflux gastroesofagian, endoscopic negativă.

În Republica Moldova afecțiunea este mai frecventă decât se raportează, deși prevalența BRGE nu este precizată, pe de o parte datorită simptomatologiei clinice polimorfe, iar pe de altă parte datorită metodelor de explorare paraclinică necesare confirmării diagnosticului. Acestea se efectuează numai în cazurile selecționate în clinici dotate cu aparate necesare (endoscopie digestivă, biopsia esofagiană și examen histologic, manometrie esofagiană și pH-metrie timp de 24 ore).

TABLOUL CLINIC al BRGE este determinat de manifestările clinice tipice maladiei, deasemenea de un șir de semne atipice și deseori asociate cu simptome de alarmă.

Manifestările tipice

Pirozislul, prezent la aproximativ 75% dintre bolnavii cu BRGE, nu este riguros corelat severității sub aspect morfopatologic al leziunilor, cauzate de refluxul acid. Uneori leziunile profunde esofagiene (stenoze peptice) nu se asociază la pirozis sau acesta este de mai modestă intensitate în raport cu evoluția precoce a BRGE. Este adesea manifestat postprandial, în corelație cu alimentele iritante sau cu potențialul secretogen gastric (cafea, alcool, condimente, alimente la temperaturi ridicate), în anteflexie sau decubitus, cu ameliorare sau remisie la administrarea antacidelor.

Regurgitația reprezintă al doilea simptom de importanță în BRGE, recurența și volumul de regurgitare având un real potențial patogen în complicațiile extradigestive ale afecțiunii.

Odinofagia (degluțiția dureroasă) are semnificația simptomatologică a modificărilor inflamatorii (faringo-esofagiene) în BRGE.

Eructația și sialoreea sunt nespecifice afecțiunii, dar cu semnificație similară precedentelor în BRGE.

Complicațiile reflectă o simptomatologie specifică (disfagie, durere retrosternală, hemoragii disgestive superioare), a condițiilor specifice (stenoze, ulcere, sindrom Barrett), unele simptome având semnificația semnelor de alarmă (scăderea în greutate, anemiile severe, disfagia).

Manifestările atipice

Simptomele atipice (extraesofagiene)

Cele mai frecvente sunt cele extradigestive, se întâlnesc la aproape o treime dintre bolnavii cu BRGE și frecvent relevă expresia complicațiilor extradigestive ale BRGE. Importante prin invaliditate și consecințele potențialului evolutiv al epifenomenelor lezionale, pe care le relevă sunt cele raportate patologiei pulmonare, în sfera ORL sau manifestărilor cardiace.

Durerea toracică non-cardiacă (DTNC)

În 1967 H. J. Kemp și W. Linkoff au demonstrat existența stenocardiei în absența aterosclerozei coronariene. În 1973 H. J. Kemp a propus termenul „sindromul X”, simptomele acestuia fiind: angina pectorală, semne ale ischemiei cardiace la teste de efort, coronare intacte.

O potențială origine esofagiană a durerii toracice non-cardiace (DTNC) recurente a fost luată în considerație de William Osler, când pentru prima dată a sugerat în 1892, că spasmul esofagian poate cauza aceste simptome. Totuși, mai multe studii recente indică că hipersensibilitatea la acid a fost sugerată ca mecanism esențial la acești pacienți.

BRGE este cauza cea mai frecventă a DTNC. Refluxul gastro-esofagian a fost demonstrat la 25-60% de pacienți cu DTNC primar depistată. Deși simptomele tipice de reflux, de genul pirozisului și regurgitației, prezente ca simptome dominante, sunt foarte specifice la depistarea pacienților cu BRGE, dar diagnosticul clinic al refluxului la pacienții cu DTNC este dificil și necesită metode invazive sau efectuarea testului cu omeprazol pentru depistarea sa.

Date recente sugerează, că BRGE poate fi simptomatică în 25-55% cazuri la pacienții cu durere non-cardiacă. Contactul

direct al mucoasei esofagiene cu componente ale sucului gastric, cum ar fi HCl și pepsina, este cauza cea mai probabilă a acestor simptome.

Inițial, poate fi dificil de a diferenția durerea toracică asociată cu BRGE de angorul pectoral tipic. Durerea toracică asociată cu BRGE poate fi de constrângere sau arzătoare după caracter, cu localizare substernală și poate iradia în spate, gât, maxilar sau brațe. Durerea se poate agrava postprandial și trezi pacientul din somn. Efortul fizic poate exacerba BRGE, rezultând durerea toracică, care nu poate fi diferențiată de durerea cauzată de afectarea coronariană. Simptomele pot dura de la minute la ore și deseori se ameliorează după administrarea antacidelor și supresorilor acidității gastrice.

În diferențierea durerii toracice, cauzate de BRGE, de durerea coronariană, clinicianul permanent necesită excluderea inițial pe cea de a doua, înainte de a purcede la diagnosticul primei.

Manifestări ORL

Laringita de reflux

Este o evidență tot mai manifestă, că BRGE poate fi asociată cu semne și simptome de laringită cronică. Aceasta este întâlnită, ca fiind “laringita de reflux”, “ORL reflux”, sau mai recent ca “reflux laringo-faringeal”. Simptomele laringiene asociate cu BRGE pot include răgușeala, tuse, arsuri sau durere în gât, disfagie și senzația de nod în gât. Răgușeala este cauzată de BRGE în aproximativ 10% de cazuri. Laringitele cronice și arsurile în gât, refractare la tratament sunt asociate cu refluxul acid la 60% dintre pacienți. BRGE este a treia cauză a tusei cronice (după sinusite și astmul bronșic), numărând 20% de cazuri. Senzația de nod în gât (resimțirea unui obstacol sau a unei mase în gât, mai marcat între mese și dispărând în general în timpul nopții), poate fi cauzată de BRGE în 25-50% cazuri. Cel mai comun mecanism al iritației laringiene, cauzate de BRGE, îl reprezintă contactul direct cu conținutul gastroduodenal. Studiile recente arată, că pepsina și acizii biliari conjugați la un pH acid, cauzează inflamația țesutului laringeal, în timp ce expunerea într-un mediu non-acid, la oricare dintre agenții gastroduodenali, nu aduc nicio daună.

Clinic, pacienții sunt examinați de medicul de familie și apoi orientați la ORL-ist pentru laringoscopie. Evaluarea laringoscopică este de obicei testul inițial la pacienții suspectți de BRGE. Țesutul laringeal este de regulă neted și lucios. Cu toate că BRGE poate cauza ulceratii, noduli ai coardelor vocale, granuloame, sau chiar leucoplazie și cancer. Multe semne laringiene sunt atribuite BRGE, incluzând eritemul și edemul laringelui posterior, polipii coardelor vocale, granuloma și stenoza subglotică. Cu toate acestea, cele mai multe semne nu sunt specifice BRGE și se pot instala în rezultatul acțiunii altor iritanți laringieni, cum ar fi tutunul, alcoolul, rinita, afecțiunile virale, suprasolicitățile vocale sau alergenii din mediul ambiant. Aceasta explică de ce mulți pacienți cu manifestări laringiene nu răspund la terapia BRGE. Studiile recente sugerează, că afecțiunile laringiene ce implică coardele vocale și pereții mediali ale cartilajelor aritenoidale ar fi mai specifice pentru BRGE.

Există un consens în privința necesității tratamentului agresiv anti-reflux la pacienții, care au manifestări laringiene

raportate la BRGE (adică terapie IPP de două ori pe zi, pentru cel puțin 6 luni)

Laringospasmul. Laringospasmul reprezintă o contracție puternică și rapidă a laringelui, drept răspuns la stimulii nocivi. Agentul nociv (exp. sucului gastric sau duodenal), provoacă tusea și închiderea reflexă a glotei, producând un laringospasm susținut, care poate induce un episod sincopal. Hipotonusul SEI și anormalitățile peristalticii esofagiene pot avea un rol în permiterea conținutului gastric, pătrunderea lui în laringe fiind periculoasă. Laringospasmul poate fi o stare, care amenință viața și poate fi considerat asociat cu sindromul morții subite infantile.

Simptomele laringiene sunt des asociate BRGE. Un studiu, care include 182 de pacienți, cu o varietate de simptome laringiene și BRGE suspectată, au fost supuși unui monitoring de 24h al pH-ului (sensorii plasați 2 cm deasupra SES și 4-5 cm deasupra SEI), s-a estimat la 62% din pacienți, care au avut pH anormal și 30% - reflux laringeal.

Răgușeala (disfonia). Câteva studii mici susțin asocierea dintre BRGE și răgușeală. Un studiu utilizând testarea pH-ului pentru a investiga BRGE la 17 copii, suferind de răgușeală, au apreciat un reflux patologic la sensorul de pH distal sau proximal la 88% (15 din 17) pacienți. Mai specific, indicii pH-ului au fost determinați patologic la sensorul proximal la 12,5% (2 din 17), la cel distal 68,7% (11 din 16) pacienți. Alt studiu, implicând 11 pacienți cu răgușeală idiopatică a raportat prezența pirozisului nocturn la toți pacienții, la care BRGE era atestată. Autorii au identificat pirozisul nocturn și durerea în gât, în calitate de simptome, care pot ajuta la determinarea prezenței BRGE în calitate de condiție determinantă.

Un studiu necontrolat, bazat pe scorul simptomatic, examinând un grup de 96 de pacienți cu simptome sugestive ale RLF au raportat, că un curs terapeutic de 12 săptămâni pentru controlul BRGE au dus la o îmbunătățire semnificativă a răgușelii. Măsurările acustice ale instabilității de scurtă durată, scipirii, înălțimii de asemenea s-au ameliorat. În acest studiu, terapia a constatat primar din control dietetic și terapie cu omeprazol 20 mg, de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni.

Un studiu implicând 24 de pacienți cu dereglări cronice ale vocii a relevat, că un curs de 6 săptămâni cu pantoprazol 40 mg, o dată pe zi, a diminuat semnificativ simptomatologia, inclusiv răgușeala, la pacienții cu reflux acid, bazat pe probe duble de pH monitoring.

Senzația de „Nod în gât” (globus pharyngeus). Senzația de „nod în gât” este prezentă la 1-4% pacienți consultați de ORL. Acești pacienți sunt în mare parte redirecționați la gastroenterolog, având o probabilitate înaltă, ca BRGE să fie factorul etiologic esențial. Cu toate acestea, relația între globus și BRGE rămâne a fi o controversă.

Eroziunea dentară. Eroziunea dentară (ED) este în prezent recunoscută drept o cauză importantă a distrugerii dinților atât la copii, cât și la adulți, fiind prezentă într-un procent, ce variază de la 2% în populația generală a SUA, la 5% raportată în Finlanda. Poate fi definită drept pierderea substanței dentare printr-un proces chimic, care nu implică bacteriile, în contrast cu dauna adusă de caria dentară. ED este cauzată de prezența acidului extrinsec sau intrinsec de origine non-bacteriană în cavitatea bucală, sau

combinarea lor. Sursele extrinseci de acid includ voma, regurgitarea, refluxul gastro-esofagian sau rugumatul. Surse extrinseci de acid includ în special pe cei alimentari. Medicamentele, în special cele antiastmatice, vitamina C sau tonizantele ce conțin fier, deprinderile habituale alimentare ale pacientului sau aspectele socio-economice și anturajul, pot de asemenea crește riscul eroziunii dentare, în particular la copii.

Manifestările pulmonare ale BRGE pot fi întâlnite atunci, când refluxul se manifestă trenant, cu volume semnificative, care pot asocia regurgitația. Tulburările reflexelor cu operabilitate locală protectivă, favorizate de leziuni chiar minime inflamatorii favorizează regurgitarea, uneori semnificativă, de volum refluxat în căile aeriene, consecințele patologice respiratorii atingând uneori cote de severitate considerabilă. Se consideră, că aproape 80% dintre bolnavii astmatici sunt între 30-90% dintre cei cu BPOC și fibroze pulmonare confirmă simptome BRGE. Independent de aspectul comorbid al fenomenului asocierii patologiei pulmonare cu BRGE, subliniat în cele câteva referiri vizavi de incidență și comentat ca fundamentare în etiopatogeneza (din perspectiva factorilor generatori ai BRGE), acesta se impune discutat și în termenii relației inverse. Se menționează, că BRGE și regurgitarea refluxatului în căile aeriene dezvoltă tablouri clinice diverse. Tusea cronică, fără suport aparent, „surprinzătoare” uneori prin caracterul nocturn poate releva BRGE. Hemoptiziile se pot asocia în acest cadru simptomatic. Pneumopatiile acute recurente reprezintă o altă formă de manifestare a bolii de reflux gastroesofagian.

Astmul bronșic simptomatic BRGE și-a dobândit statut legitim, fiind acceptat ca o realitate autonomă și diferită de cea a agravării evoluției clinice a afecțiunii în contextul BRGE. Bronhospasmul în relație cu acțiunea iritantă a aspiratului acid la nivelul căilor aeriene, respectiv reflexele vagale bronșice par să reprezinte principalele resorturi cu valoare patogenetică ale entității. Modificarea modelului evolutiv simptomatic, cu paroxisme dispneizante recurente și instalarea precipitată a insuficienței ventriculare drepte poate surveni în contextul BRGE oculta la un bolnav cu boală pulmonară obstructivă cronică, aspirația traheobronșică a conținutului acid, alterând profund prin mecanisme iritative locale constantele mecanice de timp. Prin aceleași mecanisme ca și prin leziunile distructive ale căilor aeriene, refluxul modifică complex amplexarea colapsului dinamic și stimulează rata migrării nefavorabile a punctului de presiuni egale, cu alterarea severă a performanțelor ventilatorii. Toate acestea justifică demersurile diagnostice complexe și responsabile.

Simptomele de alarmă pot fi asociate semnelor tipice și atipice ale BRGE. Ele sunt: disfagia, scăderea ponderală, anemia microcitară, o hemoragie digestivă, dureri epigastrice predominante. Existența acestor simptome impune realizarea unei endoscopii digestive superioare, care permite o explorare completă a etajului superior al tubului digestiv, la nivelul căruia se poate dezvolta o leziune independentă de BRGE.

Concluzii

BRGE poate fi manifestată printr-un tablou clinic neînsemnat, iar uneori procesul patologic se poate manifesta sub forma unei maladii severe cu evoluție atipică, cu complicații grave (hemoragii, perforația esofagului, cancerul esofagian),

cu sfârșit letal. Deseori complicațiile pulmonare și cardiace afectează calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. Gheorghe L, Gheorghe C. Practic Medical. Vademecum în gastroenterologie. Partea I. Afecțiuni ale tubului digestiv. Editura Hemira. 2002;13-21.
2. Gheorghe C, Pirvulescu I, Bacheman G, ș. a. Modificări histologice minime la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian endoscopic negativă. În: Simpozionul național de gastroenterologie, hepatologie, endoscopie digestivă. Cluj-Napoca. 2002;11(supl.1):74-75.
3. Lupașco Iu, Dumbrava V-T A, Romanciuc I. Boala de reflux gastroesofagian. Ghid de practică medicală. 2002;112.

4. Scorpan A. Corelațiile clinice, endoscopice și morfologice în boala de reflux gastroesofagian: teza de doctor în științe medicale. 2004.
5. Шептулин АА. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении рефлюкс-эзофагита. *Новости медицины и фармац.* 1994;4:14-19.
6. Шептулин АА. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Российский мед. журн.* 1998;6(1):16-21.

Viorel Istrate

Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății
Chișinău, str. A. Pușkin, 51
E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor de diferită etiologie

N. Bacinschi, V. Ghicavii, I. Butorov, I. Pogonea

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Efficacy of Entomological Preparations in the Complex Treatment of Hepatitis of Different Etiology

The study included 72 patients with chronic hepatitis of viral, toxic or unidentified etiology. The patients were examined according to a unique program. The pharmacotherapy of different etiology hepatitis, including viral, is based on etiologic and pathogenetic treatment. The complex treatment of patients with chronic hepatitis of different etiology with Imupurin and Imuheptin resulted in better improvement of the clinical status, cytotoxicity and cholestasis syndromes and disturbances of lipid metabolism, cellular and humoral immunity.

Key words: chronic hepatitis, Imupurin, Imuheptin.

Эффективность энтомологических препаратов в комплексном лечении гепатитов различной этиологии

Исследование включало 72 пациента с хроническим гепатитом вирусной, токсичной или неуточненной этиологии. Пациенты были обследованы по унифицированной программе. Фармакотерапия гепатитов различной этиологии, в том числе вирусной, основана на этиотропном и патогенетическом лечении. Комплексное лечение больных с хроническим гепатитом различной этиологии с включением имупурина и имухептина способствовало улучшению клинической картины, показателей синдромов цитолиза и холестаза, липидного обмена, клеточного и гуморального иммунитета.

Ключевые слова: хронический гепатит, Имупурин, Имухептин.

Introducere

Actualmente tot mai variate devin sursele de obținere a unor medicamente noi de o eficacitate mai înaltă și o inofensivitate mai redusă, capabile să influențeze asupra factorilor etiologici și mecanismelor patogenetice cheie ale maladiilor și stărilor patologice. Aceasta se poate realiza prin elucidarea mecanismelor fiziologice și patofiziologice, care permit de a acționa țintit și selectiv asupra verigilor patogenetice sau a potența mecanismele endogene de protecție a organismului. În acest context produsele entomologice reprezintă o direcție absolut nouă a industriei farmaceutice, un domeniu important de studiu experimental și clinic pentru obținerea și implementarea în medicină a preparatelor de această proveniență (M. Ciuhrii 1999, 2002; S. Chernysh et al. 2002, 2004, Ф. И. Ершов и др., 2008). Interesul față de insecte și produsele obținute la diferite etape de dezvoltare a lor, se datorează unei game importante de efecte ce li se atribuie: antimicrobian,

antimicotic, antiviral, antioxidant, hepatoprotector, imunomodulator, antiinflamator, antitumoral etc. (L. Jr. Otvos 2000, S. Chernysh et al., 2002, 2004, M. J. Ryu et al., 2008, Ф. И. Ершов и др., 2008).

Studiul experimental și clinic al preparatelor cu acțiune hepatoprotectoare de diferită origine constituie o direcție actuală de cercetări științifice. Deși medicina practică actualmente se confruntă în mare parte cu hepatitele virale, afecțiunile toxice ale ficatului, provocate de xenobiotice, inclusiv medicamente, constituie o pondere considerabilă în maladiile hepatice. Leziunile hepatice induse de medicamente sunt în plină creștere (T. Grigorescu, 2004). Circa 15 – 30% din insuficiența hepatică fulminantă este produsă de medicamente, iar la pacienții de peste 50 de ani ea, în 40% cazuri, va fi provocată de preparatele medicamentoase. Afecțiunile hepatice toxice medicamentoase sunt în plină ascensiune, constituind în diferite zone geografice, o creștere de 2 – 11 ori, fie prin lărgirea spectrului de

medicamente utilizate, fie prin depistarea lor mai frecventă (T. Grigorescu, 2004; С. А. Кудченко, 2002, С. В. Оковитый и др., 2006). Leziunile ficatului se pot manifesta prin sindromul de citoliză (necroză centrolobulară), colestază, imunoinflamator, diminuarea funcției detoxicante și de sinteză.

Scopul studiului - determinarea eficacității preparatelor entomologice în tratamentul complex al afecțiunilor hepatice de diferită etiologie.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 72 pacienți cu hepatite cronice virale, toxice și de etiologie neidentificată. Pacienții au fost investigați conform programului unic până la tratament și după (3 – 6 luni) prin următoarele metode de cercetare: examenul clinic general; examenul paraclinic (analiza generală a sângelui și trombocitelor; proba cu timol; ALAT, AsAT; bilirubina; protrombina; β-lipoproteinele; fosfataza alcalină; glucoza sângelui; imunograma; proteinograma). Pacienții au fost subdivizați în patru loturi: I – martor, care urmau tratamentul standard; II - care suplimentau la tratamentul standard imuheptin, câte 2 capsule a câte 150 mg o dată în zi, la 2–3 ore după cină, timp de 3–6 luni, III – ce foloseau de rând cu tratamentul standard imupurin, câte 2 capsule a câte 150 mg o dată în zi, la 2–3 ore după cină, timp de 3–6 luni; IV – care administrau la tratamentul standard entoheptin, câte 1 capsulă a câte 150 mg 2 ori/zi până la mese, timp de 3-6 luni. Loturile pacienților examinați au fost comparabile după vârstă (ani) și durata maladiei.

Rezultate și discuții

Studiile efectuate au demonstrat, că la utilizarea imuheptinului și imupurinelui în tratamentul complex al hepatitelor de diferită etiologie s-a constatat dispariția sau micșorarea sindromului asteno-vegetativ la a 7-10-a zi, în timp ce în

lotul martor acesta s-a anihilat la a 15 zi. Sindromul algic, pe fundal de tratament cu preparate entomologice, s-a micșorat către a 8-a – 9-a zi de tratament și s-a jugulat complet (în 80% cazuri) către a 9,0 ± 0,5 zi, pe când în lotul martor sindromul algic s-a micșorat și a dispărut cu 2-3 zile mai târziu doar în 50% cazuri (termenul mediu de jugulare – 11,0 ± 1,3 zile). Sindromul dispeptic a regresat, având durata medie de jugulare 8,5 ± 0,3 zile la imupurin și 9,5 ± 0,5 zile la imuheptin, iar în lotul martor – 11,0 ± 0,5 zile.

Includerea imuheptinului, imupurinelui și entoheptinului în tratamentul complex s-a soldat cu ameliorarea stării subiective, fiind apreciată în 90-100% cazuri ca bună sau satisfăcătoare, în comparație cu 75% în lotul martor (Tab.1).

La cercetarea indicilor biochimici s-a relevat, că după 4-5 săptămâni de tratament complex cu imuheptin și imupurin, s-au micșorat semnificativ aminotransaminazele (ALAT, AsAT) și bilirubina în comparație cu lotul martor (Tab. 2). Activitatea transaminazelor s-a normalizat la 75% pacienți, care au administrat imuheptin, la 85% care au utilizat imupurin și la 95%, care au folosit entoheptin spre sfârșitul curei de tratament, în timp ce în lotul martor normalizarea acestor indici a fost semnalată în doar 45% din cazuri.

Suplimentarea imuheptinului, imupurinelui și entoheptinului la tratamentul standard a contribuit la normalizarea nivelului bilirubinei (respectiv de la 72,5 ± 2,3 până la 34,5 ± 1,8, de la 62,5 ± 0,5 până la 31,4 ± 0,3 și de la 58,6 ± 0,5 până la 31,3 ± 0,5 mmol/L; p < 0,05), în timp ce la pacienții din lotul martor el a rămas practic nemodificat (Tab. 2).

Diferențele indicilor până și după tratament sunt statistic veridice.

În lotul martor concentrația creatininei nu se modifică pe parcursul tratamentului, iar administrarea imuheptinului, imupurinelui și entoheptinului manifestă o tendință de micșorare respectiv de la 93,0 ± 2,2 până la 89,5 ± 3,7, de la

Tabelul 1

Eficacitatea clinică a imuheptinului și imupurinelui în tratamentul complex al pacienților cu hepatite cronice de diferită etiologie

Eficacitatea	Lotul I – tratament standard (n = 12)	Lotul II – tratament standard + imuheptin (n = 20)	Lotul III – tratament standard + imupurin (n = 20)	Lotul IV –tratament standard + entoheptin (n = 20)
Bună	3 (25%)	4 (20%)	4 (20%)	4 (20%)
Satisfăcătoare	6 (50%)	16 (80%)	14 (70%)	15 (75%)
Nesatisfăcătoare	3 (25%)	-	2 (10%)	1 (5%)

Tabelul 2

Influența preparatelor entomologice asupra dinamicii ALAT, AsAT și bilirubinei pe parcursul curei de tratament (M ± m)

Grupele de pacienți		ALAT (mmol/L)	AsAT (mmol/L)	Bilirubina (mcmol/L)
Lotul I – tratament standard (n = 12)	până la tratament	1,81 ± 0,2	1,48 ± 0,2	47,5 ± 0,5
	după tratament	1,52 ± 0,3	1,39 ± 0,4	46,4 ± 0,6
Lotul II – tratament standard + imuheptin (n = 20)	până la tratament	2,35 ± 0,5	2,28 ± 0,6	72,5 ± 2,3
	după tratament	1,87 ± 0,2*	1,23 ± 0,5*	34,5 ± 1,8*
Lotul III – tratament standard + imupurin (n = 20)	până la tratament	2,15 ± 0,2	2,08 ± 0,3	62,5 ± 0,5
	după tratament	1,42 ± 0,3*	1,22 ± 0,4*	31,4 ± 0,3*
Lotul IV – tratament standard + entoheptin (n = 20)	până la tratament	1,78 ± 0,1	1,52 ± 0,1	58,6 ± 0,5
	după tratament	1,18 ± 0,2*	1,08 ± 0,1*	31,3 ± 0,5*

90,0 ± 2,4 mmol/L până la 85,5 ± 3,5 și de la 58,6 ± 0,5 până la 31,3 ± 0,5 mmol/L (p > 0,05). Atât în lotul martor, cât și în cele cu imuheptin, imupurin și entoheptin, nu s-au depistat modificări esențiale ale conținutului glucozei, colesterolului și trigliceridelor (Tab. 3). Concomitent analiza detaliată a spectrului lipidic până la inițierea tratamentului cu preparate entomologice, a demonstrat că la pacienții cu hepatite cronice se constatau următoarele dereglări: majorarea cu 31,4% a lipidelor totale; cu 23,5% - a trigliceridelor; cu 29,8% - a lipoproteidelor de densitate joasă (LDL); diminuarea cu 33,1% a lipoproteidelor de densitate înaltă (HDL). Tratamentul cu imuheptin, imupurin și entoheptin a contribuit la ameliorarea semnificativă a parametrilor metabolismului lipidic. Astfel, conținutul lipidelor totale s-a micșorat respectiv cu 22%, 25% și 15%, (în lotul martor - cu 3%); al lipoproteidelor LDL - cu 17,5%, 25% și 19% (lotul martor - cu 8%). Concomitent tratamentul cu preparate entomologice, în comparație cu tratamentul standard, a contribuit la majorarea nivelului lipoproteidelor HDL de la 39,5 mg% până la 58,5 mg% (cu 48,1% p < 0,05) în cazul imuheptinului de la 40,2 mg% până la 58,0 mg% (cu 44 %, p < 0,05), în cel al imupurinelor - de la 38,5mg% până la 52,5 mg% (cu 38,2% p < 0,05).

Un compartiment important al studiului eficacității clinice l-a constituit analiza parametrilor imunității umorale și celulare la pacienții cu hepatite cronice de diferită etiologie. Astfel, în comparație cu persoanele sănătoase, în loturile de studiu s-a determinat o scădere a T limfocitelor, limfocitelor T helperi/inductori și T helperi/supresori, limfocitelor T citotoxice și B limfocitelor. Includerea imuheptinului în tratamentul complex al acestor pacienți a determinat creșterea T limfocitelor de la 55,0 ± 0,4% până la 63,0 ± 0,2%, (p < 0,05), limfocitelor T helperi/inductori de la 25,0 ± 0,3%, până la 39,0 ± 0,2% (p < 0,05), limfocitelor T citotoxice de la 18,0 ± 0,3% până la 25,0 ± 0,2%, (p < 0,001) și limfocitelor B de la 13,0 ± 0,5% până la 20,0 ± 0,4%, (p < 0,001). Pe parcursul tratamentului cu imupurin s-a observat ameliorarea verigii celulare a sistemului imunitar, cu creșterea: limfocitelor T de la 53,0 ± 0,3% până la 62,0 ± 0,2%, (p < 0,001); raportului T-helperi: T-supresori de la 25,5 ± 0,2 până la 38,0 ± 0,1, (p < 0,001); limfocitelor T citotoxice de la 18,5 ± 0,3% până la 25,0 ± 0,3%, (p < 0,001); limfocitelor B de la 11,5 ± 0,2% până la 18,5 ± 0,1%, (p < 0,001).

Analiza imunității umorale a constatat o majorare moderată a imunoglobulinelor G și M până la 15,0 ± 0,2 g/L și

2,2 ± 0,1 g/L, comparativ cu 12,0 ± 0,1 g/L și 1,45 ± 0,05 g/L la cei sănătoși (p < 0,001). Suplimentarea imuheptinului la tratamentul standard a contribuit la diminuarea conținutului IgG cu 30%, IgM - cu 25%, iar a imupurinelor - IgG - cu 20%, IgM - cu 25% în comparație cu lotul martor - cu 9,0% și cu 8,0% respectiv.

Astfel, tratamentul complex al pacienților cu hepatite cronice de diferită etiologie cu imuheptin și imupurin s-a soldat cu ameliorarea mai eficientă a tabloului clinic, a sindromului de citoliză și colestază, perturbărilor metabolismului lipidic, a imunității celulare și umorale.

Farmacoterapia hepatitelor de diferită etiologie, inclusiv și celor virale, se bazează pe tratamentul patogenetic și etiotrop. Cel etiotrop presupune terapia antivirală, care se efectuează preponderent cu preparatele interferonilor sau asocierea lor cu analogii nucleozidelor. În ultimii ani o atenție importantă se acordă studiului eficacității inductorilor interferonilor (produse de proveniență naturală sau sintetică), ca preparate antivirale și compuși cu acțiune imunomodulatoare. Ultimii sunt capabili prin influența asupra sistemului interferonilor, kilerilor naturali, fagocitozei, să diminueze încărcătura virală, să inhibe replicarea virală sau să lezeze hepatocitele infectate cu virurile hepatice. În acest context s-au studiat preparatele de origine entomologică sau analogii lor sintetici (aloferonii). Astfel, utilizarea alokinei-alfa în tratamentul hepatitelor virale B și C a contribuit la o evoluție mai benefică a tabloului clinic, al parametrilor biochimici și eliminarea din sânge a HbsAg în comparație cu lotul de control (С. И. Черныш, 2004, Ф. И. Ершов и др., 2008). Preparatele entomologice, utilizate în studiul dat, de asemenea, au ameliorat mai efectiv simptomele clinice, au diminuat activitatea transaminazelor și bilirubinei. Recent s-a constatat, că imupurinelor, produs entomologic obținut din pupele de Lepidoptere, crește rezistența nespecifică, intensifică fagocitoza și majorează procentul limfocitelor T citotoxice, date care ne sugerează despre capacitatea preparatului de a produce modularea sistemului imun pentru neutralizarea hepatocitelor infectate sau afectate (I. Pogonea, 2009). Proprietățile imunotrope ale imupurinelor, de rând cu efectele benefice în afecțiunile hepatice toxice, sunt în mare parte datorate prezenței în componența preparatelor entomologice a peptidelor, polizaharidelor și complexelor lipoproteice.

Tabelul 3

Influența preparatelor entomologice asupra dinamicii glucozei, creatininei, colesterolului și trigliceridelor pe parcursul curei de tratament (M ± m)

Grupele de pacienți		Glucoza (mmol/L)	Creatinina (mmol/L)	Colesterolul (mmol/L)	Trigliceridele (mmol/L)
Lotul I - tratament standard (n = 12)	până la tratament	4,49 ± 0,38	93,0 ± 2,5	4,90 ± 0,7	1,80 ± 0,3
	după tratament	4,38 ± 0,5	92,5 ± 3,0	4,83 ± 0,6	1,75 ± 0,4
Lotul II - tratament standard + imuheptin (n = 20)	până la tratament	4,45 ± 0,4	93,0 ± 2,2	3,15 ± 0,7	1,52 ± 0,2
	după tratament	4,34 ± 0,3	89,5 ± 3,7	3,0 ± 0,6	1,58 ± 0,4
Lotul III - tratament standard + imupurin (n = 20)	până la tratament	4,55 ± 0,4	90,0 ± 2,4	3,0 ± 0,7	1,53 ± 0,4
	după tratament	4,45 ± 0,3	85,5 ± 3,5	3,18 ± 0,6	1,50 ± 0,3
Lotul IV - tratament standard + entoheptin (n = 20)	până la tratament	4,46 ± 0,4	92,0 ± 2,4	3,16 ± 0,5	1,61 ± 0,1
	după tratament	4,33 ± 0,3	89,5 ± 3,7	3,45 ± 0,3	1,69 ± 0,3

Bibliografia

1. Cernysh SI, Kim SI, Bekker G, et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *PNAS*. 2002;99(20):12628–12632.
2. Cernysh SI, Filatova NA, Cernysh NS. Cytotoxic activity of blow fly *Calliphora vicina* hemocytes. *Journal of Insect Physiology*. 2004;50:777-781.
3. Ciuhrii M, Vernescu S. Entomologia la finele secolului XX. Lucrările celui de-al II-lea Congres „Dezvoltarea în pragul mileniului III”, București. 1999;560-567.
4. Ciuhrii M. Terapii complementare noi bazate pe substanțe biologice active extrase din insecte. Lucrările simpozionului „Priorități în dezvoltarea biotehnologiei românești”, Târgoviște, 12-13 decembrie. 2002;96-103.
5. Grigorescu M. Tratat de hepatologie. București. 2004.
6. Otvos L Jr. Antibacterial peptides isolated from insects. *J. Pept. Sci.* 2000;6(10):497-511.
7. Pogonea I. Inofensivitatea și aspectele farmacologice ale preparatului entomologic imupurin. 2009;131.
8. Ryu MJ. Activation of NF-kappaB by alloferon through down-regulation of antioxidant proteins and IkappaBalpha. *Mol. Cell, Biochem.* 2008;313(1-2):91-102.
9. Ершов ФИ. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций. Москва-Санкт-Петербург. 2008;91.
10. Куценко СА, Основы токсикологии. 2002.
11. Оковытый СВ, Шуленин СН. Клиническая фармакология гепатопротекторов. 2006;80.
12. Черныш СИ. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих. *Russian Journal of Immunology*. 2004;9:1,36.

Nicolae Bacinschi, dr., conferențiar
Catedra Farmacologie și farmacologie clinică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205412

Recepționat 16.04.2010

Particularitățile demografice ale populației vârstnice din Moldova și corelația cu problemele mari geriatrice

N. Blaja-Lisnic¹, A. Negară¹, V. Parasca², N. Bodrug³, F. Grejdianu⁴, F. Lupașcu-Volentir⁴, G. Șoric⁴, O. Maniuc⁴

¹Laboratorul Științific de Gerontologie

²Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

³Catedra medicină internă nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

⁴Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova

Demographic Peculiarities of the Geriatric Population in Moldova and Correlation with Major Geriatric Syndromes

The aim of this study was to determine the correlation between major geriatric syndromes and sex, social status, location. The survey included 669 residents aged over 65 years, the maximum age being 96 years. The study showed that the frequency of pathologies increases with age and that poly pathology is one of the characteristics of the elderly person and represents 3 or more diseases, among which are predominantly cardiovascular and locomotor system pathologies, frequently accompanied by large geriatric syndromes (falls, psychiatric disorders, mood disorders, incontinences).

Key words: geriatric population, poly pathology, geriatric syndromes.

Демографические особенности пожилых людей в Молдове и корреляции с большими проблемами престарелых

Целью исследования было определить связь между основными проблемами престарелых их полом, социальным статусом и местом жительства. В исследование были включены 669 жителей республики в возрасте от 65 лет, максимальный возраст составлял 96 лет. Исследование показало, что частота различных патологий увеличивается с возрастом, а полипатология (3 и более заболеваний) является одной из характеристик пожилых лиц. В полипатологии преобладают сердечно-сосудистые заболевания и болезни опорно-двигательного аппарата, с часто встречающимися гериатрическими синдромами (падения, психические расстройства, расстройства настроения, недержание).

Ключевые слова: пожилое население, полипатология, гериатрические синдромы.

Introducere

Conform datelor Biroului Național de Statistică, la 1 ianuarie 2007 în RM, numărul persoanelor cu vârsta de 65 de ani și mai mult constituia 368615 [10]. Populația vârstnică reprezintă un grup heterogen din punct de vedere social, demografic și economic [5]. Un aspect specific pentru RM

constă în faptul că 2/3 din persoanele în vârstă locuiesc în mediul rural. Speranța de viață la naștere în RM este de 68,4 ani; pentru bărbați fiind de 64,6 ani, iar pentru femei – de 72,2 ani. Conform datelor statistice oficiale, în 2004 față de a. 1930, ponderea persoanelor cu vârsta de 60 de ani și peste, a sporit de la 5,1% la 14,4%. Ritmul procesului de îmbătrânire demografică în RM este mult mai înalt, în comparație cu cel

din țările dezvoltate. Procesul de îmbătrânire demografică prezintă diferențieri semnificative în cadrul mediului rural, comparativ cu cel urban. Cauzele directe ale geriatrizării populației sunt: scăderea natalității, scăderea mortalității, influența fluxurilor migraționale, factorii neidentificați de ordin economic, social, politic, cultural, medico-sanitar [10].

Îmbătrânirea este un proces natural, dar prezintă dificultăți pentru vârstnic și pentru familia lui. Persoanele vârstnice suportă greu etapa de pensionare, nu fac față fragilității și unor situații medicale, greu suportă moartea prietenilor, celor apropiați, perechii sale; pentru a evita izolarea au nevoie să fie antrenați în activități, care corespund necesităților lor în prezența, de exemplu, a patologiei Alzheimer sau altor forme de demență, care afectează unul din zece americani [7], iar conform datelor din studiul nostru, precedent este întâlnit la 9% de populație vârstnică [10].

Schimbările în statutul socio-economic și diverse probleme de sănătate afectează modul de viață al persoanelor vârstnice. Conform unor studii [Hareesh R. Chandwani, et al, 2010], 56% de persoane vârstnice nu se simt fericite în viață. Majoritatea lor au probleme de sănătate, așa ca hipertensiunea arterială, însoțită de aritmie, diabet, constipație etc. Aproximativ 44% dintre vârstnici nu percep dragostea familiei lor [7]. Există și anumite particularități farmacologice, ce sunt proprii populației de peste 65 de ani [1].

Măsurile de intervenire în cadrul vârstei înaintate includ imunizarea, dieta, exercițiile fizice și sexualitatea. Abilitatea cognitivă și statutul mental trebuie să fie evaluate minuțios. Folosind o evaluare geriatrică, organizată la nivel adecvat, terapeutul și geriatrul ar putea îmbunătăți cu mult îngrijirea necesară pacienților săi vârstnici [8].

La etapa actuală studierea patologiilor cu incidență înaltă la vârstnici, este de o însemnătate deosebită, având în vedere atât speranța scurtă de viață a populației Republicii Moldova, cât și creșterea demografică a populației vârstnice [10], ceea ce impune eforturi susținute pentru spitalizarea și îngrijirea acestei categorii cu risc, extrem de vulnerabilă biologic, economic și social [6]. Iar cunoașterea aspectelor polipatologiei la persoanele din diferite localități, în dependență de statutul social și de sex, va permite studierea ulterioară și evidențierea

factorilor de risc specifici ai patologiilor, frecvent întâlnite la vârstnici și ai senescenței precoce.

Cele menționate mai sus denotă cert actualitatea problemei abordate și demonstrează necesitatea rezolvării ei.

Scopul studiului: determinarea corelației dintre problemele geriatrice majore și sex, stare socială, localitate.

Obiectivele studiului

1. Evidențierea patologiilor predominante la vârstnicii din Republica Moldova;
2. Evaluarea sindroamelor mari geriatrice la vârstnicii din Republica Moldova;
3. Determinarea problemelor geriatrice în corelație cu sexul, starea socială, localitatea.

Material și metode

În studiu au fost incluși 669 locuitori ai Republicii, cu vârsta de la 65 de ani (vârsta medie fiind de $73,3 \pm 0,24$ ani, maximă fiind de 96 de ani). Printre ei - 456 de persoane (68,2%) au constituit grupul I cu vârsta de 65 - 74 de ani, 186 persoane (27,8%) - grupul II, cu vârsta de 75 - 84 de ani și 27 de persoane (4%) - grupul III - cu vârsta de peste 85 de ani. Persoanele de gen feminin au constituit 65,5 %, majoritatea populației fiind originară din mediul rural - 68 %, iar conform clasei sociale - 39,2 % din cei studiați au fost muncitori și 42 % - agricultori, restul fiind reprezentanți ai intelectualilor (18,8%). La interogarea tuturor persoanelor, incluse în studiu, precum și conform evaluării medicului de familie - 81,3 % din populație prezintă condiții satisfăcătoare de trai, 8,8 % - condiții nesatisfăcătoare și 9,9 % - condiții bune de trai. Bărbații care au intrat în studiu, erau muncitori (46,1 %, $p < 0,01$), prezentau condiții satisfăcătoare de trai (82,2%, $p > 0,05$). Femeile prezentau un procent mai mare de agricultori (46%, $p < 0,01$) și condiții satisfăcătoare de trai (80,9%, $p > 0,05$) (Tab. 1).

Persoanele vârstnice au fost evaluate conform chestionarelor geriatrice, întocmite de către colectivul Laboratorului Științific de Geriatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, care au fost distribuite medicilor de familie din municipiul Chișinău și din Republică. Chestionarele au fost completate în

Tabelul 1

Caracteristica generală a populației vârstnice incluse în studiu

Criteriu		Incidența (n, %)	Persoane de 65 - 74 ani (n, %)	Persoane de 75 - 84 ani (n, %)	Persoane de 85 - 96 ani (n, %)	P
Genul	Masculin	231/34,5%	170/37,3%	53/28,5%	8/29,6%	> 0,05
	Feminin	438/65,5%	286/62,7%	133/71,5%	19/70,4%	
Locul de trai	Rural	451/68%	291/64,7%	139/74,7%	21/77,8%	< 0,05
	Urban	212/32%	159/35,3%	47/25,3%	6/22,2%	
Zona geografică	Nord	338/50,5%	219/48%	106/57%	13/48,1%	> 0,05
	Centru	132/19,7%	102/22,4%	25/13,4%	5/18,5%	
	Sud	199/29,8%	135/29,6%	55/29,6%	9/33,3%	
Starea socială	Intelectual	123/18,8%	97/22,1%	21/11,3%	5/18,5%	< 0,001
	Muncitor	256/39,2%	194/44%	59/31,7%	3/11,1%	
	Țăran	274/42%	149/33,9%	106/57%	19/70,4%	
Condiții de trai	Bune	63/9,9%	48/11,2%	10/5,5%	5/18,5%	> 0,05
	Satisfăcătoare	519/81,3%	345/80,4%	154/84,6%	20/74,1%	
	Nesatisfăcătoare	56/8,8%	36/8,4%	18/9,9%	2/7,4%	

baza informației, prezentate de persoana inclusă în studiu, a membrilor ei de familie, precum și conform datelor extrase din cartela de ambulator.

Rezultate și discuții

Modificările demografice mondiale necesită o încorporare satisfăcătoare a principiilor gerontologice și ale medicinei geriatrice în cadrul domeniului vast al sănătății publice.

Evaluarea geriatică complexă și corectă, cunoscând problemele somatice și geriatrice particulare, ce țin de vârsta înaintată, va permite acordarea ajutorului medico-social la 368995 persoane din Republica Moldova, care au depășit vârsta de 65 de ani și constituie 10% din populația generală a Republicii (conform datelor Biroului Național de Statistică către 01.01.2008). Ținând cont de faptul că 66% (243557) dintre vârstnici locuiesc în mediul rural, iar 34% (125438) - în mediul urban, este important de a cunoaște structura morbidității pentru persoanele în etate din Republică și de a determina cert momentele, caracteristice pentru fiecare zonă a Republicii.

De asemenea este necesar să fie evidențiate patologiele, caracteristice pentru un anumit grup de vârstă, ținând cont de faptul că 61,3 % (226122) din populația vârstnică îl constituie grupul de 65 - 74 ani, 32,7 % (120801) - 75 - 84 ani, iar 6 % (21938) reprezintă persoane, ce au trecut deja de vârsta de 85 de ani, 134 din ei depășind 100 de ani.

Evaluarea unui pacient vârstnic n-ar fi complexă fără o interpretare multilaterală în plan cognitiv, locomotor, nutrițional, timic, al autonomiei, neurosensorial, social. Acest fapt ne demonstrează și multiplele probleme generale și cele ce țin de polipatologie, depistate la vârstnicii din Republica Moldova în rezultatul studiului dat.

Vârstnicul trebuie să-și mențină aptitudinile nutriționale habituale, însă din unele motive, fie din lipsă de informație cu privire la alimentarea corectă, fie din imposibilitatea de a urma sfaturile generale ale regimului alimentar, doar 69 % dintre persoanele, care au intrat în studiu sunt normoponderali (mai

frecvent - grupul I), 18,7% - prezintă o stare de subnutriție (mai caracteristic pentru grupul III), iar 12,3% - sunt hiperponderali (mai frecvent - grupul I) ($p > 0,05$). Astfel statutul nutrițional al persoanelor, care au depășit vârsta de 65 de ani trebuie să fie evaluat și să fie propusă o tactică de alimentare rațională. Toate persoanele, angajate în procesul de îngrijire a vârstnicului, trebuie să fie instruite în domeniul nutrițional.

O problemă majoră la vârstnici este sindromul căderilor, ca rezultat al echilibrului alterat, a diminuării forței și a mobilității, ceea ce reprezintă factori de risc importanți. Căderile nu sunt o consecință inevitabilă a îmbătrânirii, la ameliorarea progresivă a echilibrului și a forței musculare, precum și înlăturarea unor probleme somatice este posibil de a reduce riscul căderilor la persoanele cu vârsta înaintată [3,4]. La vârstnici căderile se întâlnesc în 25,6% cazuri, mai caracteristice fiind pentru persoanele din grupul II și III ($p < 0,001$). Printre cauzele căderilor primul loc îl ocupă patologia cardiovasculară, fiind urmată de cauze iatrogene, neurologice, metabolice, iar traumatismele înregistrate ca rezultat al căderilor sunt semnalate în 27,5%.

Multiplele probleme ortopedice (47%), bolile neurologice (39%), un șir de suferințe poliorganice (11%), precum și unele tulburări psihice (3%) contribuie la imobilizarea pacientului vârstnic, care în 10,3% este incompletă și în 2% totală, mai des întâlnită la pacienții mai mari de 85 de ani ($p < 0,001$). Cele spuse argumentează rolul activității fizice pentru această categorie de populație.

Este necesară utilizarea strategiilor, bazate pe lucrul amnestic, stimularea mentală, compensarea mentală cu scop de promovare a activităților de stimulare cognitivă la vârstnici, deoarece demența este semnalată în 9% cazuri din cele studiate, mai caracteristică fiind pentru grupul II și III de vârstă ($p < 0,01$), iar deseori această diagnoză este insuficient studiată. Depresia se înregistrează la 27,6% dintre vârstnici, de asemenea perturbând preponderent grupul III de vârstă ($p < 0,001$) și fiind neglijată de multe ori atât de pacienți cât și de medici.

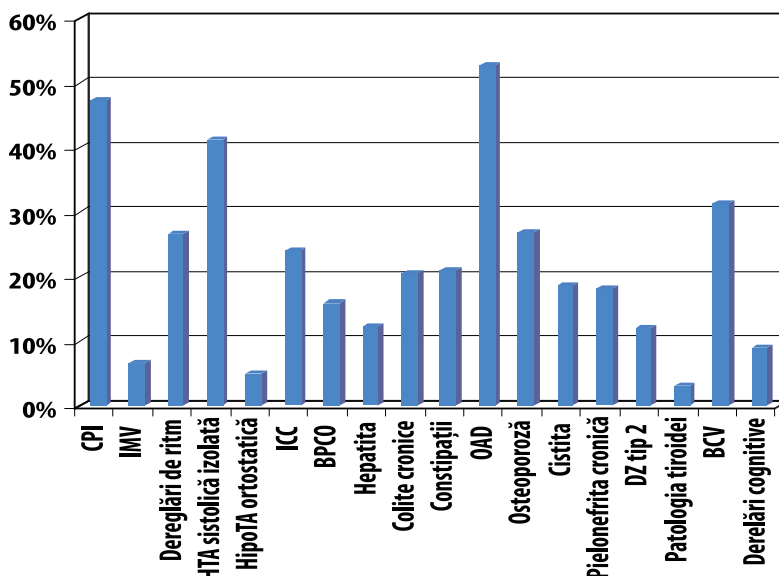


Fig. 1. Structura morbidității la vârstnici.

Abordarea tulburărilor sfincteriene, deseori este subestimată, dar provoacă discomfort considerabil și este o predispoziție spre infecție, alterare a stării generale, izolare. Astfel, incontinența de urină a fost menționată de 16,6% din persoanele examinate, în marea majoritate acestea fiind mai în vârstă de 85 de ani ($p < 0,001$).

Acordarea priorității problemelor specifice pentru geriatrie nu diminuează importanța polipatologiei la vârstnici. Printre persoanele, incluse în studiu nu au fost întâlnite cazuri de lipsă a unor patologii somatice. Existența unei maladii s-a înregistrat în 36% cazuri, în restul cazurilor fiind prezente 2 sau mai multe boli concomitente, vârstnicii trecuți de 75 de ani, având o tendință mai exprimată spre polipatologie ($p > 0,05$). Patologia cardiovasculară joacă un rol important la vârstnici, fiind menționată drept patologie de bază în 64% cazuri, interesând toate grupele de vârstă ($p > 0,05$). În structura morbidității la persoanele, incluse în studiu, unul dintre locurile de frunte îl ocupă și boala artrozică, deseori fiind întâlnită în asociere cu osteoporoza, deasemenea fiind prezente la toate grupele de vârstă ($p > 0,05$) (fig. 1).

Având un astfel de spectru al polipatologiei este dificil de a regla administrarea medicamentelor la persoanele de vârstă înaintată, la care problema iatrogeniei este foarte actuală. Astfel, 38,5% dintre persoanele examinate (mai ales cei care au trecut de vârsta de 75 de ani) urmează tratament în condiții de ambulatoriu, cu 3 și mai multe preparate medicamentoase. Polimedicația mărește direct riscul dependențelor farmaceutice și indirect eșecurile terapeutice și patologii iatrogenice. Pentru optimizarea prescrierilor medicamentoase trebuie evaluat raportul beneficiu-risc, reevaluate și reactualizate regulat prescrierile medicamentoase de lungă durată, se efectuează ierarhizarea patologiilor conform evoluției lor și impactului simptomatic, etiologic sau preventiv [3].

Analizând particularitățile de îmbătrânire la sexul masculin și feminin, am evaluat morbiditatea la vârstnici. S-au înregistrat unele deosebiri la ambele sexe, în ceea ce privește statutul nutrițional, pentru bărbați obezitatea fiind mai puțin caracteristică (7,5% vs 14,9%, $p < 0,05$). Femeile suferă mai mult de consecințele traumatice ca rezultat al căderilor (33% vs 16,3%, $p < 0,05$) și mai frecvent sunt imobilizate (23,4% vs 7,8%, $p > 0,05$). Demențele sunt, practic, în același raport întâlnite la ambele sexe, cu predominarea la bărbați a tipului vascular de demențe (76,2% vs 30,3%, $p < 0,05$). În structura polipatologiilor la bărbați evidențiem mai des infarctul miocardic vechi (9,5% vs 5,3%, $p < 0,05$), iar la femei CPI (50,4% vs 41,6%, $p < 0,05$), disritmiile (29,5% vs 21,6%, $p < 0,05$), hipertensiunea arterială sistolică izolată (44,8% vs 34,6%, $p < 0,05$), probleme gastrointestinale – colite (2,9% vs 16%, $p < 0,05$), constipații (22,6% vs 17,7%, $p > 0,05$), osteoartroză deformantă (56,1% vs 46,8%, $p < 0,05$), osteoporoză (31,6% vs 18,2%, $p < 0,01$), cistită (21% vs 13,9%, $p < 0,05$). Problemele de polifarmacie sunt mai rar întâlnite la bărbați, astfel tratament cu mai mult de 3 preparate urmează 12,2% bărbați vs 14% femei, $p > 0,05$.

Dacă evaluăm persoanele în dependență de starea socială, observăm că la intelectuali mai frecvent se întâlnește CPI (56,1%, $p > 0,05$), hipertensiunea arterială sistolică izolată

(52%, $p < 0,05$), ICC (32%, $p < 0,01$), boala artrozică (56,6%, $p > 0,05$), diabetul zaharat (16,4%, $p < 0,01$), boala cerebrovasculară (46%, $p < 0,001$). Pentru categoria de muncitor se semnalează mai des infarctul miocardic vechi (10,2%, $p < 0,05$), hipotensiunea arterială ortostatică (66%, $p > 0,05$), hepatita (16,4%, $p < 0,01$), colite (24,6%, $p > 0,05$), constipații (24,2%, $p < 0,05$), osteoporoză (29,7%, $p > 0,05$), pielonefrită (23,4%, $p < 0,05$). La agricultori întâlnim probleme de imobilizare (15%, $p > 0,05$), demență (12,8%, $p < 0,01$), depresie (29,6%, $p > 0,05$), incontinență de urină (18,3%, $p > 0,05$), bronhopneumopatie cronică obstructivă (17,5%, $p > 0,05$), cistită (23%, $p < 0,05$).

La vârstnicii din zona de nord, mai des sunt înregistrate căderi (34,3%, $p < 0,01$), demență (12,2%, $p < 0,01$), bronhopneumopatie cronică obstructivă (20,1%, $p < 0,01$), colite (23,1%, $p < 0,05$), constipații (25,2%, $p < 0,01$), boală artrozică (49,8%, $p < 0,05$), cistită (23,7%, $p < 0,001$). Pentru vârstnicii din zona centru mai caracteristică este incontinența de urină (21,2%, $p < 0,01$), CPI (54,6%, $p < 0,01$), hipertensiunea arterială sistolică izolată (44,7%, $p > 0,05$), hepatită (17,4%, $p < 0,05$), diabet zaharat (18,9%, $p < 0,05$). În zona de sud observăm preponderent probleme de imobilizare (20,6%, $p < 0,001$), depresie (39,9%, $p < 0,01$), infarct miocardic (11,6%, $p < 0,001$), disritmii (43,2%, $p < 0,001$), hipotensiune arterială ortostatică (10,6%, $p < 0,001$), insuficiență cardiacă cronică (32,2%, $p < 0,001$), osteoporoză (44,7%, $p < 0,001$), pielonefrită cronică (23,1%, $p < 0,05$).

În rezultatul studiului realizat devine cert faptul, că populația vârstnică a oricărei țări, iar în special a Republicii Moldova, ținând cont de numeroasele probleme economico-sociale, este o pătură vulnerabilă a societății, prezentând multiple probleme de ordin medical și social. Faptul că evaluarea unui pacient vârstnic trebuie să fie complexă și să intereseze și participarea medicilor de profil îngust (în afară de monitorizarea geriatriului), efectuarea numeroaselor investigații în stabilirea diagnosticului, care este mai dificilă la acest grup de vârstă, precum și administrarea mai multor preparate medicamentoase și o spitalizare mai frecventă și mai de lungă durată, în comparație cu un pacient mai tânăr de 65 de ani; toate aceste măsuri, care se cer realizate, presupun și niște cheltuieli impunătoare din partea statului.

Cunoașterea situației reale, în ceea ce privește starea sănătății vârstnicului, precum și posesia unui sistem de ierarhizare a priorităților în cazul acestor persoane, aplicarea măsurilor de profilaxie a senescenței precoce și a polipatologiei, va diminua semnificativ costurile și va reduce problemele de ordin medical și social. Conexiunea dintre cercetarea în domeniul sănătății publice și cea din alte domenii științifice poate facilita menținerea strategiilor în ceea ce privește persoana vârstnică și membrii familiei, care participă la îngrijire [2,4].

Concluzii

Frecvența patologiilor crește odată cu vârsta, iar polipatologia este una din caracteristicile persoanei în vârstă, care prezintă deseori 3 și mai multe patologii, printre ele predominând patologia sistemului cardiovascular, a aparatului locomotor,

întâlnindu-se frecvent sindroamele mari geriatrice (căderi, dereglări psihice, dereglări ale dispoziției, incontinențe).

Asupra structurii morbidității o influență aparte o au condițiile și modul de trai, în dependență de condițiile mediului înconjurător și localitate. Astfel sindroamele mari geriatrice, mai des pot fi întâlnite în zonele de nord și de sud ale țării, iar patologia cardiovasculară le este caracteristică persoanelor din zona centru și sud. Intelectualii suferă mai mult de patologii cardiovasculare, iar pentru agricultorii mai evidente sunt sindroamele geriatrice cu predominarea schimbărilor cognitive, de afectivitate, pierderea autonomiei. Unele deosebiri sunt observate și în dependență de sex.

Astfel, cunoașterea perfectă a mecanismelor de îmbătrânire și elucidarea factorilor de risc poate contribui la prevenirea anumitor efecte ale senescenței precoce [3, 9]. Prin evidențierea particularităților problemelor geriatrice, caracteristice pentru populația Republicii Moldova și prin depistarea ulterioară a factorilor de risc, s-ar putea interveni la nivel de profilaxie și de a elabora recomandări de conduită, atât pentru vârstnici cât și pentru medicii la evidența cărora se află.

Bibliografie

1. Bălăceanu-Stolnici. Geriatrie practică. București: Amaltea.
2. Blain Hubert, Franco Alain. Document européen posant les bases des actions à venir dans le domaine de la promotion de la santé de la prévention, de la recherche fondamentale et des aspects cliniques des affections liées au vieillissement. *La Revue de Gérontologie*. 2009;34(3).

3. Corpus de Gérontologie. Malestroit. 2000;1,2:188.
4. Cruz-Jenytoft JA, Franco A, Sommer P, et al. European silver paper on the future of health promotion and preventive action, basic research, and clinical aspects of age-related diseases. *Gerontotechnology*. 2008;7:331-339.
5. Ghidrai Olimpia. Geriatrie și gerontologie. Cluj-Napoca: Casa cărții de știință. 2002;384.
6. Ghiuru Rodica. Ghid de Urgențe în Geriatrie. Iași: Junimea. 2007;209.
7. Haresh R. Chandwani, Parimal J. Jivatajani, Harsha P Jivarajani. Health And Social Problems Of Geriatric Population In An Urban Setting Of Gujarat, India. *The Internet Journal of Health*. 2010.
8. Miller Karl E, Zylstra Robert G, Standridge John B. The geriatric patient: a systematic approach to maintaining health. *American Family Physician*. 2000.
9. Beers Mark H. The Merck Manual of Geriatrics. Merck Research Laboratories, Division of Merck and Co., Inc., Third ed. 2000.
10. Negară Anatolie, Blaja-Lisnic Natalia, Lupașcu-Volentir Felicia, ș. a. Evaluarea morbidității populației vârstnice din Republica Moldova. Materialele Conferinței Naționale de Geriatrie și Gerontologie cu participare internațională, București, România, octombrie, 2009;44.
11. Paladi Gheorghe. Considerații privind procesul de îmbătrânire demografică în Republica Moldova. *Akados*. 2008;3:64-69.

Nicolae Bodrug, dr. h, profesor
 Catedra Medicină internă nr. 6
 USMF "Nicolae Testemițanu"
 Chișinău, str. A. Puskin, 51
 E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Metode personalizate de evaluare și control a unor factori de risc, implicați în producerea cariei dentare

C. Boitor¹, A. Frățilă¹, M. Sabău¹, N. Vasile¹, L. Stanciu², V. Bodrug³

¹Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, România

²Universitatea „Titu Maiorescu”, București, România

³Catedra Stomatologie terapeutică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Personalized Methods of Evaluating and Monitoring Risk Factors Involved in the Development of Dental Caries

The study included 207 students aged 16-18 years studying in a college town with an industrial profile (Sibiu). They were examined clinically in the dental office with dental mirror and probe, the teeth were dried of saliva with an air stream. It was established that dietary modification and improvement of oral hygiene are key factors in decreasing the risk of dental caries.

Key words: risk factors, dental caries, students.

Методы оценки и контроля факторов риска в развитии кариеса зубов

В исследование были включены 207 студентов, в возрасте 16-18 лет городского лица промышленного профиля г. Сибиу, которые были обследованы клинически в стоматологическом кабинете с помощью соответствующего стоматологического оборудования. Было установлено, что рациональное питание и улучшение гигиены полости рта являются ключевыми факторами в уменьшении риска развития кариеса.

Ключевые слова: кариес зубов, факторы риска, студенты.

Introducere

Începând cu anii 1970 prevalența și intensitatea cariei în Europa înregistrează o scădere marcantă (1). În ciuda acestui fapt, atât în statele industrializate din Europa de Vest, dar mai ales în statele Europei de Est, rămâne încă un segment important al populației tinere, la care această patologie are o frecvență deosebită. În România intensitatea cariei cunoaște o scădere mai puțin marcantă, continuând să atingă valori de circa 2-3 ori mai ridicate decât în țările industrializate: Suedia, Finlanda, Danemarca, Elveția, Marea Britanie, Germania, etc (2).

Caria dentară este considerată astăzi o boală infecțioasă transmisibilă și progresivă cu o etiologie multifactorială. În producerea ei interacționează următorii factori: biofilmul compus din bacterii acidogene, gazda reprezentată de cantitatea și calitatea salivei, structura și morfologia dentară, alimentația cu conținut în glucide fermentabile și factorul timp legat de perioada de expunere a dinților la acizi, produși în placa dentară.

Pentru a preveni sau stopa producerea leziunilor nu este suficient să eliminăm un singur tip de factori etiologici sau numai să sporim rezistența țesuturilor dure dentare. Pe lângă acești factori este necesar să ținem cont de unele anomalii genetice, factori etiologici externi, comportamentul alimentar

individual, deoarece evoluția leziunilor carioase se înscrie într-o balanță, care implică interacțiunea a numeroși factori de risc (fig. 1).

Diagnosticul riscului la carie trebuie efectuat încă de la prima consultație printr-o anamneză a stării generale, un interogatoriu legat de factori externi, un examen clinic, radiologic și, eventual, teste salivare complementare biofizice și microbiologice.

În literatură există numeroase studii publicate despre rolul unor factori în determinarea riscului la caria dentară (4, 5, 6). În cercetarea noastră am considerat, că metoda propusă de Academia Americană de Stomatologie Pediatrică de apreciere a factorilor, care determină riscul la carie răspunde cel mai bine condițiilor dintr-un cabinet stomatologic obișnuit (3). Conform acestora factorii, care trebuie evaluați pentru aprecierea riscului individual la carie, pot fi grupați sub forma unui tabel simplu, care să permită încadrarea în cele trei categorii (tabelul 1).

Profilaxia individualizată a cariei are ca finalitate diagnosticul precoce și, implicit, stabilirea gradului de activitate a acesteia. Aceste date sunt necesare pentru stabilirea nevoilor corecte de tratament, atât invaziv cât și neinvaziv prin remineralizări, care utilizează metode relativ simple, printre care banalul și obligatoriul periaj zilnic cu paste de dinți fluorurate.

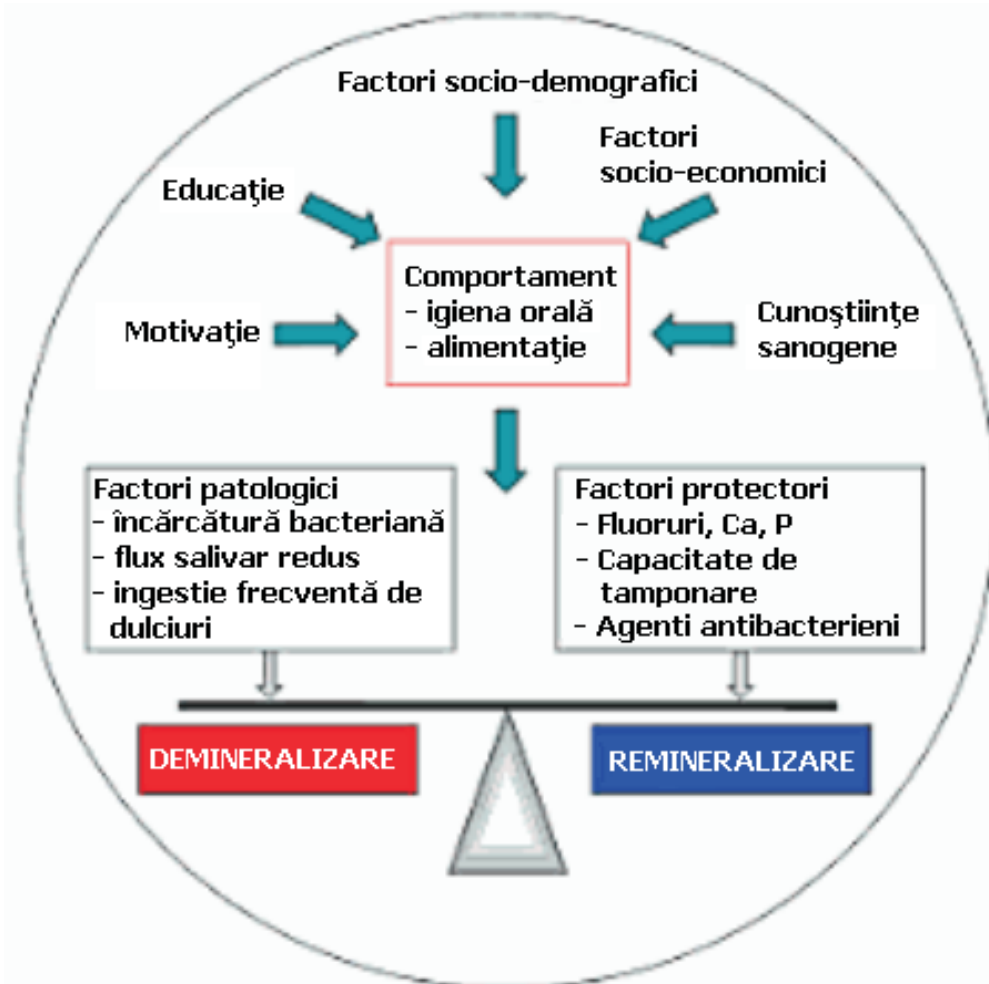


Fig. 1. Balanța cariei și factorii care o influențează.

Tabelul 1

Metoda de încadrare în categoriile riscului la carie, propusă de Academia Americană de Stomatologie Pediatrică (3)

Factori evaluați	Risc scăzut	Risc moderat	Risc crescut
Semne clinice • Cariile ale dentinei în ultimii 2 ani • Cariile ale smalțului • Placă dentară vizibilă • Nivel crescut al SM	• Fără carii în ultimii 2 ani • Fără carii ale smalțului • Fără placă vizibilă și gingivită	• Cariile în ultimii 2 ani • 1 carie incipientă a smalțului • Gingivită	• Cariile ale dentinei în ultimul an • Cariile vizibile radiografic • Cariile în smalț > 1 • Placă vizibilă pe dinții anteriori • Nivel crescut al SM • Purtători de aparate ortodontice • Hipoplazii ale smalțului
Factori externi care influențează sănătatea dentară • Expunerea la fluoruri • Consumul de glucide • Nivelul socio-economic • Control stomatologic regulat	• Aport optim de fluor sistemic și topic • Consum de glucide numai la mesele principale • Nivel socio-economic crescut • Vizite regulate la stomatolog	• Aport insuficient de fluor sistemic și topic • Consum de glucide între mese de 1-2 ori pe zi • Nivel socio-economic mediu • Vizite neregulate la stomatolog	• Aplicații topice insuficiente ale fluorului • Consum de glucide > 3 ori pe zi între mese • Nivel socio-economic scăzut • Fără arondare la stomatolog
Starea generală de sănătate • Cariile active la mamă • Patologii generale • Secreție salivara deficitară			• Prezența cariilor active la mama copilului preșcolar • Copil cu boli generale • Factori care modifică secreția salivară (cantitativ și calitativ)

* în cazul când sunt prezenți factori de risc din mai multe categorii pacientul va fi încadrat în categoria cea mai deficitară.

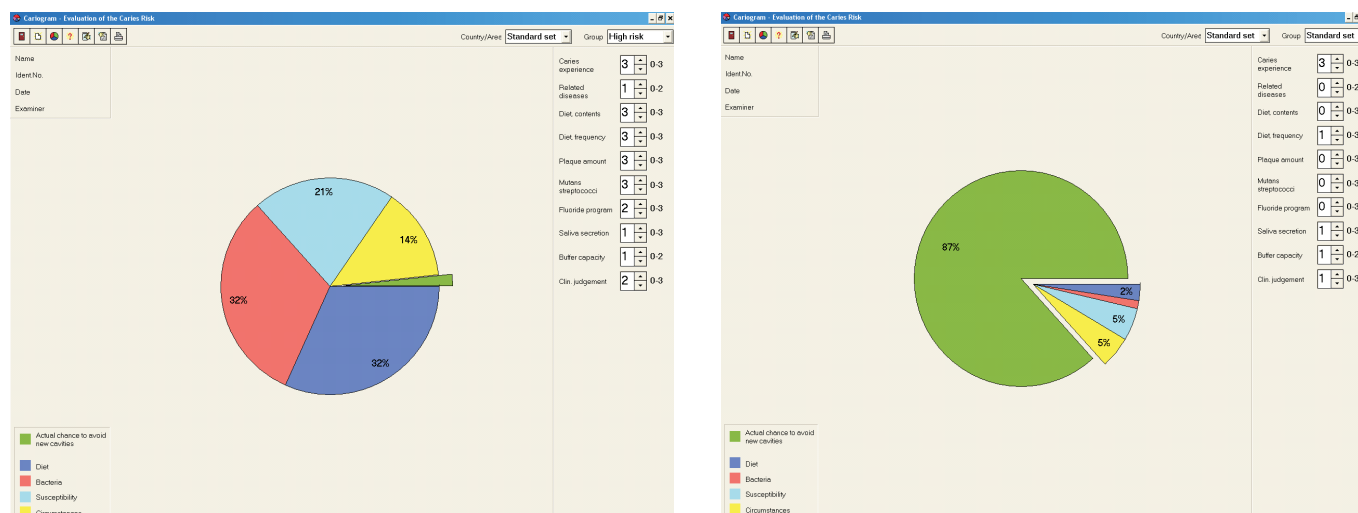


Fig. 2. Cariograma pacientei A.M.B. la începutul și sfârșitul examinării.

Material și metode

Au fost luați în studiu un număr de 207 elevi, cu vârsta de 16-18 ani, care studiază la un liceu cu profil industrial din municipiul Sibiu. Ei au fost încadrați după criteriile menționate în categoriile riscului la carie, conform tabelului 2.

Aceștia au fost examinați clinic în cabinetul stomatologic cu oglinda și sonda dentară, dinții fiind uscați de salivă cu jetul de aer al unitului. Datele obținute au fost consemnate în fișe individuale de profilaxie, pe baza cărora am calculat indicii de intensitate: procentul dinților cariati, DMF-T și DMF-S la începutul și la sfârșitul studiului.

Lotului experimental i s-au aplicat următoarele proceduri: testarea plăci bacteriene prin colorare cu soluție eritrozină 2%, instructaj privind periajul dentar corect, efectuat pe un model didactic și evidențierea riscului la caria dentară cu ajutorul programului informatic Cariogram (6,7). Programul informatic, propus de școala medicală suedeză, este un program grafic intuitiv bazat pe calculul probabilității de a preveni apariția unor noi leziuni carioase, luând în calcul ponderea diferiților factori de risc (exprimarea riscului este redată în program prin șansa de a preveni apariția unor noi leziuni, marcată grafic prin sectorul verde, care se modifică

Tabelul 2

Distribuția riscului carial la loturile studiate în funcție de criteriile de evaluare adoptate

	Total subiecți	Nr. subiecți cu risc scăzut	Procent %	Nr. subiecți cu risc mediu	Procent %	Nr. subiecți cu risc crescut	Procent %
Lot martor	110	9	8	18	16	83	76
Lot experimental	97	8	8	28	29	61	63
Total	207	17	8	46	22	144	70

Tabelul 3

Datele medicale ale lotului martor la începutul și sfârșitul studiului

Lot martor	Nr. dinți examinați	Nr. dinți cariați	Nr. dinți lipsă	Nr. dinți obturați	DMF-T	Nr. suprafețe examinate	Nr. suprafețe cariate	Nr. Suprafețe lipsă	Nr. suprafețe obturate	DMF-S
Început	3024	307	42	231	5,27	13870	498	210	333	9,46
Sfârșit	2891	375	73	291	6,97	13726	588	354	396	12,62

Tabelul 4

Datele medicale ale lotului experimental la începutul și sfârșitul studiului

Lot exp.	Nr. dinți examinați	Nr. dinți cariați	Nr. dinți lipsă	Nr. dinți obturați	DMF-T	Nr. suprafețe examinate	Nr. suprafețe cariate	Nr. suprafețe lipsă	Nr. suprafețe obturate	DMF-S
Început	2656	240	60	165	4,79	12117	372	299	230	9,28
Sfârșit	2649	252	67	182	5,16	12082	389	334	252	10,05

după profilaxie). Cu ajutorul acestui program am apreciat riscul fiecărui subiect din lotul experimental la începutul și sfârșitul studiului, conform figurii 2.

Rezultate și discuții

După un interval de 18 luni, loturile au fost examinate din nou, iar datele au fost consemnate în fișele de profilaxie, pe baza cărora s-au alcătuit tab. 3 și 4, care cuprind datele medicale de la începutul și sfârșitul studiului.

Pentru confirmarea rezultatelor obținute l-am analizat statistic, folosind programul epidemiologic Epi - Info W.H.O., Geneva 1995. Am supus comparării statistice numărul de dinți/suprafețe cariate din lotul experimental, față de lotul martor, înainte și după tratament.

Caracteristicile studiate fiind de tip calitativ alternativ am aplicat testul χ^2 (Chi²), în care semnificația statistică este certă atunci, când indicatorul calculat este mai mare decât cel Tabelul $\chi^2 > p$ Tabelul, respectiv avem diferențe nesemnificative statistic când $\chi^2 < p$ (tabelul 5).

În urma comparării statistice a rezultatelor obținute la cele două loturi, am alcătuit un tabel, care să evidențieze separat efectul asupra sănătății dentare, obținut doar prin îmbunătățirea igienei și alimentației efectuate individual de subiecții examinați, datele sunt prezentate în tab. 5.

În privința încadrării subiecților față de riscul la carie, valoarea obținută de noi pentru riscul scăzut și mediu, este de aproximativ 31% și este de aproape două ori mai mică față de

valoarea, raportată în studiile efectuate în țările industrializate din Europa de Vest (9, 10, 11).

Măsurile igieno-dietetice, adoptate de pacienții din lotul experimental, au determinat o creștere a χ^2 de la 2,02 la începutul studiului la 16,47 la sfârșitul studiului, mărind diferența față de p Tabelul, ceea ce duce la concluzia, că s-a produs o creștere mai mică a numărului de dinți cariați în lotul experimental față de lotul martor, în urma schimbărilor produse prin anihilarea unor factori de risc.

În mod similar, χ^2 calculat pentru dinți obturați a crescut de la 4,44 la începutul studiului, la 18,07 la sfârșitul studiului, ceea ce duce la interpretarea, că această creștere este datorată măsurilor preventive însușite și aplicate individual.

Pentru dinții lipsă am obținut rezultate neconcludente explicabile, în parte, prin timpul redus cât a durat experimentul și/sau numărul redus de subiecți, aflați în studiu. Cu alte cuvinte putem afirma, că scăderea intensității cariei la lotul, care a beneficiat de măsuri de profilaxie individualizată, bazată pe controlul factorilor bacterieni și alimentari, a condus la o scădere a numărului de dinți cariați de circa 2,34% față de lotul martor.

Concluzii

Modificarea comportamentului alimentar și îmbunătățirea igienei orale sunt factorii cheie, care determină scăderea riscului la carie dentară.

Tabelul 5

Rezultatele comparării statistice a datelor medicale ale pacienților din lotul experimental față de lotul martor

Lot experimental	Înainte de tratament			După tratament		
	χ^2	p	semnificație	χ^2	p	semnificație
Dinți cariați	2,02	0,15	s	16,47	0,00005	s
Suprafețe cariate	484,88	0,00001	s	428,15	0,00001	s
Dinți lipsă	6,10	0,01	s	0,0005	0,099	ns
Suprafețe lipsă	30,62	0,00001	s	0,85	0,35	s
Dinți obturați	4,44	0,035	s	18,07	0,00002	s
Suprafețe obturate	7,71	0,005	s	16,77	0,00004	s

Programul informatic de apreciere a riscului global la carie este un mijloc util, care permite scurtarea timpului de apreciere a riscului, ușurând munca echipei medic-pacient. El contribuie la o mai bună cunoaștere a factorilor de risc, care trebuie anihilați pentru a preveni apariția unor noi leziuni.

Bibliografie

- Petersen PE. Changing Oral Health Profiles of Children in Central and Eastern Europe <http://www.wholcollab.od.mah.se/expl/cappbasepubl.html>
- Petersen P E. Oral health status among schoolchildren in Romania. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994;22:90-93.
- American Academy of Pediatric Dentistry. Clinical guideline on pediatric restorative dentistry. American Academy of Pediatric Dentistry, ed. Reference Manual 2004-2005. Chicago, 2005.
- Domejean S, Orliquet. La demarche medicale en cariologie. *Clinic.* 2007;28(9):493-501.
- Blique Michel. Prevention de la carie: evaluer les facteurs de resque pour une prise en charge rationnelle. *Clinic.* 2007;6:27-33.
- Roy Veronique. Comment evaluer les facteurs du resque carieux chez l'enfant de 0 à 15 ans pour mieux les controler? *Clinic.* 2007;6:34-42.
- Featherstone JDB. The continuum of dental caries – evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res.* 2004;83:39-42.
- Axelsson P. Diagnosis and risk prevention of dental caries. Chicago: Quintessence Pub co. 2000.
- Cariogram version 2.01 50813 <http://www.db.od.mah.se/car/cariogram/cariograminfo.html> Cariogram.
- Petersen HG, Twetman S, Bratthal D. Evaluation of a computer program for caries risk assessment in schoolchildren. *Caries Res.* 2002;36(5):327-40.
- Boitor Gh. Cornel. Metode și tehnici de profilaxie dentară individualizate: teză de doctorat UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca. 2005.
- Raitio M. Caries Risk Determination and Cost-Effectiveness of Target Prevention in Adolescents. Oulu University Press. 2002.
- Sinika V. Caries-Preventive Treatment Approaches for Children and Youth at two Extremes of Dental Health in Helsinki, Finland, Institute of Dentistry, Department of Oral Public Health, Electronic Version of <http://ethesis.helsinki.fi>
- Miller C, Blique M. Les conseils dietetiques en dentisterie preventive. *Realités cliniques.* 2000;11(1):33-49.

Cornel Boitor
 Universitatea „Lucian Blaga”
 Sibiu, România
 E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Influența ozonului și a Bio-R asupra indicilor peroxidării lipidice la bolnavii cu ulcer cornean

C. Ceban

Catedra Oftalmologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Influence of Ozone and Bio-R on Lipid Peroxidation Indices in Patients with Corneal Ulcer

The aim of the study was to assess the influence of ozone and the drug Bio-R on the indices of lipid peroxidation and total antioxidant activity in blood serum of patients with corneal ulcer. The study included 60 patients (60 eyes) with corneal ulcer. Inclusion of ozone and the drug Bio-R in the basic pharmacotherapy of corneal ulcer diminished the duration and intensity of the inflammatory processes, the stromal edema and subjective discomfort in the eye; improved patient's quality of life; reduced the number of complications of this pathology 3 times; effectively increased the mobilization of body reserves and was characterized by a lack of side effects.

Key words: ozone, Bio-R, lipid peroxidation, corneal ulcer.

Влияние озона и Bio-R на показатели перекисного окисления липидов у больных с язвой роговицы

Цель исследования заключалась в оценке влияния озона и препарата Bio-R на показатели перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности сыворотки крови больных с язвой роговицы. В исследование были включены 60 пациентов (60 глаз) с язвой роговицы. Включение озона и Bio-R в базисный состав фармакотерапии язвы роговицы позволяет уменьшить длительность и интенсивность воспалительных процессов, отек стромы, субъективное ощущение дискомфорта в глазу, что улучшает качество жизни пациентов и позволяет снизить в 3 раза число осложнений данной патологии.

Ключевые слова: озон, Bio-R, перекисное окисление липидов, язва роговицы.

Introducere

În pofida succeselor considerabile în tratamentul patologiilor inflamatorii ale globului ocular, elaborarea metodelor noi de tratament patogenetic este una din direcțiile principale ale oftalmologiei contemporane.

Ulcerul cornean rămâne să fie una dintre problemele actuale ale oftalmologiei contemporane datorită frecvenței

sale și evoluției severe, ce cauzează scăderea dramatică a acuității vizuale (în 6,3-23,2 % cazuri), sau chiar pierderea ochiului [5, 6]. Frecvența complicațiilor ulcerelor corneene (descemetocel, perforare, abscedare a corneei, endoftalmită și panoftalmită) variază între 9% și 37,9% în ulcerile de origine bacteriană, între 19% și 32% – de origine imunologică, perforarea corneei are loc în 21-76% dintre ulcerile de ori-

gine combustională [5, 6, 7]. În prezent sunt certe nu doar efectele pozitive, dar și cele negative ale antibioticoterapiei tradiționale: dezvoltarea disbacteriozei și asocierea infecției micotice, majorarea numărului tulpinilor de microorganisme antibioticorezistente [4], dezvoltarea reacțiilor alergice [7]. Dificultăți în tratamentul ulcerului cornean apar, în mare parte, din cauza faptului, că aproximativ în 50% cazuri nu se poate determina agentul patogen și se aplică terapia empirică, adaptată la tabloul clinic al bolii. Descoperirea și elaborarea metodelor terapeutice patogenetice noi ale ulcerului cornean sunt o problemă actuală a oftalmologiei contemporane. A fost stabilit, că o influență pozitivă enormă o au preparatele cu acțiune citoprotectoare. În ultimii ani, în practica medicală se utilizează preparatul Bio-R, eficiența căruia a fost demonstrată în diverse patologii ale organelor interne. Referitor la acest fapt, în literatura mondială de specialitate sunt date despre eficiența înaltă a preparatului citoprotector Bio-R în diverse patologii. Însă, nu am găsit lucrări, care ar descrie eficiența preparatului Bio-R în practica oftalmologică și acest fapt a servit drept argument pentru efectuarea studiului respectiv. Un component nou al terapiei imunostimulatoare contemporane este administrarea soluției fiziologice ozonate, atât în infuzii sistemice, cât și în injecții locale. În literatura oftalmologică nu sunt publicate date științifice despre utilizarea ozonului în tratamentul ulcerelor corneene, de aceea am studiat această metodă în studiul dat [13].

Scopul studiului – studierea influenței ozonului și a preparatului Bio-R asupra indicilor peroxidării lipidice și ai activității antioxidante totale în serul sanguin al pacienților cu ulcer cornean.

Material și metode

În studiu au fost incluși 60 de bolnavi (60 de ochi) cu ulcer cornean (34 bărbați, 26 femei), cu vârsta medie – $56,4 \pm 2,8$ ani. Ulcerele corneene erau de etiologie diversă: posttraumatică – 65%, neurotrofică – 10%, imună – 5%, postcombustională

– 5%, iar în 15% cazuri factorul patogenetic al ulcerelor corneene nu a putut fi stabilit.

La majoritatea bolnavilor (45 ochi, 75%) ulcerale erau situate în centrul corneei sau pe 2/3 din suprafața ei. Marginile ulcerelor erau infiltrate sau edemațiate, dimensiunile zonei infiltrate variau între 2 și 6 mm. Dimensiunea medie a ulcerelor corneene constituia 4 ± 2 mm.

Bolnavii cu ulcere corneene au format 3 loturi comparabile. Lotul I a inclus 20 de bolnavi (20 de ochi) cu ulcer cornean, la 7 (35%) dintre ei procesul patologic avea evoluție severă, la 13 (65%) – severitate medie. Adițional la terapia conservativă de bază (administrarea sistemică sau/și locală a preparatelor antibacteriene antiinflamatoare și desensibilizante, cât și a preparatelor dezintoxicante și de stimulare a regenerării) pacienții lotului dat au administrat în sacul conjunctival colir de antibiotic, combinat cu Sol. Bio-R 0,5%, de 5-6 ori pe zi pe durata tratamentului, paralel s-au administrat injecții subconjunctivale 0,5 ml timp de 1 săptămână. Bio-R reprezintă un remediu cu proprietăți citoprotectoare și regeneratoare, care stabilizează membranele lisosomale și celulare. Aminoacizii, microelementele Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr și oligopeptidele, care intră în componența sa, stimulează procesele de regenerare ale țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și umorale. Lotul II a inclus 20 de pacienți (20 de ochi) care, suplimentar la tratamentul de bază, au administrat soluție fiziologică ozonată cu concentrația ozonului 2-4 mg/l. Soluția ozonată se administra intravenos, de 2-3 ori pe săptămână și în injecții subconjunctivale. Dintre pacienții acestui lot, la 10 (50%) procesul patologic avea evoluție moderată și la 10 (50%) – evoluție severă. Lotul III a inclus 20 de pacienți (20 de ochi) cu ulcer cornean, care au administrat doar farmacoterapie tradițională. Dintre aceștia, la 8 (40%) pacienți procesul patologic avea evoluție severă, la 12 (60%) pacienți – severitate medie. La pacienții din toate trei loturi a fost evaluată concentrația de citokine în serul sanguin, folosind metoda imunofermantativă cu ajutorul test-sistemelor de diagnostic ale firmelor

Tabelul 1

Scala Parmar P. de apreciere a severității cheratitelor ulcerose

Indicele	Descrierea	Scorul în puncte
1. Caracteristica defectului ulceros: Localizarea	- Periferică - Paracentrală - Centrală	1 2 3
Dimensiunile	- până la 2 mm - 2,1-5 mm - 5,1-7 mm - mai mult de 7 mm	1 2 3 4
Profundimea defectului	- până la 1/3 din grosimea corneei - 1/2-2/3 din grosimea corneei - mai mult de 2/3 din grosimea corneei	1 2 3
Prezența complicațiilor	- neovascularizare, hipertensiune oculară, formarea sinechiilor, tamponarea ulcerului cu iris, catarctă complicată; - descemetocel, perforarea corneei - decolarea tunicilor, endoftalmită, panoftalmită	1 2 3
2. Reacția inflamatorie în camera anterioară a ochiului	- 5-10 celule în câmpul de vedere - până la 50 de celule în c/v, opalescență, precipitate - mai mult de 50 de celule în c/v, bride fibrinoase, hipopion	1 2 3
TOTAL		16

«Протеиновый контур» și «Цитокин» (Sanct-Petersburg) conform metodologiei descrise de producător [10]. Pentru referință, concentrația de citokine și statutul imunologic au fost examinate la 10 persoane condiționat sănătoase.

Caracterul și evoluția procesului ulceros, cât și eficiența tratamentului aplicat, au fost apreciate conform următoarelor semne clinice: lipsa reacției inflamatorii, termenii de început și finisare ai epitelizării, gradul de opacifiere a corneei, prezența în cornee a neovascularizării, termenii de însănătoșire, numărul și tipul complicațiilor.

Cercetarea indicilor microcirculației s-a efectuat prin metoda fluometria neinvazivă LASER-Doppler cu ajutorul instalației ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

Pentru aprecierea cantitativă a gradului de opacifiere a corneei s-a utilizat scala de 5 puncte elaborată de Vovc: 5 – opacifierea severă a corneei cu dezvoltarea rețelei vasculare ramificate; 4 – opacifiere gravă cu acoperirea câmpului de vedere, ocupând de la ½ până la ¼ din suprafața corneei și vascularizare accentuată; 3 – opacifiere de intensitate medie, acoperind o parte din câmpul de vedere, ocupând o suprafață nu mai mare de ¼ din corneea și neovascularizare la periferie; 2 – opacifiere neînsemnată, semitransparentă, ocupând o parte minoră din câmpul de vedere, cu neovascularizare la 2-3 mm de la regiunea limbală în 1-2 cadrane; 1 – corneea practic transparentă cu vase singulare în regiunea limbală.

Termenii de adresare din ziua debutului procesului a pacienților din ambele loturi au fost de 5-7 zile. Toți bolnavii au fost examinați fiind efectuate visometria, biomicroscopia segmentului anterior cu determinarea sensibilității corneei, proba cu fluoresceină, Bengal-Roz și fotoînregistrarea, examenul ocular ecobiometric transpalpebral, cercetarea frotiurilor conjunctivale. Severitatea cheratitelor ulceroase s-a determinat conform scalei Parmar P [1].

Drept criterii ale evoluției pozitive s-au considerat dispariția sindromului cornean, resorbția maselor necrotice și a infiltrării stromei corneene, resorbția hipopionului, epitelizarea corneei, creșterea acuității vizuale.

Prelucrarea statistică a fost efectuată prin utilizarea programului Statistica cu aprecierea anterioară a indicelui de disociere și prin utilizarea criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Tabloul clinic al ulcerului cornean, descris la momentul spitalizării, era practic identic la toți pacienții din toate trei loturi de studiu, fără diferențe majore, fiind prezent sindromul cornean pronunțat, infiltrat stromal cu ulcer, înconjurat de edem cornean și reacție inflamatorie moderată sau severă în camera anterioară.

Evoluția ulcerului cornean în dependență de terapia administrată este prezentată în tab. 2.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 2) arată, că tratamentul complex, suplimentat cu soluție ozonată și Bio-R la bolnavii cu ulcer cornean este semnificativ mai eficient, în comparație cu cel de bază, iar terapia cu ozon, la rândul ei, este mai eficientă decât cea cu Bio-R, deși nesemnificativ. Astfel, perioada de curățire a ulcerului de mase necrotice în lotul I a fost de 2 ori ($p < 0,05$), iar în lotul II – de 2,1 ($p < 0,05$) ori mai mică decât în lotul III, dispariția edemului perifocal și a infiltrării stromei a finisat la ziua $5,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) în lotul I și la ziua $5,4 \pm 0,13$ ($p < 0,001$) în lotul II, în timp ce la pacienții din lotul III același indice a fost de $9,2 \pm 0,14$ zile. Epitelizarea completă a defectului cornean a avut loc mai rapid la pacienții din lotul I (ziua $6,3 \pm 0,14$; $p < 0,001$) și la cei din lotul II (ziua $5,9 \pm 0,13$; $p < 0,001$) în comparație cu lotul III (ziua $11,8 \pm 0,17$). Resorbția hipopionului de asemenea s-a accelerat de 1,6 și 1,7 ori în loturile I și II, finisându-se după $3,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) și $3,5 \pm 0,15$ ($p < 0,001$) zile, respectiv, în timp ce în lotul III procesul dat a finisat peste $6,1 \pm 0,15$ zile. Pe fundalul tratamentului administrat, dispariția simptomelor inflamației, a sindromului cornean și a sindromului dolo, au avut loc mai rapid de 1,7; 1,5 și 1,5 ori, respectiv, în lotul I și de 1,9; 1,6 și 1,5 ori – în lotul II în comparație cu lotul III, care a administrat terapia de bază.

Includerea Bio-R în tratamentul complex al ulcerelor corneene a permis reducerea semnificativă a complicațiilor în urma patologiei date. Pe parcursul studiului, ulcerul a progresat până în profunzimea corneei, formând descematocele, doar la 2 (10 %) pacienți, care primeau tratamentul complex, suplimentat cu Bio-R. Alte complicații, ca perforarea corneei, endoftalmită și panoftalmită, nu s-au depistat la acești pacienți.

Administrarea soluției ozonate a permis reducerea complicațiilor în perioada de convalescență la pacienții din lotul

Tabelul 2

Indicii eficacității clinice în dependență de terapia administrată la pacienții cu ulcer cornean

Semnul clinic	Lotul de bolnavi		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Epitelizarea corneei, zile:	$6,3 \pm 0,14^{***}$	$5,9 \pm 0,13^{***}$	$11,8 \pm 0,17$
Resorbția infiltrării, zile:	$5,8 \pm 0,14^{***}$	$5,4 \pm 0,13^{***}$	$9,2 \pm 0,14$
Resorbția hipopionului, zile:	$3,8 \pm 0,14^{***}$	$3,5 \pm 0,15^{***}$	$6,1 \pm 0,15$
Rezolvarea inflamației, zile:	$8,9 \pm 0,15^{***}$	$8,0 \pm 0,16^{***}$	$15,1 \pm 0,14$
Dispariția sindromului cornean, zile:	$8,2 \pm 1,04^{***}$	$7,9 \pm 1,01^{***}$	$12,4 \pm 1,1$
Dispariția sindromului dolo, zile:	$9,1 \pm 1,03^{***}$	$8,7 \pm 1,04^{***}$	$13,2 \pm 1,21$

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică între datele loturilor I și II și datele lotului III.

II. Astfel, descemetocele s-a dezvoltat la 1 (5%) pacient, fiind unica complicație înregistrată la pacienții din lotul dat.

În lotul III, perioada postterapeutică s-a complicat cu descemetocele la 3 (15%) pacienți, iar la alții 2 (10%) pacienți a avut loc perforarea corneei și la 1 (5%) – endoftalmită, care au necesitat intervenții chirurgicale de urgență (conjunctivoplastie, amnionoplastie, blefarorafie).

Astfel, trebuie de menționat, că includerea Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corneene a determinat reducerea numărului de complicații grave de 3 ori, în comparație cu utilizarea doar a terapiei de bază.

Opacifierea corneei în consecința ulcerului cornean a avut loc semnificativ mai intens în lotul III, în comparație cu loturile I și II. Cu atât mai mult, opacifierea depășea limitele defectului cornean cu 1,5-2 mm la majoritatea pacienților din lotul III (13 persoane, 65%).

Ulcerale corneene au determinat majorarea nivelurilor de citokine proinflamatorii în serul sanguin al bolnavilor. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor sub influența diferitelor scheme de tratament este prezentată în tab. 3.

Tabloul 3

Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor pe parcursul studiului (M ± m)

Indice	Loturile de pacienți		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
IL-1β, pg/ml			
inițial	99,4 ± 6,3	98,5 ± 5,9	95,4 ± 5,8
după 7 zile	76,3 ± 4,1***	72,6 ± 4,2***	82,8 ± 6,1***
după 14 zile	21,3 ± 5,8***	18,5 ± 3,7***	49,4 ± 4,9***
TNFα, pg/ml			
inițial	87,1 ± 4,3	87,9 ± 5,0	88,5 ± 5,6
după 7 zile	62,9 ± 5,4***	59,3 ± 5,1***	71,2 ± 4,8***
după 14 zile	18,4 ± 5,1***	15,6 ± 4,0***	31,3 ± 5,3***
IL-8, pg/ml			
inițial	112,3 ± 5,3	110,9 ± 6,1	110,4 ± 5,3
după 7 zile	81,9 ± 4,9***	79,3 ± 4,8***	92,8 ± 4,7***
după 14 zile	45,7 ± 6,0***	40,8 ± 5,5***	70,8 ± 6,0***

Notă: *** p < 0,001 – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Astfel s-a constatat (tab. 3), că sub influența terapiei suplimentate cu Bio-R, concentrația interleukinei-1β (IL-1β) în ser s-a micșorat de la 99,4 ± 6,3 până la 76,3 ± 4,1 pg/ml (cu 23,2%, p < 0,001) la a 7-a zi de tratament, la a 14-a zi – de 4,7 ori, atingând nivelul mediu de 21,3 ± 5,8 pg/ml (p < 0,001). În pofida micșorării veridice a IL-1β, concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată, în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase (8,6 ± 1,5 pg/ml). Simultan cu acest fapt a fost stabilit, că pe fundalul tratamentului cu Bio-R, a diminuat activarea factorului necrozei tumorale-α (TNFα) de la 87,1 ± 4,3 până la 62,9 ± 5,4 pg/ml (cu 27,8%, p < 0,001) la ziua a 7-a și până la 18,4 ± 5,1 pg/ml - la ziua a 14-a, fiind, însă, de aproximativ 2,6 ori mai mare, în comparație cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 ± 1,1 pg/ml). La finele tratamentului cu Bio-R, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 112,3 ± 5,3 până la 45,7 ± 6,0 pg/ml sau de 2,5 ori (p < 0,001), în comparație cu datele inițiale.

În lotul II, care a administrat soluție ozonată, influența terapiei suplimentate a fost mai evidentă, comparativ cu loturile I și III: concentrația interleukinei-1β (IL-1β) în ser s-a micșorat de la 98,5 ± 5,9 până la 72,6 ± 4,2 pg/ml (cu 26,2%, p < 0,001) la a 7-a zi de tratament și de 5,3 ori la ziua a 14-a, atingând nivelul mediu de 18,5 ± 3,7 pg/ml (p < 0,001), însă concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată, în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase. Activarea factorului necrozei tumorale-α (TNFα) de la 87,9 ± 5,0 până la 59,3 ± 5,1 pg/ml (cu 32,5%, p < 0,001) la ziua a 7-a și până la 15,6 ± 4,0 pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă de aproximativ 2,2 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase. La finele tratamentului cu soluție ozonată, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 110,9 ± 6,1 până la 40,8 ± 5,5 pg/ml sau de 2,7 ori (p < 0,001) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii lotului martor, care administrau doar terapia de bază, de asemenea s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii: IL-1β a scăzut de la 95,4 ± 5,8 până la 82,8 ± 6,1 pg/ml (cu 13,2%, p < 0,001) la ziua a 7-a de tratament și până la 49,4 ± 4,9 pg/ml (p < 0,001) la ziua a 14-a, adică de 1,9 ori. Paralel s-a înregistrat scăderea nivelului de activare a TNFα spre ziua a 7-a de la 88,5 ± 5,6 până la 71,2 ± 4,8 pg/ml (cu 19,5%, p < 0,001) și până la 31,3 ± 5,3 pg/ml la ziua a 14-a de tratament, totodată fiind de 4,4 ori mai mare, comparativ cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 ± 1,1 pg/ml). La finele studiului, la pacienții lotului martor IL-8 s-a micșorat de la 112,3 ± 5,3 până la 45,7 ± 6,0 pg/ml sau de 2,5 ori (p < 0,001), în comparație cu datele inițiale.

Valorile indicelui fagocitar (IF), al numărului fagocitar (NF) și al concentrației imunoglobulinelor la ziua a 5-a de tratament sunt prezentate în tab. 4.

Tabloul 4

Valorile indicelui fagocitar, al numărului fagocitar și al concentrației imunoglobulinelor sub influența diferitelor scheme de tratament la ziua a 5-a de tratament.

Indici	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Ig G, g/l	2,1 ± 0,12*	2,2 ± 0,11*	1,87 ± 0,01
Ig A, g/l	0,52 ± 0,01*	0,58 ± 0,01*	0,43 ± 0,03
Ig M, g/l	0,07 ± 0,01*	0,06 ± 0,01*	0,1 ± 0,015
IF, %	84,1 ± 0,72*	92,8 ± 0,81*	53,5 ± 2,1
NF	8,8 ± 0,05*	9,5 ± 0,04*	5,82 ± 0,06

Notă: * p < 0,05 – diferența statistică între datele loturilor de bază și ale celui martor.

La ziua a 5-a de tratament, concentrația IgA a fost cu 17,3% mai mare în lotul I și cu 25,7% mai mare în lotul II, decât în lotul III, concentrația IgG – cu 10,9% și 15%, respectiv, iar nivelul IgM era cu 42,8% și cu 66,7%, respectiv, mai mic decât în lotul III. Indicele fagocitar al neutrofilelor a fost semnificativ mai mare în lotul II, pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată – cu 42,3% și mai mare în lotul I (cu 36,4%) decât în lotul III, iar NF – cu 38,7% și 33,8%, respectiv.

Asocierea preparatului Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv asupra acuității vizuale. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților tuturor trei loturi era în medie 0,02 ± 0,01. La finele

tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului I a atins media $0,2 \pm 0,01$, lotului II – $0,15 \pm 0,01$, pe când în lotul III doar $0,09 \pm 0,01$. În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,4-0,5 s-a înregistrat în 45% cazuri (9 persoane) din lotul I, 55% cazuri (11 persoane) din lotul II și în 25% (5 persoane) cazuri din lotul III.

Tratamentul administrat a determinat micșorarea perioadei de spitalizare a pacienților din lotul I cu $5,7 \pm 0,2$ zile-pat, din lotul II – cu $5,0 \pm 0,1$ zile-pat, ceea ce are o importanță majoră în aspect medico-social. Astfel, perioada de spitalizare a pacienților din lotul I a constituit $12,5 \pm 0,5$ zile-pat, $10,8 \pm 0,4$ zile-pat – din lotul II, în comparație cu $18,0 \pm 0,4$ zile-pat în lotul III ($p < 0,001$).

Sub influența Bio-R s-a înregistrat majorarea veridică a indicelui microcirculației de la $4,29 \pm 0,32$ până la $5,23 \pm 0,28$ un. perf. ($p < 0,001$), a fost înregistrată tendința de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației. Soluția ozonată a influențat microcirculația mai semnificativ, decât terapia cu Bio-R și tratamentul standard; indicele microcirculației în acest lot a crescut de la $4,28 \pm 0,30$ până la $5,41 \pm 0,31$ un. perf. ($p < 0,001$) cu păstrarea tendinței de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației. În lotul de bolnavi, care au administrat tratamentul de bază, indicele microcirculației s-a majorat de la $4,33 \pm 0,38$ până la $4,51 \pm 0,29$ un. perf. ($p > 0,1$) și a fost înregistrată tendința de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației, însă datele erau statistic neveridice.

Terapia aplicată a influențat pozitiv starea microcirculației sistemice. Astfel, la 75%, 80% și 20% cazuri din loturile I, II și III, respectiv, s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, procentajul dereglărilor microcirculatorii severe a diminuat de la 70% până la 20% cazuri, de la 75% până la 10% cazuri și de la 70% până la 50% cazuri în loturile I, II și III, respectiv, iar partea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 10% până la 30%, de la 10% până la 45% și de la 15% până la 20% cazuri în loturile I, II și III, respectiv. În pofida remisiunii clinice semnificative a indicelui microcirculației conjunctivale în lotul II, care a administrat soluția ozonată, trebuie menționat, că acesta rămânea mai pronunțat decât la persoanele condiționat sănătoase ($15,4 \pm 0,33$ puncte).

În ultimii ani au fost publicate date despre rolul citokinelor în reglarea proceselor inflamatorii și regeneratorii din țesuturile ochiului. Citokinele formează un sistem unic și integrat de control al stării de homeostază a organismului în cazul pătrunderii agenților patogeni sau dereglarea integrității țesuturilor. Citokinele controlează intensitatea și durata răspunsurilor inflamator și imun, datorită cărui fapt acestea se secretă tranzitoriu și posedă un timp de înjumătățire scurt. Aceste substanțe biologice active declanșează efectul lor în concentrații foarte mici (circa 10^{-15} M), interacționând cu receptorii înalt sensibili de pe suprafața celulelor-țintă [12].

Citokinele reglează, mai întâi de toate, desfășurarea reacțiilor locale de apărare, din țesuturi, implicând în proces multiple celule sanguine, endoteliale, ale țesutului conjunctiv.

Distrucția locală a țesuturilor, ca rezultat al leziunii, provoacă procese de proteoliză locală cu formarea metaboliților secundari ai descompunerii proteice, aceștia la rândul lor stimulează migrarea neutrofilelor și a mononuclearelor în

focarul inflamator. Contactul cu excitantul reprezintă un semnal de sinteză a citokinelor proinflamatorii pentru celulele de tip monocitar-macrofagal: a interleukinelor – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , cât și β -interferonului (β -INF). Totalitatea acestor citokine formează un sistem de protecție nespecifică antibacteriană și antivirală. Ca rezultat al stimulării autochrine, se induce sinteza radicalilor de superoxid și nitroxid, prostaglandine și leucotriene. Însă, în urma efectului paracriner asupra endoteliocitelor vaselor sanguine, se majorează expresia moleculelor cu adezivitate înaltă pentru neutrofile, monocite și limfocite, care permit migrarea transendotelială a acestor celule și mobilizarea lor în focarul de leziune. Totodată, aceleași citokine activează în focarul inflamator proprietățile leucocitelor polimorfonucleare (PML): fagocitoza, explozia oxigenică și degranularea.

Paralel cu sinteza și secreția citokinelor proinflamatoare, ca răspuns la inducerea excitantului de către lipopolizaharid, mononuclearele produc și citokine antiinflamatoare, care controlează strict activitatea celulelor-efectoare ale inflamației și împiedică lezarea masivă a celulelor și țesuturilor organismului. Printre aceste citokine cel mai bine sunt studiate IL-4, IL-10 și factorul-p de transformare a creșterii. Mecanismele lor de efect antagonist sunt diferite: inhibarea expresiei genelor citokinelor proinflamatorii, inducția prin alegere a sintezei citokinelor IL-4, IL-10 sau reglarea expresiei receptorilor celulari ai IL-1 β și TNF α .

În acest fel, datorită prezenței sistemelor de citokine pro- și antiinflamatorii, se produce reglarea atât benefică, cât și malefică a funcțiilor celulelor-efectoare ale inflamației din focarul patologic. Sensul fiziologic al reglării de acest tip este legat în primul rând de necesitatea de tranziție a infiltrării neutrofile a focarului lezional în infiltrarea monocitar-macrofagală pe parcursul evoluției bolii, cât și de evitarea hiperactivării neutrofilelor cu istovirea posibilităților lor funcționale și dezvoltarea stărilor imunopatologice.

Nimerind în focarul inflamator, mononuclearele sunt supuse influenței multiplilor factori locali, printre care se află atât agentul cauzal al inflamației (de exemplu microorganismul), cât și flogogenii endogeni – componenții complementului, prostaglandinele ș.a. Ca rezultat, are loc activarea mononuclearelor, care multiplică capacitatea bactericidă și potențialul citotoxic al celulelor-efectoare ale inflamației. Putem presupune că administrarea preparatului Bio-R în sacul conjunctival și a soluției ozonate intravenos și parabolbar în ulcerele corneene, conduce la crearea în focarul inflamator a unei concentrații ridicate de celule din populația dată, accelerând procesul exudativ-distructiv și influențând procesul patofiziologic la diferite etape. Astfel, spre exemplu, datorită acțiunii citokinelor proinflamatorii are loc recrutarea adițională a PML în focarul inflamator cu dezvoltarea ulterioară a exploziei respiratorii, stimulării degranulării, inducției sintezei și secreției enzimelor lizozomale și a factorilor bactericizi, formării căii autocrine de reglare celulară [4]. Posibil că, în rezultatul funcționării cooperante a fagocitelor polinucleare, migrează în focarul inflamației exudativ-distructivă sub influența Bio-R, se produce accelerarea curățirii de mase necrotice, ceea ce s-a demonstrat prin obținerea rezultatelor cercetării clinice, prezentate în tab.

2 și transformarea procesului inflamator-distructiv într-un proces regenerativ.

Este necesar de accentuat că procesul fibroblastic, mersul căruia este controlat de multiple mecanisme, apare în profunzimea infiltratului celular din focarul inflamator și depinde atât de caracteristicile morfo-funcționale ale fibroblaștilor, cât și de cascadele complexe de interacțiuni intercelulare, care apar în acest proces. Printre acestea, un rol important îl are activitatea tandemului celular „macrofag-fibroblast” și triada „limfocit-macrofag-fibroblast”.

Datorită sintezei factorilor stimulatori ai funcției fibroblastice, mononuclearele mediază unul dintre principalele mecanisme de includere a fibroblaștilor în procesele reparative și reprezintă veriga de legătură dintre fibrogeneză și homeostază. În plan morfologic, interacțiunile macrofago-fibroblastice conduc la migrarea și accelerarea proliferării fibroblaștilor, diferențierea lor și producerea componentelor matricei extracelulare, ceea ce determină închiderea defectului ulceros cu țesut conjunctiv și formarea opacității mai mult sau mai puțin accentuate în sechelele maladiei. Însă, în dependență de alternarea stărilor pe parcursul procesului inflamator, din conținutul enzimelor colagenice și a altor hidrolaze, mononuclearele pot, de asemenea, să participe la resorbția substanței interstițiale, să secrete factori care stimulează producerea colagenazei în fibroblaști și a factorilor, care accelerează fagocitoza fibrelor de către fibroblaști. Probabil, migrarea adițională a celulelor mononucleare în focarul inflamator determină includerea mecanismelor de inhibare a producerii excesive de țesut conjunctiv, conturând limita dintre procesele de destrucție și regenerare. O mare parte dintre fibroblaști diferențiază în fibrociții puțin activi sub influența stimulilor umorali și a factorilor microambianței. Concomitent are loc accelerarea procesului de fibroclazie, care determină remodelarea și involuția țesutului fibros nou-format. Toate aceste particularități condiționează formarea opacităților corneene cu o suprafață mai mică.

Rezultatele studiului efectuat și datele literaturii indică la faptul, că includerea Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul complex al ulcerului cornean, favorizează convalescența mai rapidă a pacienților și minimizează complicațiile, în comparație cu tratamentul de bază.

Concluzii

1. Includerea ozonului și a preparatului Bio-R în componența farmacoterapiei de bază a ulcerului cornean determină diminuarea duratei și a intensității manifestărilor inflamatorii, ale edemului stromal, disconfortului subiectiv în ochi, ceea ce îmbunătățește calitatea vieții pacientului.

2. Administrarea locală în complex a preparatului Bio-R și a soluției ozonate, în cazul ulcerului cornean, accelerează tranziția procesului inflamator în faza de regenerare, astfel contribuind la epitelizarea mai precoce și formarea opacității corneene de o suprafață mai mică.

3. Metoda de tratament al ulcerului cornean cu administrarea Bio-R și a soluției ozonate reduce de 3 ori numărul complicațiilor patologiei date și se caracterizează prin lipsa reacțiilor adverse la preparatul respectiv.

4. Includerea ozonului și a preparatului Bio-R în complexul tratamentului standard al ulcerului cornean manifestă efect pozitiv asupra peroxidării lipidice, potențează sistemul antioxidant și mobilizarea mai eficientă a rezervelor organismului.

Bibliografie

1. Pepose IS, Feigenbaum SR. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;1:39-47.
2. Аветисов СЭ, Петров СЮ, Бубнов ИА, и др. Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М. 2007;240-242.
3. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей / Под ред. В. В. Новицкого, В. П. Шахова. Томск, 2004;165-167.
4. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление.* 2004;3(2):16-22.
5. Нестерова ИВ, Колесникова НВ. *Rus. J. Immunol.* 2004;9(Suppl. 1):17.
6. Рабсон А, Роит А, Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. М., 2006.
7. Тарасова ЛН, Кудряшева ЮИ. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. Москва, 2005;673-678.
8. Труфанов СВ. Актуальные вопросы офтальмологии: Всероссийская науч. конф. молодых ученых. Москва, 2006;68-70.
9. Шаимова ВА. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук. – Челябинск, 1999;148.
10. Груша ЯО, Каспаров АА, Киселева ТН, и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2008;124(6):57-59.
11. Лазук ВА, Малшконян ВР, Варнаков СИ, и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные (дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. *РАМН.* 2006;61-63.
12. Козлов ВА. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление.* 2002;1(1):5-8.
13. Пиксин ИН, Неверова ЕА, Куликова НП, и др. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов у больных первичными и рецидивирующими увеитами на фоне введения медицинского озона в комплексном лечении. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2006;5:9-10.

Cornelia Ceban, doctorand
Catedra Oftalmologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 069267551

Recepționat 16.04.2010

Aspecte clinico-farmacologice ale heptralului în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice

L. David¹, V. Ghicavii¹, I. Butorov², A. Stolear³, V. Butorov³, Gh. Necula²

¹Catedra Farmacologie și farmacologie clinică

²Catedra Medicină internă nr. 6

³Catedra Medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinical and Pharmacological Aspects of Heptral in the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis

The study included 50 patients with NASH. Among them were 15 men and 35 women. Initially all patients had abdominal type obesity. Overweight body mass was diagnosed in 5 patients, 5 – I degree obesity, 8 – II degree, 7 – degree III and IV. Heptral is a pharmaceutical preparation with positive influence on the main pathogenetic links of steatohepatitis. Including Heptral in the complex therapy of patients with non-alcoholic steatohepatitis decreased the activity of enzymes of cytolysis, significantly improved the lipid peroxidation and hormonal status indices in comparison with the basic therapy. Heptral also improved patients' quality of life.

Key words: heptral, non-alcoholic steatohepatitis.

Клинико-фармакологические аспекты гептрала в лечении неалкогольного стеатогепатита

В исследование были включены 50 пациентов (15 мужчин и 35 женщин) с НАСГ. Первоначально все пациенты имели ожирение брюшного типа. Избыточная масса тела была диагностирована у 5 пациентов: у 5 – I-й, у 8 – II-й, 7 – III-й и IV-й степени ожирения. Включение гептрала в комплексную терапию больных неалкогольным стеатогепатитом позволило значительно уменьшить активность ферментов цитолиза, улучшить показатели перекисного окисления липидов и гормонального статуса.

Ключевые слова: гептрал, неалкогольный стеатогепатит.

Introducere

Steatohepatita non-alcoolică prezintă actualmente problema de bază a hepatologilor din lumea întreagă. Definiția de „steatohepatită non-alcoolică” (SHNA) include în sine dezvoltarea proceselor de inflamație necrotică pe fundalul steatozei macrobuloase a ficatului [1, 2]. Din cauza manifestărilor histologice similare cu steatohepatita de origine alcoolică, întotdeauna este necesar de a exclude întrebuintărea excesivă a alcoolului etilic de către pacient [3, 7]. Unele dintre sinonimele SHNA sunt steatohepatită, boala pseudoalcoolică a ficatului, hepatita diabetică etc. Această patologie, mai mult ca probabil, se va apropia de hepatitele virale, alcoolice și autoimune [8].

Frecvența veridică a SHNA este necunoscută. Conform rezultatelor multiplelor autopsii, steatohepatita se întâlnește în aproximativ 6% cazuri (fiind exclus excesul de etanol) și la 20% dintre bolnavii, care au efectuat biopsia ficatului pentru stabilirea etiologiei hepatitei cronice [9].

De obicei, SHNA se dezvoltă pe fundalul steatozei macrobuloase la persoanele cu masă ponderală excesivă sau/și diabet zaharat (DZ) [4, 5, 6]. Steatoza hepatică, însă, se depistează la 70% dintre pacienții, care au masă supraponderală cu 110-200% mai mare decât masa ideală [11, 12]. La 20-70% dintre pacienții cu SHNA se depistează DZ, iar la restul se stabilește diagnosticul: dereglarea toleranței la glucoză pe parcursul evoluției bolii [10, 13].

Necesitatea studierii continue a eficienței diferitor preparate farmacologice și a optimizării schemelor de tratament existente, este argumentată existența unui spectru larg de medicamente cu acțiune asupra diferitor verigi patogenetice

ale steatohepatitei și de lipsa unei abordări de ansamblu a acestei patologii.

Scopul studiului – studierea eficienței clinice a heptralului și aprecierea influenței preparatului asupra indicilor proceselor inflamatorii mezenchimale, peroxidării lipidice și asupra metabolismului bolnavilor de steatohepatită non-alcoolică.

Material și metode

În studiu au fost incluși 50 de pacienți cu SHNA (vârsta medie – 52,8 ± 2,3 ani). Printre aceștia au fost 15 bărbați (vârsta medie – 56,4 ± 2,0 ani) și 35 femei (vârsta medie – 55,5 ± 2,5 ani). Din studiu s-au exclus bolnavii cu diabet zaharat, hepatită virală, alcoolică, autoimună sau de altă etiologie verificată, de asemenea pacienții cu ciroză hepatică.

Inițial toți pacienții aveau obezitate de tip abdominal. Masa corporală supraponderală este verificată la 5 pacienți (IMC – 28,5 ± 0,68 puncte), la 5 – obezitate de gradul I (IMC – 32,9 ± 0,45 puncte), la 8 – de gradul II (IMC – 37,9 ± 0,9 puncte), la 7 – de gradul III și IV (IMC – 48,1 ± 1,9 puncte). La toți pacienții, conform criteriilor ATP III/NCEP-2001, a fost diagnosticat SM.

Pacienților le-a fost recomandată dietă hipocalorică, efort fizic adecvat, de asemenea terapie cu holudexan 900 mg/nictemer timp de 3 luni. Cu atât mai mult, pacienții primeau terapia hipotensivă prescrisă anterior.

Până și după terapie la toți pacienții s-a determinat intensitatea sindroamelor duror și astenic, conform sistemului de 3 puncte: 3 puncte – dureri zilnice, intense; 2 puncte – nu zilnice, de intensitate joasă; 1 punct – rare, de intensitate joasă; 0 puncte – lipsa sindromului dureros și/sau astenic.

Toți pacienții au fost evaluați complex cu determinarea masei corporale și a indicelui masei corporale. La exami-

narea stării funcționale a ficatului, s-a atenționat asupra sindroamelor citolitic și colestatic, cât și asupra parametrilor metabolismului proteic. Ca indicatori ai sindromului citolitic au servit activitatea ALAT, AsAT și DHG. Este cunoscut faptul, că ALAT este mai hepatospecific decât AsAT, de aceea la interpretarea sindromului citolitic, în primul rând s-a atras atenție creșterii activității ALAT. De asemenea, s-a determinat indicele de raport dintre activitatea ALAT și AsAT. Descrierea sindromului colestatic s-a făcut în baza activității enzimelor FA și GTTP. Evaluarea anabolismului proteic hepatic și a indicilor metabolismului proteic s-a efectuat prin determinarea proteinei totale, a fracțiilor absolute și relative (albumină, globuline), cât și a nivelului protrombinei și fibrinogenului seric. Participarea ficatului la metabolizarea pigmentilor s-a studiat prin determinarea bilirubinei, atât totale, cât și directe. Pentru analiza metabolismului lipidic s-a studiat cantitatea serică a colesterolului, trigliceridelor și spectrul lipoproteinelor (VLDL, LDL, HDL).

Concentrația citokinelor în serul sanguin (TNF- α , IL-4, INF- γ) s-a determinat prin metoda imunoenzimatică, cu utilizarea testelor comercializate „Biocom - Novosibirsk” (Federația Rusă).

Aprecierea calității vieții (CV) s-a efectuat conform chestionarului SF-36, care constă din 36 de întrebări și include 8 scale. Răspunsurile la întrebări se interpretau în puncte de la 0 la 100. Punctajul mai mare corespundea cu calitatea mai bună a vieții.

Scalele conțineau următoarele caracteristici:

-Funcționarea fizică (FF) – gradul în care sănătatea limitează efectuarea efortului fizic (autodeservirea, mersul, ridicatul scărilor, ridicarea greutăților etc.);

-Acțiunea stării fizice asupra activității zilnice (AZ) – îndeplinirea activităților habituale;

-Severitatea sindromului dureros (D) – intensitatea bolii și influența ei asupra posibilității de a efectua activități de rutină, inclusiv lucrul prin casă și înafara ei;

-Starea generală a sănătății (SG) – aprecierea stării actuale a sănătății și a perspectivelor tratamentului de către pacient;

-Vitalitatea (V) – senzația de a fi plin de energie și putere, sau invers – neputință;

-Activitatea socială (AS) – se determină conform gradului de limitare a activității sociale (comunicarea) din cauza stării fizice sau emoționale;

-Influența stării emoționale asupra funcționării habituale (FH) – presupune aprecierea gradului, în care starea emoțională împiedică îndeplinirea lucrului și a altor activități zilnice (incluzând pierderi mari de timp, scăderea volumului de lucru, scăderea calității acesteia etc.);

-Sănătatea psihică (SP) – caracterizează dispoziția (prezența depresiei, neliniștii, indicele general al emoțiilor pozitive).

În dependență de tipul de terapie efectuată, pacienții au fost randomizați în 2 loturi: 25 de bolnavi, care au administrat heptral timp de 3 luni, au constituit lotul de bază; în lotul martor au intrat 25 de bolnavi, care administrau tratamentul de bază.

La evaluarea eficacității tratamentului, rezultatul se considera bun în cazul cupării complete a simptomelor bolii, normalizării indicilor biochimici și îmbunătățirii datelor USG ale ficatului; satisfăcător – la micșorarea numărului și exprimării simptomelor, îmbunătățirea indicilor biochimici și a datelor USG; nesatisfăcător – simptomele clinice, indicii biochimici și datele USG erau cu dinamică slabă sau se înrăutățeau.

Rezultate și discuții

Dinamica indicatorilor masei corporale și a IMC pe parcursul administrării diferitelor scheme de tratament este prezentată în tab. 1.

La utilizarea terapiei complexe cu includerea heptralului (tab. 1), diminuarea veridică a masei corporale și a IMC s-a observat începând cu luna a II-a, media indicilor constituind $7,43 \pm 2,91$ și $2,80 \pm 1,38$, respectiv. La bolnavii din lotul martor de asemenea s-a observat scăderea masei corporale și a IMC, însă deosebirile erau neînsemnate și statistic neveridice, indicii medii constituind $2,87 \pm 2,27$ și $0,98 \pm 1,28$, respectiv.

Aprecierea exprimării simptomelor clinice la pacienți s-a efectuat în dinamică. Până la începerea tratamentului, la pacienții din loturile de bază și martor, exprimarea semnelor principale de severitate a SHNA practic a fost identică ($p > 0,1$). Însă, evoluția simptomelor pe parcursul tratamentului a fost evident diferită la pacienții din lotul martor și cel de bază. Cele mai accentuate diferențe s-au înregistrat la examinarea simptomelor după o lună de tratament, când s-au depistat diferențe evidente în structura simptomatice la pacienții din lotul, care administrau terapia de bază și lotul, care administra aditional heptral. Datele obținute sunt prezentate în tab. 2.

După cum se vede din tab. 2, la bolnavii loturilor evaluate, s-au depistat diferențe semnificative între valorile simptomelor la începutul bolii și după o lună de tratament, dar și între simptomaticele dintre loturile bolnavilor, care au administrat doar terapia tradițională și terapia suplimentată cu preparatul Heptral.

Analiza simptomelor clinice, efectuată după 2 luni de tratament, a relevat continuarea evoluției pozitive a pacienților, care primeau adăugător heptral, spre deosebire de tendința moderată spre îmbunătățire, iar în unele cazuri chiar

Tabelul 1

Dinamica masei corporale și a IMC pe parcursul tratamentului de 3 luni

Perioada studiului	Lotul de bază (n = 25)		Lotul martor (n = 25)	
	Masa corporală, kg	IMC	Masa corporală, kg	IMC
Inițial	101,24 ± 2,86	36,93 ± 1,43	102,43 ± 2,74	36,74 ± 1,54
I-a lună	99,45 ± 3,23	36,07 ± 1,42	101,38 ± 3,37	36,63 ± 1,57
a II-a lună	96,58 ± 2,78*	34,98 ± 1,23*	100,27 ± 3,11	35,91 ± 1,38
a III-a lună	93,81 ± 2,73*	34,13 ± 1,34*	99,56 ± 2,86	35,76 ± 1,54

Notă: * - diferența indicilor în dinamică este veridică – $p < 0,001$.

Tabelul 2

Evoluția simptomelor clinice la bolnavii din loturile studiate, pe parcursul perioadei de tratament (în puncte)

Simptomul clinic	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Dureri sub rebordul costal drept	2,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0,2 ± 0,12*	2,7 ± 0,2	1,9 ± 1,1	0,9 ± 0,2
Disconfort sub rebordul costal drept	2,3 ± 0,4	1,8 ± 0,2	0,7 ± 0,12*	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,6	0,9 ± 0,3
Slăbiciune generală	2,5 ± 0,2	1,9 ± 0,1	0,8 ± 0,15*	2,6 ± 0,1	2,0 ± 0,7	1,1 ± 0,4
Meteorism	1,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	-	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,2
Eritem palmar	1,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1	-	1,3 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,3 ± 0,1
Hepatomegalie	2,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2	0,6 ± 0,13*	2,4 ± 0,2	1,7 ± 0,9	1,2 ± 0,5

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

înăutățire, a valorilor relative ale simptomelor la pacienții grupului martor.

După cum se vede din tab. 2, la finele tratamentului simptomele clinice ale pacienților din lotul de bază au regresat mai rapid, decât aceleași simptome la pacienții lotului martor. Astfel, unele simptome, cum sunt durerile sub rebordul costal drept, meteorismul, disconfortul sub rebordul costal drept și slăbiciunile generale, s-au înregistrat la un număr esențial mai mic de pacienți în lotul de bază decât în lotul martor. O astfel de tendință s-a urmărit și la celelalte simptome: eritemul palmar, hepatomegalia. La bolnavii lotului de bază s-a obținut diminuarea completă a simptomelor: durerea, disconfortul și senzația de greutate sub rebordul costal drept, în timp ce la pacienții lotului martor continuau să persiste simptomele urmărite, fiind însă mai puțin exprimate în comparație cu prima lună de tratament.

După 2 luni de tratament, senzațiile subiective, caracteristice leziunilor hepatice, au diminuat semnificativ la pacienții din ambele loturi, însă modificări veridice statistic au fost înregistrate la pacienții din lotul de bază deja după prima lună de la inițierea tratamentului. La pacienții, care au administrat heptral, simptomele clinice au regresat semnificativ până la sfârșitul ciclului de tratament, în comparație cu pacienții, cărora nu li s-a administrat acest medicament. Astfel, la pacienții din lotul de bază, simptomele, cum ar fi durerea în hipocondrul drept, meteorismul, senzația de slăbiciune generală, au scăzut în intensitate de 13, 18 și 3,1 ori, respectiv. La pacienții din lotul martor, de asemenea s-a observat dinamica pozitivă a indicilor analizați, dar a fost mai puțin semnificativă, decât în lotul de bază (scăderea în intensitate de 3, 2 și 2,4 ori). Analiza datelor clinice după 2 luni de cercetare, a arătat o dinamică pozitivă a simptomelor la pacienții din ambele loturi. Cu toate acestea, numai pacienții, care au administrat heptral, au atins un regres complet al simptomelor, cum ar fi durerea în hipocondrul drept, meteorismul, greutatea în hipocondrul drept și slăbiciunea, în timp ce la pacienții din lotul martor aceste simptome au persistat, deși au fost mai puțin pronunțate în comparație cu prima lună a studiului.

O însemnătate practică deosebită a avut-o analiza evoluției markerilor de laborator ai SHNA pe parcursul perioadei de studiu. Dintre aceștia, au fost cercetați ALAT, AsAT și bilirubina generală. Dinamica ALAT, AsAT și a bilirubinei

generale la bolnavii evaluați pe parcursul tratamentului este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

Evoluția ALAT, AsAT și a bilirubinei generale pe parcursul perioadei de studiu

Indicele	Lotul de bază (n = 30)	Lotul martor (n = 25)
AsAT (E/l): inițial	75,5 ± 8,2	76,3 ± 8,7
după 1 lună	41,2 ± 4,8***	62,4 ± 7,8
după 2 luni	30,1 ± 3,8***	49,3 ± 5,1**
ALAT (E/l): inițial	56,6 ± 5,4	57,8 ± 5,6
după 1 lună	46,8 ± 4,9**	45,3 ± 4,9
după 2 luni	24,8 ± 3,1***	40,9 ± 3,8**
Bilirubina generală (mcmol/l): inițial	31,1 ± 4,8	32,4 ± 3,9
după 1 lună	18,2 ± 5,2**	27,6 ± 3,8
după 2 luni	14,8 ± 4,8***	23,5 ± 4,1*

Notă. * - p < 0,05; ** - p < 0,01 *** - p < 0,001 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

După cum se vede din tab. 3, pe parcursul tratamentului la pacienții din ambele loturi s-a observat o tendință moderat pozitivă de scădere a ALAT, AsAT și a bilirubinei la sfârșitul primei luni de tratament, însă aceasta a fost mai pronunțată la pacienții, tratați cu heptral.

Astfel, după prima lună de tratament, atât în lotul de bază, cât și în lotul martor a avut loc diminuarea semnificativă a indicilor AsAT, ALAT și bilirubina generală, ceea ce vorbește despre efectul benefic al tratamentului; însă mai evident acești indici s-au apropiat de limitele normei la pacienții din lotul de bază. La sfârșitul curei de tratament, după 2 luni, indicii pacienților din ambele loturi au continuat să descrească, însă mai evident și mai înalt veridic în lotul de bază.

Monitorizarea dinamică de laborator a sindromului citolitic a arătat o scădere mai semnificativă și înalt veridică a activității AsAT și a valorilor ALAT pe fundalul terapiei cu heptral, la sfârșitul celei de-a doua luni de tratament. În lotul dat, spre finele curei de tratament, s-a înregistrat o creștere a numărului de pacienți cu niveluri în limitele normei ale AsAT și ALAT, ceea ce n-a fost observat în lotul martor.

Concomitent modificărilor clinice și ale parametrilor biochimici sanguini, pe parcursul tratamentului s-a studiat

Tabelul 4

Evoluția indicilor lipidogramei pe parcursul perioadei de studiu

Indice	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Colesterolul general (mmol/l)	7,93 ± 0,31	6,81 ± 0,35	6,41 ± 0,29*	7,41 ± 0,29	7,02 ± 0,30	6,89 ± 0,41
Trigliceridele (mmol/l)	2,98 ± 0,27	2,54 ± 0,31	1,12 ± 0,28*	2,88 ± 0,26	2,70 ± 0,27	2,57 ± 0,28
HDL (mmol/l)	0,93 ± 0,10	1,03 ± 0,12	1,12 ± 0,12	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,15	0,94 ± 0,19
LDL (mmol/l)	6,12 ± 0,21	5,29 ± 0,34	4,95 ± 0,14*	5,71 ± 0,24	5,63 ± 0,21	4,88 ± 0,15
VLDL (mmol/l)	1,31 ± 0,09	1,28 ± 0,07	1,12 ± 0,08*	1,39 ± 0,08	1,35 ± 0,07	1,20 ± 0,09
Indicele de aterogenitate (u.c.)	6,24 ± 0,16	5,19 ± 0,17	4,38 ± 0,15*	6,31 ± 0,21	4,93 ± 0,24	5,38 ± 0,23

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

Tabelul 5

Evoluția concentrației citokinelor serice pe parcursul perioadei de studiu

Indicele	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
IL-1β, pg/ml	248,7 ± 8,4	164,2 ± 6,2*	96,4 ± 5,2**	253,6 ± 7,9	189,7 ± 6,1*	136,8 ± 5,8**
IL-8, pg/ml	91,6 ± 5,3	71,8 ± 4,2*	57,4 ± 4,3**	92,7 ± 4,8	83,4 ± 5,1*	76,3 ± 5,6**
TNFα pg/ml	48,4 ± 2,2	31,6 ± 2,7*	20,7 ± 2,5**	50,3 ± 2,5	46,8 ± 2,7*	39,5 ± 2,8**

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 1 lună de tratament sunt statistic veridice.

dinamica indicilor lipidogramei. Datele obținute sunt prezentate în tab. 4.

Datele prezentate în tab. 4 arată, că la pacienții lotului de bază, tratați cu heptral, nivelul mediu al colesterolului total a scăzut semnificativ pe parcursul tratamentului – de la 7,93 ± 0,31 până la 6,41 ± 0,29 (cu 19,2%, p < 0,05), trigliceridele – de la 2,98 ± 0,27 până la 1,12 ± 0,28 (cu 62,4%, p < 0,05), LDL – de la 6,12 ± 0,21 până la 4,95 ± 0,14 (cu 19,1%, p < 0,05), VLDL – de la 1,31 ± 0,09 până la 1,12 ± 0,08 (cu 14,5%, p < 0,05), iar nivelul HDL s-a majorat de la 0,93 ± 0,10 până la 1,12 ± 0,12 (cu 20,4%). În grupul martor, de asemenea, a fost remarcată dinamica pozitivă a indicatorilor metabolismului lipidic, însă diferențele au fost statistic nesemnificative. Studiul modificărilor nivelului de TG pe parcursul tratamentului, ca unul dintre indicii patogenetici majori ai SHNA, a evidențiat o scădere semnificativă până la sfârșitul lunii a 2-a în lotul de bază; în lotul martor, de asemenea, s-a remarcat dinamica pozitivă a acestui indice, dar diferențele au fost statistic nesemnificative.

Concentrația citokinelor în serul sanguin la pacienții cu SHNA și evoluția ei pe parcursul perioadei de tratament este prezentată în tab. 5.

Din datele prezentate în tab. 5 se observă, că înainte de începerea terapiei, nivelurile tuturor citokinelor proinflamatorii erau majorate la pacienții ambelor loturi. Pentru toate citokinele studiate s-a relevat o corelație directă între nivelurile crescute ale acestora și gradul de severitate al sindromului citolitic. Trebuie remarcat faptul, că ambele scheme de tratament au determinat reducerea concentrației de citokine proinflamatorii, însă o dinamică mult mai sem-

Tabelul 6

Evoluția indicilor stresului oxidativ în serul sanguin pe parcursul perioadei de studiu

Indicii	Loturile studiate	
	Lotul de bază (n = 25)	Lotul martor (n = 25)
DAM, nmol/l		
Inițial	7,72 ± 0,23	7,75 ± 0,26
După 1 lună	7,51 ± 0,21	7,62 ± 0,24
După 2 luni	6,43 ± 0,24**	6,99 ± 0,25
După 3 luni	5,21 ± 0,19***	6,58 ± 0,21
CD, u.c./ml		
Inițial	1,68 ± 0,09	1,70 ± 0,09
După 1 lună	1,64 ± 0,06	1,68 ± 0,07
După 2 luni	1,43 ± 0,07*	1,57 ± 0,08
După 3 luni	1,27 ± 0,08***	1,49 ± 0,09
Catalaza, μmol/ml/min		
Inițial	12,01 ± 0,50	11,99 ± 0,57
După 1 lună	11,28 ± 0,46	11,34 ± 0,51
După 2 luni	12,47 ± 0,49	11,95 ± 0,48
După 3 luni	14,81 ± 0,52***	12,51 ± 0,43
SOD, uc/ml		
Inițial	3,21 ± 0,17	3,23 ± 0,18
După 1 lună	3,04 ± 0,18	3,09 ± 0,21
După 2 luni	3,99 ± 0,16***	3,54 ± 0,19
După 3 luni	4,12 ± 0,17***	3,76 ± 0,24
AAT, u.c.		
Inițial	1,33 ± 0,01	1,35 ± 0,01
După 1 lună	1,35 ± 0,01	1,35 ± 0,01
După 2 luni	1,38 ± 0,01*	1,36 ± 0,01
După 3 luni	1,41 ± 0,01***	1,37 ± 0,01

Notă: * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001 - diferența indicilor până și după tratament.

Tabelul 7

Evoluția indicilor stresului oxidativ în eritrocite pe parcursul perioadei de studiu

Indice	Lotul de bază (n = 30)		Lotul martor (n = 25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
SOD ME/mg/Hb	48,72 ± 0,83	38,76 ± 0,91***	48,91 ± 0,95	45,82 ± 0,97*
CAT nmol/ml	391,18 ± 3,31	339,45 ± 2,98***	390,09 ± 4,47	380,18 ± 4,86

Notă: * - p < 0,05, *** - p < 0,001 - diferența indicilor până și după tratament.

nificativă a IL-1, IL-8 și TNFα a fost obținută la pacienții, tratați cu heptral.

Ulterior s-au studiat modificările în dinamică ale indicilor stresului oxidativ (dialdehida malonică (DAM), superoxidismutaza (SOD), factorul F (FF), activitatea antioxidantă totală (AAT) în serul pacienților cu SHNA. Dinamica activității acestor indici în serul sanguin este prezentată în tab. 6.

La pacienții din lotul de bază, tratați cu heptral, nivelul inițial al DAM a constituit 7,72 ± 0,23 nmol/ml, care a diminuat pe fundalul tratamentului până la 5,21 ± 0,19 nmol/ml (cu 32,5%, p < 0,001), iar la pacienții lotului martor – de la 7,75 ± 0,26 până la 6,58 ± 0,21 nmol/ml, (cu 15,1%, p < 0,01).

Pe parcursul tratamentului s-a observat o dinamică pozitivă a nivelului CAT în ambele loturi, însă indicii au fost diferiți, în dependență de tratamentul efectuat. La pacienții din lotul de bază conținutul CAT în ser a constituit 12,01 ± 0,50 nmol/ml, care s-a majorat după cura de tratament până la 14,81 ± 0,52 nmol/ml (cu 23,3%, p > 0,1), iar la pacienții din lotul martor s-a majorat de la 11,99 ± 0,57 până la 12,51 ± 0,43 nmol/ml, (cu 4,3%, p < 0,001).

Indicele AAT s-a majorat pronunțat – de la 1,33 ± 0,01 până la 1,41 ± 0,01 uc (cu 6%, p < 0,001) la pacienții lotului de bază, iar la cei din lotul martor, majorarea a fost minoră – de la 1,35 ± 0,01 până la 1,37 ± 0,01 uc (cu 1,5%, p > 0,1).

Dinamică analogică s-a observat și la FF – starea antioxidantă a sângelui, care determină influența enzimelor asupra lipoperoxidării. La pacienții lotului de bază, FF a diminuat de la 3078,52 ± 51,28 până la 2586,46 ± 55,38 nmol/l (cu 15,9%, p < 0,001), iar la pacienții lotului martor – de la 3089,42 ± 50,25 până la 2943,36 ± 71,24 nmol/l (cu 4,7%, p > 0,1).

Datele obținute pe parcursul studiului permit să concluzionăm, că farmacoterapia cu heptral contribuie la diminuarea mai intensă a proceselor de peroxidare lipidică, care se manifestă prin diminuarea DAM și intensificarea activității sistemului antioxidant total în serul sanguin.

Un alt substrat pentru studiu a servit pentru aprecierea activității sistemului antioxidant în eritrocite (tab. 7).

Astfel, la pacienții din lotul de bază nivelul inițial al SOD a diminuat de la 48,72 ± 0,83 ME/mg/Hb până la 38,76 ± 0,91 ME/mg/Hb (cu 20,4%, p < 0,001). La pacienții lotului martor, SOD în eritrocite a constituit 48,91 ± 0,95 ME/mg/Hb până la începutul tratamentului, iar după tratament – 45,82 ± 0,97 ME/mg/Hb (cu 6,3%, p < 0,01). Catalaza în eritrocitele pacienților, care au administrat tratamentul de bază, s-a micșorat de la 390,09 ± 4,47 până la 380,18 ± 4,86 nmol/ml (cu 2,5%, p > 0,1), iar pe fundalul tratamentului asociat cu heptral, catalaza

s-a redus de la 391,18 ± 3,31 până la 339,45 ± 2,98 nmol/ml (cu 13,2%, p < 0,001), însă nu a revenit la normă.

În tab. 9 este prezentată dinamica concentrației hormonilor în serul sanguin pe parcursul tratamentului cu diverse scheme de tratament.

Analiza evoluției statutului hormonal la bolnavii de SHNA din loturile de bază și martor a demonstrat, că includerea heptralului în tratamentul complex a determinat diminuarea veridică a nivelului de cortizol, ca marker de stres excesiv al pacientului, ceea ce a dus la o dinamică pozitivă a calității vieții bolnavilor. La pacienții din lotul martor s-a înregistrat doar o tendință neînsemnată spre diminuarea nivelului de cortizol, iar diferențele indicilor erau statistic neveridice.

Tabelul 8

Evoluția concentrației hormonilor în serul sanguin pe parcursul perioadei de studiu

Indicii	Lotul de bază (n = 30)	Lotul martor (n = 25)	
Cortizol, ng/ml	inițial	512,5 ± 12,5	522,5 ± 19,7
	după 1 lună	498,2 ± 13,8	516,8 ± 19,2
	după 2 luni	435,7 ± 16,2*	512,9 ± 19,9
T3, nM/l	inițial	2,01 ± 0,21	2,08 ± 0,13
	după 1 lună	2,18 ± 0,13	2,1 ± 0,14
	după 2 luni	2,25 ± 0,12	2,11 ± 0,15
T4, nM/l	inițial	84,5 ± 5,1	82,6 ± 7,4
	după 1 lună	85,3 ± 5,2	82,9 ± 7,1
	după 2 luni	86,1 ± 3,7	83,3 ± 7,7
TTH, mME/ml	inițial	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,4
	după 1 lună	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,3
	după 2 luni	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3
Testosteron (fem.), nmol/l	inițial	1,75 ± 0,15	1,77 ± 0,13
	după 1 lună	1,71 ± 0,23	1,78 ± 0,14
	după 2 luni	1,65 ± 0,21	1,79 ± 0,11
Estradiol (fem.), nmol/l	inițial	175,5 ± 18,6	178,4 ± 14,7
	după 1 lună	188,3 ± 22,4	180,5 ± 15,8
	după 2 luni	213,4 ± 25,1	187,2 ± 15,1
Testosteron (bărb.), nmol/l	inițial	11,9 ± 2,1	11,6 ± 1,9
	după 1 lună	12,7 ± 2,0	11,7 ± 1,8
	după 2 luni	13,6 ± 1,4	11,8 ± 2,1
Estradiol (bărb.), nmol/l	inițial	20,2 ± 2,9	21,2 ± 2,8
	după 1 lună	19,7 ± 2,5	21,4 ± 2,6
	după 2 luni	19,2 ± 2,6	21,8 ± 2,3

Notă: * - p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 2 luni de tratament sunt statistic veridice.

Tabelul 9

Evoluția indicilor ultrasonografici pe parcursul perioadei de studiu.

Markerii ultrasonografici	Lotul de bază (n = 30)			Lotul martor (n = 25)		
	Datele inițiale	După 1 lună	După 2 luni	Datele inițiale	După 1 lună	După 2 luni
Dimensiunile lobului stâng, mm:						
a/p	103,3 ± 7,9	82,6 ± 9,2	65,4 ± 12,9*	101,4 ± 13,2	81,4 ± 13,2	70,2 ± 9,4
i/s	77,3 ± 9,0	68,7 ± 7,1	58,1 ± 4,1*	78,7 ± 11,7	68,3 ± 12,4	69,8 ± 16,2
Dimensiunile lobului drept, mm:						
a/p	137,5 ± 7,1	117,2 ± 16,1	92,2 ± 6,1*	129,1 ± 16,4	119,1 ± 13,7	116,3 ± 10,8
i/s	107,9 ± 8,1	105,2 ± 6,2	82,4 ± 7,4*	100,6 ± 14,1	107,7 ± 17,3	105,1 ± 7,7
Ecogenitatea parenchimului, puncte	1,49 ± 0,07	1,13 ± 0,14	0,69 ± 0,02*	1,56 ± 0,31	1,29 ± 0,53	0,98 ± 0,22
Omogenitatea parenchimului, puncte	0,95 ± 0,03	0,68 ± 0,09	0,4 ± 0,06*	0,7 ± 0,14	0,5 ± 0,12	0,8 ± 0,23
Impedanța, un.	0,8 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,04*	0,76 ± 0,3	0,56 ± 0,22	0,64 ± 0,37

Notă.*-p < 0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 2 luni de tratament sunt statistic veridice; a/p – mărimea antero-posterioară, i/s – mărimea infero-superioară.

Trebuie menționat faptul, că în lotul de bază s-a observat o tendință de majorare a nivelului testosteronului și diminuarea nivelului estradiolului la bărbați, pe când în lotul martor nu au fost semnalate astfel de modificări. Schimbările respective pot fi considerate ca pozitive, luând în considerație faptul, că hiperestrogenemia relativă la bărbați poate fi un semn al dereglării oxidării microsomale a testosteronului și majorarea procesului de aromatizare a acestuia până la estradiol, pe fundalul scăderii activității metabolice a ficatului.

De asemenea, prezintă interes faptul diminuării hormonilor glandei tiroide și a hormonului tireotrop (TTH). Astfel, în lotul de bolnavi, care au fost tratați cu heptral, în cadrul actului terapeutic, s-a înregistrat o tendință semnificativă de diminuare a nivelului TTH, pe când nivelul triiodtironinei (T3) se majora neînsemnat, iar tiroxina (T4) rămânea practic neschimbată. În lotul II, nivelele T3 și T4 nu au suferit schimbări semnificative, pe când TTH s-a majorat neînsemnat.

Schimbările respective, probabil, sunt cauzate de optimizarea metabolismului hormonilor tiroidieni în țesuturile periferice.

Următoarea etapă a studiului, mult mai relevantă, a fost studierea ultrasonografică a markerilor SHNA pe parcursul perioadei de tratament. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 9.

În tab. 9 sunt indicate datele examenului ultrasonografic, care, de altfel, indică la evoluția pozitivă a indicilor dimensiunilor și structurii ficatului pe fundalul terapiei cu heptral. La majoritatea bolnavilor, care au administrat heptral, s-a înregistrat micșorarea în dimensiuni a lobului hepatic drept, mai accentuată în dimensiunile antero-posterioare. Indicii, care caracterizează densitatea ficatului: ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța, s-au micșorat de 2, 1; 2,3 și 2,6 ori, respectiv. În lotul martor de bolnavi, s-au înregistrat schimbări ale indicilor ultrasonografici ai SHNA, însă acestea erau neînsemnate din punct de vedere statistic (p > 0,1).

Rezultatele aprecierii calității vieții bolnavilor sunt reprezentate în fig. 1.

Analiza eficacității clinice a diferitor scheme de tratament după 1 și 2 luni de aplicare a demonstrat, că în ambele loturi

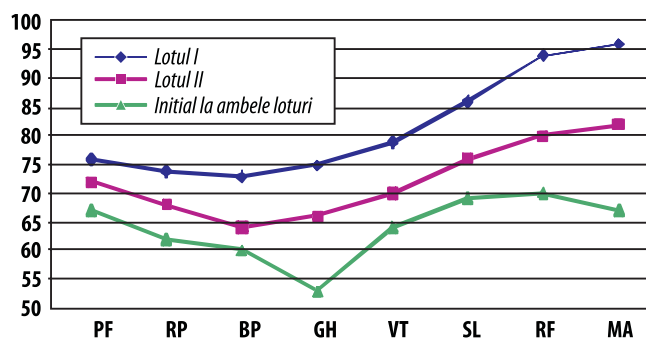


Fig. 1. Nivelul diferitor indici ai calității vieții la pacienții cu SHNA, după 2 luni de tratament.

Notă: PF – funcționalitatea fizică, RP – acțiunea stării fizice asupra activității zilnice, BP – severitatea durerii; GH – starea generală a sănătății, VT – vitalitatea, SL – activitatea socială, R F – funcționarea emoțională habituală, MA – sănătatea psihică.

s-a constatat o evoluție pozitivă a tabloului clinic, însă datele pacienților din lotul de bază diferă de cele din lotul martor.

Concluzii

1. Heptralul este un preparat farmaceutic, care influențează pozitiv verigile patogenetice principale ale steatohepatitei;
2. Includerea heptralului în terapia complexă a bolnavilor cu steatohepatită non-alcoolică determină scăderea veridică a activității enzimelor citolizei și ameliorarea semnificativă a indicilor peroxidării lipidice.
3. Includerea preparatului Heptral în schema de tratament al steatohepatitei non-alcoolice îmbunătățește statutul hormonal al pacienților și ameliorază indicii calității vieții.

Bibliografie

1. Argo CK, Al-Osaimi AM. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006;40(3; 1): 61-66.
2. Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk. J. Gastroenterol.* 2005;16(3):124-128.
3. Adams Leon A, Keith Paul A, Lindor D. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ.* 2005;29:172.
4. Lonardo A. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(2):64-70.

5. Patton HM, Sirlin C, Behling C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006;43(4):413-427.
6. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol.* 2006;2(6):335-348.
7. Zachary T, Bloomgarden MD. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2005;28:1518-1523.
8. Зилов АВ. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. *Клин. перспек. гастроэнт. гепатол.* 2005;5:14-19.
9. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Ковязина ИО. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Consilium medicum.* 2007;7:23-28.
10. Ильченко ЛЮ. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Фарматека.* 2005;14:21-24.
11. Самсонов АА. Эссенциальные фосфолипиды – «золотой стандарт» в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Мед. вестник.* 2007;10:1-4.
12. Павлов ЧС, Бакулин ИГ. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач.* 2007;3:24-28.
13. Яковенко ЭП. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Российский журнал гастрологии, гепатологии и колопроктологии.* 2005;6:35-39.

Ludmila David, doctorand
Catedra Farmacologie și farmacologie clinică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205412
E-mail: ludmila.david@gmail.com
Recepționat 16.04.2010

Particularități de manifestare a unor semne clinice în boala mixtă a țesutului conjunctiv

F. Lupașcu-Volentir¹, L. Groppa²

¹Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Moldova

²Catedra Medicină Internă nr. 1, USMF “Nicolae Testemițanu”

Peculiarities in Clinical Manifestations of Symptoms of Mixed Connective Tissue Disease

The study included a group of 125 patients with diffuse connective tissue disease (DCTD), 50 entered the main group – DCTD and 3 control groups 25 patients each with SLE, SS and RA. Data obtained from investigations were analyzed by correlational, regression and multiple scanning analysis methods. Correlational analysis demonstrated a wide range of dependencies between different clinical indices in patients with DCTD, which suggests that the emergence and development of one disease, therefore, leads to the emergence and development of others. In the evolution of DCTD high positive dependencies were found between age at illness debut and the frequency of arthralgia and arthritis in radio-carpal and metacarpo-phalangeal joints, but negative correlation for muscle fatigue and arthralgia in knee joints.

Key words: diffuse connective tissue disease, arthritis, arthralgia, joints.

Особенности клинических проявлений смешанной болезни соединительной ткани

В исследование включена группа из 125 больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ), из них 50 составили основную группу – ДЗСТ и по 25 – 3 контрольных группы: СКВ, СС и РА. Данные, полученные в исследовании, были проанализированы с помощью корреляционного, регрессионного и скринингово анализа. Корреляционный анализ показал широкий круг зависимостей между различными клиническими признаками больных ДЗСТ. Возникновение и развитие одной болезни может способствовать возникновению и развитию других. В развитии ДЗСТ была найдена высокая корреляционная зависимость между длительностью болезни и частотой артрита в кистях и межфаланговых суставах, отрицательная – с мышечной усталостью и артралгиями в коленных суставах.

Ключевые слова: смешанная болезнь соединительной ткани, артрит, коленный сустав.

Introducere

Datele prezentate în literatura de specialitate cu privire la boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMȚC) sunt destul de contradictorii, în virtutea heterogenității de manifestări clinice evidente – poliartrită, fenomenul Raynaud, sclerodactilie, perturbări esofagiene, schimbări restrictive pulmonare, miozită, rash malar, mai rar depistate fiind ulcerele orale, hipertensiunea pulmonară, cefaleea vasculară, afectarea renală, pleurita, pericardita, neuropatia nervului trigemen. Deci, BMȚC

prezintă o boală reumatică, care reunește o combinație de semne clinice majore, similare cu cele din lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia sistemică (SS), poliomiiozita și artrita reumatoidă (AR). Aceste manifestări imunologice se asociază cu anticorpilor anti-U₁RNPn-70 kd [8].

Răspândirea BMȚC în lume este slab studiată. Deși nu există studii epidemiologice, care să stabilească cu certitudine prevalența BMȚC, boala prezintă, totuși, o incidență mai redusă comparativ cu LES și SS, situată între 2,7 și 10 la 100000

de locuitori. Conform unor date, în Japonia BMȚC a prezentat 2,7% din grupul bolilor difuze ale țesutului conjunctiv [7].

În Republica Moldova, la moment BMȚC nu este cercetată, deși cazuri de această boală se remarcă.

Organismul uman prezintă un sistem biologic funcțional complex cu interacțiuni și interdependențe între elementele sistemului, precum și între interacțiunile acestora cu mediul ambiental, aceste aspecte fiind, încă, neelucidate complet. Din aceste motive, investigațiile medicale urmează a fi efectuate în baza analizei sistemice. Scopul final al acestor investigații constă în stabilirea dependențelor între caracterele, care definesc obiectul de cercetare. În medicină, în calitate de obiect de cercetare pot fi bolnavii, iar în calitate de indici, parametrii clinici și de laborator, care caracterizează starea bolnavului. În contextul vizat, o actualitate deosebită au metodele multidimensionale statistice, cu ajutorul cărora poate fi elaborat programul optim de colectare, sistematizare și procesare a datelor medicale, dar și determinat caracterul și structura legăturilor complexe între componentele caracterului multidimensional cercetat. Prin caracter multidimensional se înțelege totalitatea indicilor, care caracterizează obiectul cercetat – pacientul în calitate de sistem biologic cu o totalitate de indici, care caracterizează starea acestuia. Rezultatele analizei datelor pot fi utilizate la luarea deciziilor medicale cu privire la strategia și tactica de tratare a bolnavului (A.A. Халафян, 2008) [13]. Autorii D.W. Bates, M. Cohen, L.L. Leape, et al. (2001) [3] consideră, că utilizarea tehnologiilor informaționale în monitoringul sănătății și investigațiile medicale, în special, în suportul deciziilor clinice, conduce la micșorarea erorilor sau a consecințelor acestora.

În literatura de specialitate, practic, nu se atestă date cu privire la aplicarea tehnologiilor informaționale moderne în studiul BMȚC. Acesta din urmă este reflectat în cea mai mare parte pentru LES, SS și AR.

Scopul prezentei lucrări a constat în cercetarea particularităților clinico-evolutive ale bolii mixte a țesutului conjunctiv.

Obiectivele cercetărilor:

- studiul comparativ al dependențelor de manifestare al unor importante semne clinice articulare la bolnavii BMȚC, LES, SS, AR;
- stabilirea legăturilor asociative ale fenomenului Raynaud cu unele prezențe tipice în BMȚC;
- scanarea multidimensională a bolnavilor în baza manifestărilor extraarticulare, la etapa manifestă.

Material și metode

Cercetările s-au efectuat în cadrul Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din municipiul Chișinău, la Catedra Medicină Internă nr. 1, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, Secția Reumatologie, în perioada anilor 2005-2008.

În studiu a fost inclus un lot de 125 pacienți cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv (MDȚC), dintre care 50 au prezentat lotul de bază – BMȚC, iar câte 25 – loturile de control: LES, SS și AR.

În lotul de bază au fost incluse pacienți cu BMȚC, care corespundeau criteriilor Sharp (criterii ARA, 1972), iar în cele

de control – bolnave cu LES (criterii ARA, 1982), SS (criterii ARA, 1980) și AR (criterii ARA, 1987) [1,2,6,10]. Pacienții din lotul de studiu au fost cercetați amplu, conform unui program de examinare clinică complexă, pentru a determina gradul de afectare articulară și extraarticulară.

Pentru perfectarea sistemelor de testare, identificare a indicilor informaționali de valoare, elucidare a variabilității caracterului, dependenței între diverși factori și clasificarea parametrilor/pacienților este necesară utilizarea diferitelor metode statistice, care măresc gradul de obiectivitate la interpretarea datelor. În scopul vizat, datele obținute în urma investigațiilor de program, au fost analizate prin metode de analiză corelațională, regresională, scanare multiplă.

Analiza corelațională a pus în evidență coeficientul de corelație (r) care prezintă gradul de dependență între factori (0,0...1,0) și orientarea dependenței (+ sau -) [4].

Analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență și orientarea între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul-clinician [12].

Analiza scanării multiple s-a efectuat în baza matriței distanțelor euclidiene și prezintă repartiția obiectelor în spațiul n -metric tridimensional [5].

Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.

Rezultate și discuții

Manifestarea stărilor de boală se caracterizează nu doar prin prezența anumitor indici clinici, ci și prin asocierile corelative ale acestora [4]. Astfel, s-au constatat dependențe semnificative, pe de o parte, între vârsta la debutul BMȚC și manifestarea unor semne clinice, pe de altă parte – între diverse semne clinice, precum și existența unor corelații înalte, pozitive între vârsta la debut și frecvența de manifestare a *artralgiiilor și artritei în articulațiile radiocarpene, metacarpofalangiene*: $r = 0,68...0,97$. Adică, cu cât vârsta la debutul BMȚC a fost mai avansată, cu atât incidența semnelor menționate a fost mai mare. S-au constatat corelații înalte, dar negative între vârsta la debut și artralgiiile în articulațiile genunchilor ($- 0,67$), vârsta la debut și oboseală musculară ($- 0,91$). Deci, în cazul acestor indici, vârsta înaintată la debut, dimpotrivă a contribuit la diminuarea frecvenței de manifestare a bolii. Acest fapt, relevă specificitatea de influență a vârstei pacienților asupra diferitelor tipuri de artralgii.

În lotul LES, s-a stabilit că dependența între vârsta la debut și frecvența artralgiiilor în articulațiile scapulo-humerale, coatelor, radiocarpene a fost $0,93...0,94$ (r), adică mai mare ca în BMȚC și SS. În ceea ce privește corelațiile între diverse semne clinice, acestea au fost diferite de cele pentru BMȚC. De exemplu, pentru semnele de artralgii în articulațiile scapulo-humerale – artralgii în articulațiile metatarsofalangiene $r = 0,95$ în cazul BMȚC și $r = - 1,0$ – în cazul LES.

Pentru SS s-a constatat, că frecvența corelațiilor între indicii menționați a fost mult mai mică și valorile coeficientului de corelație au fost diferite, în comparație cu BMȚC. De exemplu, în lotul SS nu s-au constatat corelații semnificative

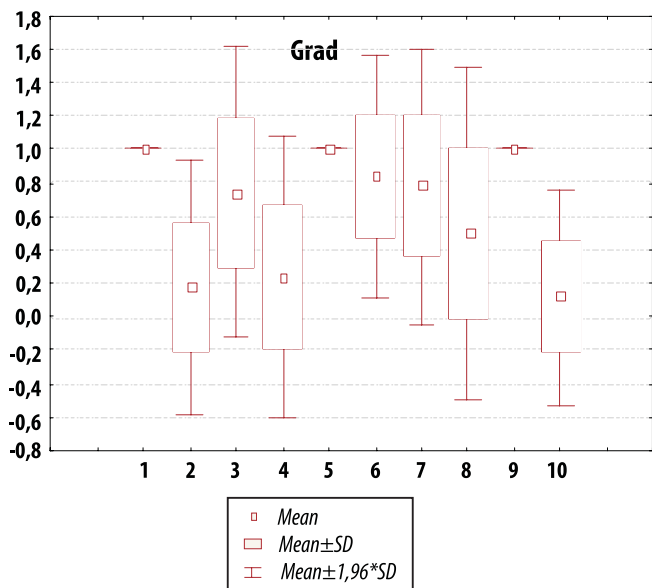


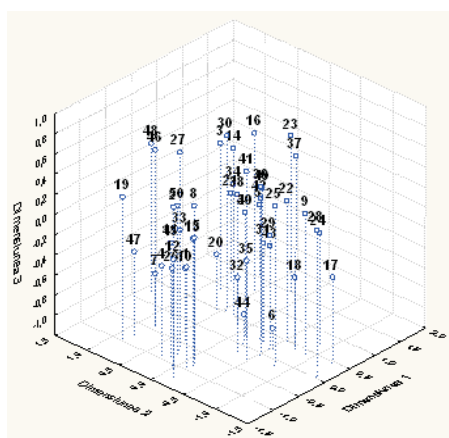
Fig. 1. Legături asociative ale manifestării unor indici clinici la bolnavele BMȚC, la debut și în perioada manifestă: 1 – fenomenul Raynaud, debut; 2 – hipertensiunea pulmonară, etapa manifestă; 3 – tipul restrictiv al modificărilor ventilatorii; 4 – pneumopatie interstițială difuză; 5 – edemul difuz al falangelor; 6 – disfagie, 7 – dereglări ale tranzitului intestinal; 8 – mialgii; 9 – prezența anticorpilor U1RNP-70 kd; 10 – nefropatie.

între vârsta la debut și frecvența artralgiilor în articulațiile scapulo-humerale, coatelor, radiocarpene, metacarpofalangiene, dar s-a manifestat o dependență între vârsta la debut și artralgiile în articulațiile interfalangiene palmare ($r = 0,76$). La loturile BMȚC și SS, s-au atestat similitudini de corelații ale diferitelor semne clinice. De exemplu, pentru artralgiile în articulațiile scapulo-humerale – artralgiile în articulațiile coatelor, radiocarpene, MCF, coeficientul de corelație a înregistrat valorile 0,50...0,98 în cazul BMȚC și 0,60...0,90 – SS. La aceste maladii, s-au constatat și dependențe direct opuse. De exemplu, pentru semnele artralgiilor în articulațiile scapulo-humerale – artralgiile în articulațiile MTF $r = 0,95$ în cazul BMȚC și $r = -0,81$ – în cazul SS.

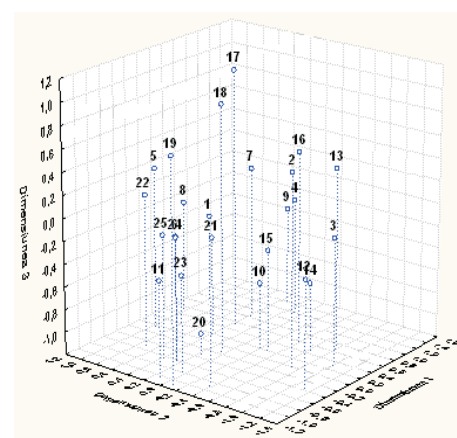
Pentru AR s-a constatat, că dependența între vârsta la debut și frecvența artralgiilor în articulațiile scapulo-humerale, coatelor, radiocarpene a fost 0,70...0,93 (r), adică mai mare ca în BMȚC, dar mai mică ca în LES. Coeficienții de corelație între diverși indici clinici, de asemenea, sunt diferiți în loturile maror.

Datele obținute relevă, că BMȚC se deosebește de loturile de control prin diferite dependențe corelative între vârsta la debut și manifestările diferitor indici clinici, precum și între frecvența indicilor clinici ca atare.

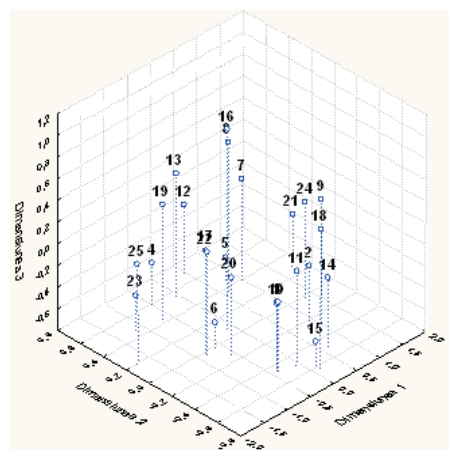
După cum se știe, analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență (0,0...1,0) și orientarea (+/-)



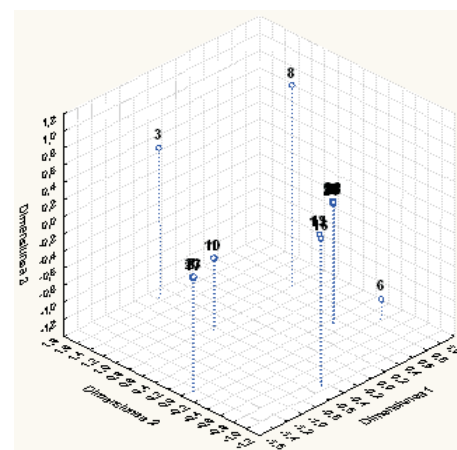
BMȚC



LES



SS



AR

Fig. 2. Scanarea multidimensională a bolnavelor în baza manifestărilor extraarticulare, la etapa manifestă.

între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul-clinician. De exemplu, în BMȚC pentru corelațiile $r = 0,69^*$ ($p \leq 0,05$) a relațiilor *pneumofibroză interstițială difuză – hipertensiune pulmonară*, ecuația regresională este $y = 0,122 + 0,6558 x$. Luând în considerație faptul, că manifestarea clinică independentă – HTP este x , prin ecuația regresională prezentată, se poate calcula ușor valoarea factorului y , adică poate fi prognosticată manifestarea clinică de interes – *pneumofibroză interstițială difuză*.

Prin analiza Box-Ploturilor s-au stabilit legăturile asociative între manifestarea fenomenului Raynaud și unele prezențe tipice în BMȚC. După cum rezultă din datele Fig.1, există dependență înaltă între prezența fenomenului Raynaud (1), tipul restrictiv al modificărilor ventilatorii (3), edemul *difuz* al falangelor (5), disfagie (6), dereglări ale tranzitului intestinal (7), nefropatie (9), ceea ce relevă posibilitatea predictivă a manifestărilor clinice menționate, funcție de prezența fenomenului Raynaud.

Prin analiza scanării multidimensionale, a unei dintre cele mai cuantificate metode statistice de clasificare și reprezentare a obiectelor în spațiu tridimensional [5], în cazul nostru, al bolnavelor, s-au cercetat particularitățile de distribuție a acestora în baza similitudinii de manifestări articulare la debut și stare, precum și a afecțiunilor extraarticulare. În calitate de criterii de clasificare, pentru *manifestările extraarticulare*: 1 – mialgii în grupurile proximale musculare; 2 – oboșală musculară, 3 – *rash malar*; 4 – *livedo reticularis*; 5 – fotosensibilitate; 6 – teleangiectazii; 7 – alopecie; 8 – leziuni orofaringiene; 9 – edem *difuz* al falangelor; 10 – sclerodactilie; 11 – zone de hipo-/hiperpigmentație; 12 – afectarea feței; 13 – fenomenul Raynaud; 14 – defect de țesuturi moi ale falangelor proximale (ulcere/cicatrici); 15 – dispnee progresivă; 16 – tuse seacă; 17 – disfagie; 18 – flatulență; 19 – constipații; 20 – neuropatie periferică; 21 – afectare neurologică (labilitate emoțională); 22 – semne ale sindromului Sögren (Fig.2). Aprecierea s-a efectuat în baza indicilor calitativi: absent/prezent, fiind notați: 0/1.

În Fig. 2, se vede bine polimorfismul clinic pronunțat al bolnavelor BMȚC, precum și al celor din loturile de control, ceea ce relevă, că maladiile difuze ale țesutului conjunctiv prezintă un sistem de afecțiuni, cu specific pronunțat, practic, pentru fiecare bolnav aparte. Totuși, în lotul BMȚC bolnavele au format clustere mari, comune în cazul indicilor cercetați, relevându-se, astfel, existența unei similitudini mai mari ale spectrului de manifestări clinice la aceste bolnave, decât la cele din loturile de control. Astfel, metoda aplicată este oportună și eficientă în cazul studiului loturilor mari de bolnave, ceea ce s-a constatat și în alte investigații medicale [5].

Concluzii

1. Analiza corelațională a demonstrat existența unei game vaste de dependențe între diverși indici clinici la bolnavele BMȚC, ceea ce denotă, că apariția și dezvoltarea unei afecțiuni, implicit, conduce la apariția și dezvoltarea altora. În

evoluția BMȚC, s-au constatat dependențe înalte pozitive între vârsta la debutul bolii și frecvența artralgiilor și artritelor în articulațiile radiocarpiene, metacarpofalangiene, dar și negative pentru artralgiile în articulațiile genunchilor și oboșeala musculară.

2. În BMȚC, fenomenul Raynaud se asociază, în special, cu edemul difuz al falangelor, nefropatia și disfagia.

3. Prin aplicarea metodei de *scanare multidimensională* a pacienților BMȚC și celor din loturile de control, în baza simptomelor extraarticulare, s-a constatat că toate loturile aflate în studiu au un polimorfism clinic pronunțat, ceea ce denotă că, practic, fiecare bolnavă prezintă o asociere specifică de semne clinice. Lotul BMȚC, spre deosebire de loturile de control, formează clustere mari, comune, ceea ce relevă similitudini mai pronunțate ale bolnavelor. Pacientele cu separare pronunțată în spațiul tridimensional al lotului BMȚC prezintă asocieri specifice de manifestări clinice, cărora li se recomandă administrarea unui tratament individualizat.

Bibliografie

1. Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain?. *Best Practice & Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6):1037-1049.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-324.
3. Bates DW, Cohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in Medicine using information technology. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8:229-308.
4. Chan YH. Biostatistics 104: Correlational Analysis. *Singapore Med J*. 2003;44(12):614-619.
5. Cheung KW, So HC. A multidimensional scaling framework for mobile location using time-of arrival measurements. *Signal Processing*. 2005;53(2):460-470.
6. Groppa L, Moșneaga M, Zgârcu L, ș. a. Criteriile de diagnostic și clasificare a maladiilor reumatice. Indicații metodice. Chișinău, 1999;31.
7. Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. www.emedicine.com. 2008.
8. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005;31:519-533.
9. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*. 1972;52(2):148-159. www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~oG55S_q6B_QV8G
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-1277.
11. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2006;15(3):132-137.
12. Боженко ВК, Сотников ВМ. Использование многопараметрических методов анализа информации в онкологии // vestnik.rncrr.ru/vestnik/v6/papers/bozhen_v6.htm
13. Халафян АА. Современные статистические методы медицинских исследований. 2008;320. urss.ru/cgi-bin/db.pl?lang = Ru&blang = ru&page = Book&id = 64320&list = 549

Felicia Lupașcu-Volentir

Laboratorul Științific de Gerontologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Moldova

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Eficiența terapiei de lungă durată cu lisinopril în tratamentul pacienților cu cord pulmonar cronic

Ch. A. Mahmoud¹, Gh. Necula¹, I. Butorov¹, S. Butorov²

¹Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Effectiveness of Long-Term Therapy with ACEI Lisinopril in Patients with Chronic Pulmonary Heart

We examined 50 patients with COPD complicated with CHD, aged between 40 and 55 years. The main group included 25 patients in the complex treatment who included Lisinopril, and the control group included 25 patients with COPD complicated with CHD who received basic treatment. Thus, most patients of the main group were more likely to show a reliable reduction of the clinical symptoms of COPD and an increased tolerance to physical activity. Lisinopril contributed to a more rapid normalization of clinical and instrumental indices of the disease compared with patients in the control group. Prolonged use of Lisinopril in selective individual doses in patients with COPD complicated with CHD resulted in a significant positive clinical effect and induced a marked improvement in the structural-functional changes of the left heart compartment.

Key words: Lisinopril, lung diseases, chronic obstructive, pulmonary heart.

Эффективность длительной терапии лизиноприлом у больных хроническим легочным сердцем

В исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 40 до 55 лет с хронической обструктивной болезнью легких и осложненным хроническим легочным сердцем. Основная группа включала 25 пациентов, в комплексном лечении которых был включен Лизиноприл, контрольная группа – 25 пациентов, получавших базисное лечение. У пациентов основной группы отмечено более выраженное и достоверное уменьшение клинических симптомов хронической обструктивной болезни легких и достоверно повысилась толерантность к физической активности. Лизиноприл способствовал более быстрой нормализации клинико-функциональных показателей заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы. Длительное применение Лизиноприла в индивидуально подобранной дозе у пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС приводит к значительному положительному клиническому эффекту и вызывает заметное улучшение структурно-функциональных изменений левого отдела сердца.

Ключевые слова: лизиноприл, легких болезни хронические обструктивные, легочное сердце.

Cordul pulmonar cronic (CPC) este una dintre problemele importante ale medicinei contemporane, fapt determinat de frecvența crescută a bolii pulmonare cronice obstructive (BPCO), care în 80-90% cazuri este factorul determinant al CPC [1-3]. Conform concepțiilor contemporane despre procesele morfo-funcționale de remodelare a miocardului și peretelui vascular, dezvoltarea fibrozei și hipertrofiei induce creșterea nivelului de angiotensină II și aldosteron – efectori principali ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) [4-6]. Ca rezultat, rolul principal în tratamentul acestei categorii de bolnavi trebuie să fie ocupat de inhibitorii enzimei de conversie (IEC), care încă nu a găsit o utilizare largă în pulmonologie.

Scopul studiului – aprecierea influenței tratamentului de durată cu Lisinopril asupra calității vieții pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă.

Material și metode

Au fost examinați 50 de pacienți cu BPCO, complicată cu CPC, cu vârsta cuprinsă între 40 și 55 ani (vârsta medie - 46,2 ± 1,5 ani). Diagnosticul de BPCO a fost stabilit în baza semnelor clinico-instrumentale ale obstrucției bronșice cronice și afectarea compartimentelor respiratorii ale pulmonilor în formă de emfizem difuz și insuficiență respiratorie cronică progresivă; diagnosticul de CPC – în baza semnelor clinice și instrumentale de hipertrofie a ventriculului drept (VD) și/sau dilatarea cavității atriului drept (AD) [6]. Înregistrarea parametrilor hemodinamici a fost efectuată cu ajutorul metodei

Tabelul 1

Caracteristica clinică și indicii FRE la pacienții cu BPCO

Simptomele clinice și factorii de risc	Loturile studiate	
	Lotul de bază (n = 25)	Lotul martor (n = 25)
Vârsta medie, ani	65,3 ± 2,2	66,4 ± 2,0
Durata medie a BPCO, ani	10,5 ± 1,8	11,4 ± 2,0
BPCO stadiul III	64%	60%
BPCO stadiul IV	32%	36%
Numărul mediu de exacerbări într-un an	2,60 ± 0,19	2,71 ± 0,17
Fumatul	48%	44%
HTA	24%	20%
CPI	24%	24%
Semne clinice și ecocardiografice de CPC	56%	60%
VEMS	36,8 ± 2,2	38,7 ± 2,5
VEMS/CPV	42,2 ± 2,5	44,8 ± 2,3
% de majorare a VEMS	6,8 ± 1,2	5,6 ± 1,3

Notă: diferențele între indicii ambelor loturi sunt neveridice statistic ($p > 0,05$).

ecocardiografie, în regimurile M-, B- și Doppler. Bolnavii au fost divizați în două loturi, în dependență de tratamentul urmat: primul lot (lotul de bază) a inclus 25 de bolnavi, în tratamentul complex al cărora a fost inclus Lisinopril (Moldova), în doza nictimală de 5 mg; al doilea lot (lotul martor) a inclus 25 bolnavi cu BPCO, complicată cu CPC, care au administrat tratamentul de bază, neincluzând inhibitorii ai enzimei de conversie. Loturile au fost comparabile după gen, vârstă,

vechimea bolii, gradul de activitate al procesului inflamator și manifestare a dereglărilor cardio-respiratorii (tab. 1).

Analiza statistică a datelor obținute a fost efectuată cu ajutorul metodelor statistice standard; toate datele au fost prezentate în formă de valori standard și devieri ale acestora ($M \pm m$). Diferențele erau considerate veridice pentru $p < 0,05$.

Caracteristica clinică și indicii funcției respirației externe (FRE) a bolnavilor de BPCO și CPC asociat, sunt prezentate în tab. 1.

Rezultate și discuții

Dinamica indicelui cumulativ al simptomelor clinice sub influența diferitor scheme de tratament este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2

Dinamica indicelui cumulativ al semnelor clinice sub influența diferitor scheme de tratament

Lotul de bolnavi	Indicele cumulativ al simptomelor BPCO			
	Inițial	După 3 luni	După 6 luni	După 12 luni
De bază (n = 25)	1,59 ± 0,12	1,00 ± 0,10*	1,01 ± 0,12*	1,04 ± 0,10*
Martor (n = 25)	1,60 ± 0,10	1,40 ± 0,12	1,58 ± 0,11	1,59 ± 0,13

Notă: * - $p < 0,05$ – veridicitatea datelor în comparație cu cele inițiale.

După cum se vede din tabelul 2, la majoritatea bolnavilor din lotul de bază s-a manifestat o tendință mai accentuată și veridică de diminuare (cu 36,5%) a exprimării simptomelor clinice ale bolii de bază și ale semnelor caracteristice BPCO, în parte, deja în luna a 6-a de tratament și tendința de majorare a toleranței la activitatea fizică (cu 13,5%). Efectul obținut în luna a 6-a de tratament, s-a menținut până la finele a 12 luni de tratament, indicele cumulativ al simptomelor clinice fiind de $1,04 \pm 0,10$ ($p < 0,05$). În lotul martor, tendința de diminuare a indicelui cumulativ s-a înregistrat începând cu luna a 3-a de tratament, însă pe parcursul lunilor ulterioare s-a majorat, atingând valorile inițiale la finele tratamentului, toleranța la activitatea fizică a fost mai mică cu 12,8% ($p < 0,05$) decât la începutul tratamentului.

Includerea Lisinoprilului în cura standard de tratament al bolnavilor cu BPCO, complicată cu CPC, a contribuit la o normalizare mai rapidă a indicilor clinico-instrumentali ai bolii, comparativ cu bolnavii lotului martor.

La bolnavii lotului de bază, după cura de tratament au scăzut activitatea reninei plasmatică (ARP) și concentrația aldosteronului în plasmă (CPA), de la $3,18 \pm 0,06$ ng/ml/h și $188,3 \pm 3,5$ pg/ml până la $2,03 \pm 0,07$ ($p < 0,001$) ng/ml/h și $103,5 \pm 3,9$ ($p < 0,001$) pg/ml respectiv. În lotul martor, de asemenea, a fost înregistrată o scădere a indicilor menționați, însă diferențele nu au fost statistic veridice: de la $3,19 \pm 0,07$ la $2,99 \pm 0,09$ ng/ml/h ($p > 0,1$) și de la $189,9 \pm 4,9$ la $178,8 \pm 5,0$ pg/ml ($p > 0,1$) respectiv.

La utilizarea Lisinoprilului în tratamentul complex al bolnavilor cu CPC, a fost observată o scădere a rezistenței pulmonare generale (RPG) în mediu cu $93,8 \pm 8,3$ din.s.cm-5,

rezistenței pulmonare specifice (RPS) – cu $4,5 \pm 0,1$ un. conv., sau cu 21,3% din valoarea inițială. Presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) s-a micșorat cu $9,2 \pm 0,3$ mmHg, sau cu 17,4% din valoarea inițială ($p < 0,01$). În lotul martor RPG și RPS au scăzut cu $36,4 \pm 9,0$ din.s.cm-5 (6,2%) și cu $0,91 \pm 0,2$ un. conv. (2,3%) respectiv, diferențele dintre valori fiind statistic neveridice ($p > 0,1$); PSAP a scăzut cu doar $2,5 \pm 0,3$ mmHg (2,9%, $p > 0,1$).

Micșorarea pre- și postsarcinii asupra cordului, în timpul curei de tratament, a cauzat micșorarea dimensiunii diastolice (DED) a VD de la $31,3 \pm 0,6$ până la $29,2 \pm 0,4$ mm (cu 6,7%, $p < 0,05$), DED AD – de la $40,6 \pm 0,8$ la $38,1 \pm 0,6$ (cu 6,1%, $p < 0,001$), grosimea peretelui anterior (GPA) VD – de la $6,3 \pm 0,3$ la $6,0 \pm 0,2$ mm (cu 4,7%, $p > 0,1$). În lotul martor indicii enumerați au avut o tendință spre ameliorare, însă fără a fi constatate diferențe statistic veridice. Analizând principalii indici ai hemodinamicii în diferite clase funcționale (CF) a hipertensiunii pulmonare (HP) s-a determinat că, în HP CF III PSAP s-a micșorat în timpul curei de tratament cu 16,3% din valoarea inițială ($p < 0,001$), în CF IV – cu 15,0% ($p < 0,001$), DED VD și DED AD în HP CF III s-au micșorat cu 15,5% și 16,9% respectiv ($p < 0,001$), în HP CF IV – cu 18,8% și 17,3% respectiv ($p < 0,001$).

La etapa a doua a studiului a fost analizată dinamica indicilor clinici și instrumentali ai BPCO, complicate cu CPC la 13 pacienți din lotul de bază, tratamentul complex al cărora a inclus utilizarea îndelungată (timp de 12 luni) a preparatului Lisinopril. În lotul martor 10 pacienți continuau tratamentul clasic. A fost stabilit, că letalitatea generală, frecvența progresării insuficienței cardiace cronice și atingerea punctului combinat final au fost de 2,2 ori mai mici comparativ cu lotul martor. Timp de 12 luni de observație, simptomele clinice ale insuficienței inimii stângi s-au dezvoltat la 2 (8%) din bolnavii lotului de bază și la 4 (16%) bolnavi ai lotului martor. Peste 9-12 luni de la începutul tratamentului a fost constatată o tendință de diminuare a dispneei, frecvenței episoadelor de disfuncții în lucrul cordului și dimensiunilor ficatului și o diminuare veridică a dilatării venelor gâtului și edemelor la pacienții lotului de bază. Punctajul sumar al simptomelor clinice s-a micșorat de la $12,56 \pm 0,26$ la $10,11 \pm 0,25$ ($p < 0,001$) către a șasea lună de observație. Spre lunile 9-12 de tratament, toți indicii enumerați s-au micșorat veridic, comparativ cu valorile inițiale, iar punctajul sumar a scăzut de la $12,56 \pm 0,26$ la $9,25 \pm 0,22$ ($p < 0,001$), ceea ce confirmă influența benefică a Lisinoprilului asupra manifestărilor clinice ale insuficienței cardiace la bolnavii cu CPC decompensat. La bolnavii lotului martor, către luna a 12 de tratament, a fost constatată progresarea semnelor clinice de decompensare a VD.

În timpul tratamentului de durată cu utilizarea Lisinoprilului, au fost observate și schimbări ale indicilor SRAA. Pe fundalul tratamentului cu Lisinopril a fost constatată o scădere a ARP către luna 3-a de tratament, cu 21,8% ($p < 0,05$), iar după 12 luni, cu încă 12,5% (până la $2,09 \pm 0,07$ ng/ml/h, $p < 0,001$). Pe durata întregii perioade de tratament a fost constatată o diminuare veridică ($p < 0,001$) a activității enzimei de conversie, ceea ce a cauzat o scădere veridică a CPA. Scăderea maximală a fost observată către luna a 3-a de

tratament (de la $188,3 \pm 3,5$ la $112,6 \pm 12,7$ pg/ml, cu 40,2%, $p < 0,001$), spre sfârșitul studiului a fost constatată o tendință de creștere a acestui indice, care a constituit $125,8 \pm 3,8$ pg/ml, fiind cu 33,2% mai mică decât valoarea inițială ($p < 0,05$). La bolnavii lotului martor, ARP a crescut veridic de la începutul tratamentului (de la $2,99 \pm 0,09$ la $4,9 \pm 1,3$ ng/ml/h, cu 63,9%, $p < 0,001$), iar activitatea enzimei de conversie a crescut de la $37,6 \pm 1,7$ un. la $40,6 \pm 1,8$ un. (cu 7,9%, $p > 0,1$), CPA – de la $172,0 \pm 9,3$ la $277,9 \pm 13,0$ pg/ml, de 1,6 ori de la valoarea inițială ($p < 0,001$).

Influența pozitivă a terapiei efectuate, asupra evoluției clinice a bolii, a fost confirmată și de rezultatele ecocardiografiei. Astfel, pe fundalul tratamentului cu Lisinopril, peste 9-12 luni s-a constatat îmbunătățirea funcției sistolice a VD: micșorarea timpului de încetinire a fluxului în faza umplerii diastolice precoce (DT) (de la $230,0 \pm 3,1$ la $220,0 \pm 13,1$ ms, $p < 0,05$) și timpul relaxării izovolumetrice (IVRT) VD (de la $121,0 \pm 2,6$ la $113,0 \pm 2,7$, $p < 0,05$), în comparație cu valorile inițiale; a crescut raportul vitezelor, precoce și atrială, de umplere diastolică (E/A) (de la $1,06 \pm 0,02$ la $1,11 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Către luna 9-12 de tratament, a fost constatată o micșorare a TAP, DED, DES și GPA VD și DED AD (de la $35,4 \pm 0,5$ la $33,1 \pm 0,6$ mm, $p < 0,01$), de rând cu micșorarea în continuare a DT și IVRT VD – până la $207,0 \pm 3,1$ și $101,0 \pm 2,7$ ms, respectiv ($p < 0,001$), cu creșterea concomitentă a vitezei de umplere diastolică precoce VD (E) și micșorarea vitezei maxime de umplere tardivă VD (A) și, ca rezultat, creșterea E/A până la $1,31 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). La bolnavii lotului martor a fost constatată continuarea înrăutățirii indicilor structural-funcționali VD: GPA VD a crescut de la $5,3 \pm 0,2$ la $5,9 \pm 0,2$ mm ($p < 0,05$), TAP – de la $23,3 \pm 1,2$ la $26,6 \pm 1,3$ mmHg. Către lunile 9-12 de tratament a fost constatată creșterea DED VD cu 9,3% ($p < 0,01$), DES VD cu 12,1%, DED AD a crescut de la $36,3 \pm 0,7$ la $39,2 \pm 0,6$ mm ($p < 0,001$). Aceste schimbări au fost însoțite de micșorarea accelerației antero-posterioare sistolice ($\Delta S\%$) până la $21,3 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$), ceea ce indică o scădere a funcției sistolice a VD. Către sfârșitul primei luni de tratament cu Lisinopril, la majoritatea pacienților se reliefa o dinamică negativă a indicilor DED AD, DES VD, DED VD, durata perioadei de expulsie a sângelui din VD. Valorile medii ale acestor indici se deosebeau puțin de valorile inițiale, însă aveau o tendință de ameliorare ($p < 0,05$). Se observa și o tendință de scădere a TAP. Cele mai semnificative schimbări după 12 luni de tratament au vizat funcția diastolică a VD. A fost constatată o tendință clară în creșterea A (de la $0,40 \pm 0,02$ la $0,45 \pm 0,02$ m/s, $p < 0,001$) și scăderea E (de la $0,50 \pm 0,03$ la $0,48 \pm 0,02$ m/s, $p < 0,001$), și, ca rezultat, micșorarea veridică a raportului E/A ($p < 0,01$).

Analizând dinamica indicilor funcției respirației externe (FRE) pe durata a 12 luni de observație, s-a constatat, că, inițial, la majoritatea pacienților ambelor loturi se obțineau valori semnificativ mai mici ale volumului expirator maxim într-o secundă (VEMS), a vitezei volumetrice de vîrf și a capacității vitale forțate. Peste 12 luni de la începutul studiului, la bolnavii lotului martor, a fost observată o tendință de continuare a micșorării tuturor indicilor FRE; la pacienții lotului de bază, din contra, s-a constatat o stabilizare a aces-

tora. A crescut veridic unul din cei mai importanți indici ai obstrucției bronșice – VEMS ($p < 0,05$). În legătură cu acest fapt a fost făcută concluzia, că utilizarea de durată a inhibitorului enzimei de conversie Lisinopril a influențat pozitiv asupra funcției endoteliale și activității tisulare a SRAA, ceea ce a dus nu doar de dilatarea vasculară în circuitul mic și micșorarea TAP, dar și la ameliorarea perfuziei parenchimului pulmonar și mucoasei bronșice. Analiza rezultatelor obținute a indicat, că toleranța la efort fizic a avut o tendință de creștere la bolnavii ambelor loturi: în lotul de bază acesta a crescut cu 28,3%, iar în lotul martor - cu 9,9%; activitatea fizică a crescut cu 28,3% și 11,4% respectiv.

În timpul curei de tratament și pe perioada terapiei de durată, preparatul Lisinopril a fost bine tolerat de pacienți, reacții adverse fiind înregistrate la un singur pacient (4%), ceea ce este comparabil cu frecvența manifestărilor nedorite la utilizarea placebo. Trebuie de menționat, că la nici unul dintre bolnavii examinați nu a fost observată tusea seacă, care conform datelor din literatură, se întâlnește la 7-30% pacienți, care utilizează inhibitorii enzimei de conversie [2].

Astfel, terapia de durată cu Lisinopril la bolnavii cu BPCO, complicată cu CPC, s-a dovedit a fi nu doar eficientă, dar și inofensivă din perspectiva dezvoltării reacțiilor adverse caracteristice IEC. Tratamentul de durată cu Lisinopril al bolnavilor cu CPC are o influență benefică pronunțată asupra principalelor manifestări clinice ale maladiei.

Concluzii

1. Utilizarea inhibitorului enzimei de conversie Lisinopril în terapia complexă a bolnavilor cu BPCO, complicată cu CPC, are o influență pozitivă asupra indicilor morfo-funcționali ai compartimentelor inimii drepte, atât în tratamentul de scurtă durată, cât și în cel de lungă durată.

2. Lisinoprilul este un remediu eficient și inofensiv pentru tratamentul bolnavilor cu BPCO și CPI CF III – IV, este bine tolerat și induce puține reacții adverse. Indicația preparatului trebuie considerată a fi fundamentată patogenetic deoarece e demonstrată influența benefică a acestuia asupra principalelor verigi de dezvoltare a insuficienței ventriculului drept, atât în timpul curei de tratament, cât și în terapia de durată.

3. Utilizarea îndelungată a Lisinoprilului la bolnavii cu BPCO, complicată cu CPC în doze selectate individual, rezultă în efecte clinice favorabile semnificative și induce o îmbunătățire marcată a schimbărilor structural-funcționale ale compartimentelor inimii stîngi.

Bibliografie

1. Архипова ДВ, Корнев БМ, Попова ЕН, и др. Легочная гипертензия при интерстициальных болезнях легких. *Клин. мед.* 2002;6:28-32.
2. Беленков ЮН. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердеч. недостат.* 2001;1:6-8.
3. Визир ВА, Березин АЕ. Влияние длительного применения эналаприла, лозартана и их комбинации на качество жизни больных с застойной сердечной недостаточностью. *Тер. арх.* 2002;1:52-55.
4. Котельников МВ, Алешин ВО, Апурин СВ, и др. Особенности лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприлом) больных с хронической сердечной недостаточностью. *Сердеч. недостат.* 2001;4:171-176.
5. Струтынский АВ, Глазунов АВ, Бакаев РГ, и др. Влияние изосорбид-5-мононитрата на гемодинамику малого и большого кругов крово-

обращения у больных с легочным сердцем. В кн.: Реабилитология: Сборник науч. трудов. М. 2003;238-242.

6. Струтынский АВ, Глазунов АБ, Бакаев РГ, и др. Изменение систолической и диастолической функции правого желудочка у больных ХОБЛ и хроническим легочным сердцем под влиянием длительного лечения периндоприлом. В кн.: Материалы Всероссийской ежегодной науч. конф. «Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности». М. 2003;43.

Chikh Ahmad Mahmoud, doctorand

*Catedra Boli interne nr. 6,
USMF „Nicolae Testemițanu”
Str. A. Pușkin, 51, Chișinău
Tel.: 267024*

Recepționat 16.04.2010

Evaluarea leziunilor inflamatorii ale mucoasei bronșice în bronhopneumopatia cronică obstructivă de gravitate moderată în exacerbare

A. Moscovciuc, I. Simionică, V. Scaletchi, N. Munteanu, T. Colun, C. Martîniuc

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

Evaluation of Inflammatory Lesions in Bronchial Mucosa in Moderate Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

We investigated 25 patients (all male) with moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. The duration of the disease was 5-30 years. In these patients, severe disruptions in breathing mechanics with expiratory disorders were determined. The bronchoscopic study and endoscopic semiotics detected catarrhal endobronchitis in 20 patients and purulent endobronchitis in 5 patients. Endoscopic survey conducted in all 25 patients showed the presence of diffuse bilateral localization endobronchitis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, endobronchitis.

Оценка воспалительных изменений в слизистой бронхов при обострении хронической обструктивной болезни легких средней степени тяжести

Обследовано 25 пациентов (все мужчины) с умеренным обострением хронической обструктивной болезни легких. Длительность заболевания составила 5-30 лет. У всех больных были определены нарушения механики дыхания с расстройствами выдоха тяжелой степени. Бронхоскопическое обследование и эндоскопическая семиотика выявили катаральный эндобронхит у 20 и гнойный эндобронхит у 5 больных. Эндоскопическое обследование, проведенное у всех пациентов, показало наличие диффузного двустороннего эндобронхита.

Ключевые слова: легких болезни хронические обструктивные, обострение, бронхит хронический.

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), prezintă o problemă importantă medicală și socială, fiind una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate pe glob [1, 2]. Cercetările efectuate în anul 1996, sub egida Organizației Mondiale a Sănătății și Băncii Internaționale, au stabilit cifre medii de extindere a BPOC – 9,34% pentru bărbați și 7,33% pentru femei [3, 4]. În legătură cu existența unei terminologii nedeterminate, referitor la BPOC, pe parcursul mai multor ani, este dificil de a numi date precise despre răspândirea acestei maladii în RM. Cu toate acestea, conform adresabilității în instituțiile medicale din RM, în 2009 au fost înregistrate 162,1‰ o bolnavi. Societatea Respiratorie Europeană admite, că doar în 20% cazuri de îmbolnăvire cu BPOC, diagnosticul este pus la timp. Diagnosticarea tardivă a bolii nu permite de a stopa progresarea neconținută a tabloului clinic și contribuie la creșterea zilelor și cazurilor de pierdere a capacității de

muncă, invalidizare și decese. Aprecierea importanței datelor clinice, marșurilor obstrucției bronșice, stării mucoasei bronșice va permite diagnosticarea precoce a BPOC.

Scopul cercetării: a evalua caracterul leziunilor inflamatorii în bronhii la bolnavii cu BPOC evoluție moderată, exacerbare după datele fibrobronhoscopiei.

Materiale și metode

Au fost cercetați 25 bolnavi (toți bărbați) cu BPOC evoluție moderată, exacerbare, cu vârsta cuprinsă între 44 și 59 de ani, aflați la tratament în secția de ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc”. Durata bolii a constituit 5-30 ani. Din 25 bolnavi fumători, 23 au fumat de la 5-37 ani, IF (indicele fumătorului) varia de la 5 la 49.

Toți bolnavii au fost supuși unor cercetări complexe, care au inclus date clinice, biochimice, funcționale, bronhoscopice. La baza determinării gradului de gravitate a bolii au

fost aplicate recomandările strategiei Globale de Diagnostic, Tratament și Profilaxie a bronhopneumopatiei obstructive cronice (GOLD – 2007).

Permeabilitatea bronșică s-a evaluat după metoda spirometrică, efectuată la aparatul Spirolab II MRI (Italia, 2006). Înregistrarea spirogramei s-a efectuat după o metodă standard. S-au studiat indicii flux-volum în procente față de valoarea curentă, cu analiza următorilor indici – Volumul expirator forțat la 1 sec (FEV 1), capacitatea vitală forțată (FVC), debitul expirator mediu - la jumătatea mijlocie a capacității vitale forțate (FEV 25-75), Indicele Tiffeneau (IT).

Drept criterii pentru evaluarea unei obstrucții bronșice au servit indicii FEV1 mai mici de 80% și FEV1/FVC sub 70% față de indicii conveniți.

Cercetările endoscopice s-au efectuat cu fibrobronhoscopul Carl Storz (Germania) și a avut ca scop cercetarea aspectului mucoasei (îngroșare, atrofie, culoarea roșie-aprinsă, pală, desenul vascular, starea canalului excretor, aspectul și calitatea secretului, aspectul și mobilitatea orificiilor, a pintenului bronșic și gradul de distonie).

Pentru interpretarea corectă a extinderii procesului inflamator în arborele bronșic și a gradului de intensitate a leziunilor bronșice, noi am folosit clasificarea lui Lemoine.

Rezultate și discuții

Toți bolnavii (25), aflați în studiu cu BPOC evoluție moderată, exacerbare, au avut tabloul clinic manifest cu tot complexul de simptome. Toți bolnavii prezentau tuse, care era permanentă pe parcursul zilei, iar cea nocturnă era mai rară, la 5 din 25 bolnavi. Spută eliminău 19 bolnavi, cantitatea fiind neînsemnată, 40 ml /24 ore și avea un caracter mucoseros. În faza de acutizare a BPOC, evoluție moderată la cele două simptome (tuse și secreții) s-a asociat și dispneea. La 17 bolnavi dispneea era moderată, cu o evoluție mai lentă decât la persoanele de aceeași vârstă, datorită dispneei apăsătoare necesitatea de a se opri la urcarea unui etaj în ritmul propriu (scara MRS – gradul 2), la 8 bolnavi dispneea era severă, oprirea era iminentă după 100 m de mers în ritmul propriu sau după câteva minute la urcatul unui etaj (scara MRS – gradul 3).

La 25 de pacienți cu BPOC evoluție moderată, exacerbare au fost determinate dereglări grave ale mecanicii respirației cu reducerea vitezei expiratorii (V25-75 – 26,3%) și dereglări pronunțate ale CVP și FEV1, I Tiffeneau (CVP – 62%), VEF1 46,6%, I Tiffeneau-55,3%) cu scăderea vitezei expiratorii maxime (PEF până la 21%) în timpul unei expirații forțate și scăderea vitezei inspiratorii maxime (PIF până la 10%). Raportul volumului expirației forțate în timp de 6 sec (FEV 6) față de CVP a constituit 93% spre deosebire de indicele Tiffeneau (VEF1/FVC), fapt ce constituie o dovadă convingătoare de micșorare FEV1 și a indicelui Tiffeneau (IT -55,3%) la pacienții cu BPOC evoluție moderată. Un indice important, care caracterizează permeabilitatea bronhiilor este raportul FEV1/FEV6 – 44,9%, care a fost considerabil redus.

Posibilitățile diagnostice ale cercetărilor bronhoscopice și semiotica endoscopică a fost studiată la 25 bolnavi cu BPOC

evoluție moderată de endobronșită catarală (18) și purulentă (5). Cercetarea endoscopică efectuată, a demonstrat la toți 25 de bolnavi prezența endobronșitei difuze cu localizare bilaterală. Inflamația mucoasei de gradul II-III intensitate s-a stabilit la 16 bolnavi, edemul mucosal accentuat - la 13 bolnavi, inclusiv la toți bolnavii cu endobronșită purulentă. Simptomatologia endobronșitei catarale a prezentat un tablou divers – culoare roșie-aprinsă (14), paliditate (7), desen vascular șters (18), îngroșarea mucoasei (17), atrofie (9), canal excretor dilatat (14), pinten îngroșat (13), secreții muco-seroase fluide (18), distonie accentuată (7) și redusă (6), cinetica respiratorie redusă (11). Simptomul de bază al endobronșitei purulente a fost hipersecreția purulentă abundentă cu drenarea din bronhiile segmentare după aspirare. Concomitent s-au constatat și inflamații catarale difuze de ambele origini. Una dintre variantele tabloului endoscopic ar fi semnele de atrofie a mucoasei, fără simptome de endobronșită, ceea ce dovedește prezența procesului inflamator în bronșii. Leziunile atrofice, de regulă, au fost limitate și se localizau mai frecvent în lobi superiori de ambele origini și, mai rar, în cele inferioare. Orificiile bronhiilor de regulă erau lărgite, pintenul – ascuțit, cu mobilitate redusă. Lumenul era parțial obturat, cu secret mucoseros vâscos, cu drenare staționată. Desenul vascular era accentuat, cu ramificații neregulate, mucoasa era palidă și opacă, cu suprafață gofrată, care uneori sângera la palpate. Distonia traheobronșică de gradul 2-3 a fost stabilită la 15 bolnavi, iar la 8 bolnavi în proces au fost implicate doar bronhiile primare și lobare ale ambilor plămâni.

Concluzii

Astfel cercetarea endoscopică a făcut posibilă stabilirea leziunilor inflamatorii în bronhii, practic, la toți bolnavii cu BPOC evoluție moderată, în acutizare. Endobronșita catarală, în toate cazurile cercetate, a fost difuză și se accordea cu caracterul difuz al procesului inflamator în arborele bronșic în BPOC, iar endobronșita purulentă la bolnavii cercetați a fost limitată și s-a localizat în limitele a 1-2 lobi sau a unui plămân întreg. Celelalte bronhii au avut inflamații catarale. În unele cazuri de endobronșită catarală pronunțată (13), s-a observat o răspândire neuniformă a inflamației mucosale, ceea ce corespunde unei intensități mai sporite de lezare a bronhiilor.

Bibliografie

1. Буторов ИВ. и соавт. Клиническая эффективность курсовой и длительной терапии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом у больных ХОБЛ и легочным сердцем. *Проблемы туберкулеза и болезни легких*. 2006;N3:20-24.
2. Лещенко ИВ. Основные направления лечения хронической обструктивной болезни. *Терапевтический архив*. 2007;8:75-84.
3. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. А. Г. Чучалина. М., 2009;308.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2007;72.

A. Moscovciuc

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
 Chișinău, str. C. Vârnav, 13

Recepționat 16.04.2010

Eficiența și inofensivitatea tratamentului de lungă durată cu bronhodilatatoare și fenspirid al bolnavilor de bronhopneumopatie cronică obstructivă

Gh. Necula¹, V. Remiș²

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Universitatea Liberă Internațională a Moldovei

Effectiveness and Safety of Long-Term Treatment with Bronchodilators and Fenspirid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The study included 60 patients with COPD grade II. In the first stage of the study, the patients were monitored during exacerbation of COPD; in stage 2 – in ambulatory conditions (for 6 months) during clinical remission of the disease. Depending on the administered treatment the patients were randomized into 3 groups. Group I included 20 patients with COPD who administered bronchodilator Salmeterol, group II – 20 patients who received the combined drug Seretide, group III – 20 patients with COPD who received Fenspirid. Administration of Seretide and Fenspirid contributed to a statistically significant decrease of dyspnoea and the concentration of systemic inflammation markers, decreased the frequency of exacerbations, improved the indices of FEV₁, enhanced the effectiveness of the basic curative therapy and improved patients' quality of life.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Salmeterol, Fenspirid, Seretide.

Эффективность и безопасность длительного применения бронхорасширяющих средств и фенспирида при хронической обструктивной болезни легких

Обследовано 60 больных ХОБЛ II степени тяжести. На первом этапе, в период обострения хронической обструктивной болезни легких, проводился мониторинг пациентов в условиях стационара, на втором – в амбулаторных условиях в период клинической ремиссии заболевания (в течение 6 месяцев). В зависимости от метода лечения методом рандомизации были сформированы 3 группы наблюдения. В I группу были включены 20 пациентов с ХОБЛ, получавших бронходилататор Сальметерол, во II группу – 20 пациентов, получавших комбинированный препарат Серетайд, в III группу – 20 пациентов, получавших Фенспирид. Применение в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких препаратов Серетайд и Фенспирид способствовало статистически достоверному уменьшению одышки и концентрации системных маркеров воспаления, улучшению ОФВ₁ и снижению частоты обострений.

Ключевые слова: легкии болезни хронические обструктивные, Сальметерол, Фенспирид, Серетайд.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) în prezent ocupă un loc aparte în structura tuturor cauzelor mortalității din statele înalt dezvoltate, fapt care accentuează importanța medicală și socio-economică a patologiei date [1, 6, 7]. Conform unui șir de studii recent efectuate, în țările europene morbiditatea de BPCO a bărbaților cu vârsta mai mare de 45 ani este de la 8,4 până la 13,1% [4, 5]. Letalitatea prin BPCO ocupă al 4-lea loc dintre cauzele de deces, prezentând aproximativ 4% din structura letalității generale [9, 10]. Exacerbarea maladiei este cauza de bază a adresărilor la medic de către pacienții cu BPCO și frecvent necesită nu numai indicarea unui tratament medicamentos, dar și spitalizare. Exacerbările frecvente conduc la scăderea calității vieții și progresarea rapidă a maladiei [2, 3, 8]. În legătură cu aceasta, lărgirea arsenalului de medicamente și alegerea celor mai eficiente dintre ele reprezintă un aspect important în perfecționarea tratamentului și profilaxia exacerbărilor BPCO.

Scopul studiului: aprecierea eficienței și a inofensivității tratamentului de lungă durată cu Salmeterol, Seretide și Fenspirid a bolnavilor de BPCO.

Material și metode

Au fost examinați 60 de pacienți cu BPCO de gradul II (49 bărbați, 11 femei cu vârsta cuprinsă între 35 și 60 ani, vârsta

medie a constituit $44,0 \pm 2,0$ ani), care s-au adresat în secțiile de profil terapeutic al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății al RM. Durata maladiei de bază a variat între 10 și 20 ani. La majoritatea pacienților (60%) anamneza BPCO a depășit 10 ani (durata medie a maladiei a constituit $15,0 \pm 2,0$ ani). Au fost calificați ca și fumători înveterați 45 (75%) dintre pacienții examinați, (durata medie a fumatului a constituit $16,5 \pm 1,5$ ani). Prezența noxelor profesionale (praful, variații mari de temperatură, substanțe chimice volatile etc.) au fost depistate în anamneză la 45 (75%) pacienți. Examinarea pacienților, incluși în studiu, s-a efectuat în 2 etape: la 1 etapă pacienții erau supravegheați în staționar pe parcursul perioadei de exacerbare a BPCO; la etapa a 2-a – în condiții de ambulator (pe o durată de 6 luni) în perioada de remisiune clinică a maladiei. În dependență de tratamentul administrat, pacienții au fost randomizați în 3 loturi. Lotul I a inclus 20 de pacienți cu BPCO, care au administrat preparatul bronhodilatator Salmeterol (*Servent*, produs de firma „Glaxo Wellcome”), câte 50 mcg, de 2 ori pe zi. Lotul II a inclus 20 de pacienți, care au fost tratați cu preparatul combinat Seretide (salmeterol 50 mcg + fluticazon 250 mcg), de 2 ori pe zi. Lotul III a fost format din 20 de pacienți cu BPCO, care au administrat Fenspirid (produs de firma „Servier”, Franța), în doză de 160 mg/zi, în 2 prize. Toți pacienții cu BPCO au fost examinați complex la momentul internării și peste 6 luni au fost stabilite:

6 simptome clinice, cuantificate în puncte; parametrii funcției respirației externe (FRE); evaluarea sistemului antioxidant sanguin (SAO) și a concentrației dialdehidei malonice (DAM), a cantității proteinei C-reative (PCR). Toate examinările au fost efectuate în dinamică: inițial – la momentul internării pacienților, apoi după 3 săptămâni de tratament și peste 3 și 6 luni în condiții de ambulator. FRE a fost apreciată conform următorilor parametri: capacitatea vitală pulmonară (CVP), volumul expirator maxim într-o secundă (VEMS), indicele Tiffneau (VEMS/CVP). Cantitatea PCR s-a determinat prin metoda de latex aglutinare cu folosirea reactivelor produse de firma „Daac”. Caracteristica demografică și factorii de risc ai pacienților, incluși în studiu sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

Caracteristica demografică și factorii de risc ai pacienților incluși în studiu

Parametrii clinici și factorii de risc	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Vârsta medie	44,5 ± 2,0	43,5 ± 2,0	44,0 ± 2,0
Durata medie a maladiei, ani	15,5 ± 2,0	14,5 ± 2,0	15,0 ± 2,0
Numărul mediu de exacerbări într-un an	2,42 ± 0,18	2,59 ± 0,19	2,61 ± 0,14
Durata medie a fumatului, ani	17,0 ± 1,5	16,0 ± 1,5	16,5 ± 1,5
VEMS, % din valoarea normală	58,3 ± 2,1	57,9 ± 1,9	59,1 ± 2,3
SAO, %	39,0 ± 2,7	38,3 ± 2,3	40,3 ± 2,2
Testul cu bronhodilatator, % de majorare a VEMS	6,9 ± 1,1	6,8 ± 1,2	5,9 ± 0,8

Notă: divergențele indicilor tuturor 3 loturi sunt statistic neveridice (p > 0,1).

Cu scop de monitorizare a inofensivității administrării bronhodilatatoarelor și a Fenspiridului au fost efectuate investigații clinice de laborator și biochimice uzuale, indicii FRE la începutul și la finele studiului.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul programului „Statistica 7.0”, au fost apreciate valorile medii ale indicilor examinați, eroarea valorilor medii, eroarea standard cu examinarea ulterioară a divergențelor între loturi, conform criteriului t-Student. Divergența se consideră veridică pentru p < 0,05.

Rezultate și discuții

Dinamica modificărilor indicilor clinici de laborator și a parametrilor spirografici ai funcției respirației externe pe fundalul diferitor scheme de tratament, aplicate în exacerbarea BPCO a demonstrat, că la finele curei de tratament a exacerbării, semnele subiective ale maladiei (tusea, expectorația sputei, dispneea) au regresat semnificativ în toate 3 loturi, dar în lotul, care a administrat Seretide, parametrii examinați au regresat mai accelerat versus bolnavii din loturile I și III.

Administrarea programului de tratament complex cu Seretide în exacerbarea BPCO, a determinat diminuarea de 2,1 ori a tusei către ziua a 21-a de tratament, cantitatea de spută expectorată s-a micșorat de 3,6 ori, dispneea a diminuat de 2 ori. La bolnavii din loturile I și III, tratați cu Salmeterol și Fenspirid, respectiv, parametrii examinați de asemenea s-au modificat, dar mai puțin exprimat. La bolnavii tratați cu Fenspirid (lotul III), s-a înregistrat diminuarea cantității de raluri pulmonare uscate de la 2,58 ± 0,21 până la 0,98 ± 0,18

puncte (p < 0,001), pe când la pacienții lotului I, acest indice s-a micșorat de la 2,42 ± 0,25 până la 1,78 ± 0,33 puncte (p > 0,1), iar la cei din lotul II – de la 2,53 ± 0,27 până la 0,91 ± 0,13 puncte (p < 0,001).

Cu toate că a fost obținută remisiunea simptomelor clinice ale maladiei, bronhoscopia efectuată repetat, după 3 săptămâni de la tratamentul administrat, a constatat persistența modificărilor inflamatorii ale mucoasei bronșice în toate 3 loturi, dar mai puțin exprimate la pacienții lotului II.

Dinamica simptomelor clinice de bază la pacienții cu BPCO, pe parcursul tratamentului de lungă durată, este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2

Dinamica simptomelor clinice pe parcursul tratamentului de ambulator

Indicele evaluat	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Tusea, puncte: inițial	1,44 ± 0,13	1,45 ± 0,13	1,47 ± 0,11
după 3 luni	1,27 ± 0,10	1,18 ± 0,11	1,21 ± 0,12
după 6 luni	1,18 ± 0,11	0,60 ± 0,13***	0,62 ± 0,12***
Sputa, puncte: inițial	1,40 ± 0,14	1,35 ± 0,11	1,33 ± 0,12
după 3 luni	1,18 ± 0,10	0,80 ± 0,09	0,79 ± 0,07***
după 6 luni	0,98 ± 0,08	0,29 ± 0,07***	0,31 ± 0,06***
Dispneea, puncte: inițial	1,46 ± 0,15	1,41 ± 0,14	1,49 ± 0,12
după 3 luni	1,24 ± 0,14	0,85 ± 0,13	0,88 ± 0,09***
după 6 luni	1,03 ± 0,12	0,65 ± 0,10***	0,68 ± 0,09***

Notă: * - p < 0,05; *** - p < 0,001 divergențele indicilor inițiali și după 3 și 6 luni sunt veridice.

La finele a 6 luni de tratament, în lotul I tusea a diminuat de 1,2 ori, cantitatea de spută expectorată s-a micșorat de 1,4 ori, dispneea a diminuat de 1,4 ori, în lotul II – de 2,4; 4,6 și 2,2 ori, în lotul III – 2,4; 4,3 și 2,2 ori, respectiv.

Evaluarea sumară a intensității semnelor principale (tusea, expectorațiile, dispneea) ale BPCO a fost exprimată prin indicii cumulativ. Datele obținute sunt prezentate în tab. 3.

Tabelul 3

Dinamica indicelui cumulativ al simptomelor clinice principale

Loturile de bolnavi	Inițial	După 3 luni de tratament	După 6 luni de tratament
Lotul I (n = 20)	4,30 ± 0,14	3,69 ± 0,11***	3,19 ± 0,10***
Lotul II (n = 20)	4,21 ± 0,13	2,83 ± 0,11***	1,54 ± 0,10***
Lotul III (n = 20)	4,29 ± 0,12	2,88 ± 0,09**	1,61 ± 0,09

Notă: ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 divergențele indicilor inițiali și după 3 și 6 luni sunt veridice.

Conform datelor prezentate în tabelul 3, la pacienții din lotul I, indicele cumulativ a diminuat de la 4,30 ± 0,14 până la 3,69 ± 0,11 puncte, sau de 1,2 ori (p < 0,001) la finele lunii a 3-a de tratament, iar către finele lunii a 6-a de tratament – până la 3,19 ± 0,10 puncte (de 1,3 ori, p < 0,001). La pacienții din lotul II acest parametru s-a micșorat de la 4,21 ± 0,13 până la 2,83 ± 0,11 puncte (de 1,5 ori; p < 0,001) în primele 3 luni de tratament și până la 1,54 ± 0,10 puncte (de 2,7 ori, p < 0,001) după 6 luni de tratament cu Seretide. La pacienții din lotul III – de la 4,29 ± 0,12 până la 2,88 ± 0,09 puncte (de 1,5 ori; p < 0,001) în primele 3

luni de tratament și până la $1,61 \pm 0,09$ puncte (de 2,7 ori, $p < 0,001$) în următoarele 3 luni.

Către finele primelor 3 luni de tratament, la pacienții din lotul I citoza în sputa indusă s-a micșorat de 1,4 ori, iar concentrația relativă a neutrofilelor în spută nu s-a modificat statistic concludent, a diminuat de la $79,3 \pm 4,2\%$ până la $68,5 \pm 4,3\%$; $p > 0,1$; modificări statistic neveridice au avut loc și la pacienții din lotul II, unde citoza s-a micșorat de 1,5 ori, iar partea de neutrofile – de la $80,5 \pm 5,0\%$ până la $67,3 \pm 4,6\%$; $p > 0,1$. La pacienții care au administrat Fenspirid, către finele lunii a 3-a de tratament, citoza în sputa indusă s-a micșorat de 3,3 ori, valoarea procentuală a neutrofilelor s-a micșorat de la $81,2 \pm 2,2\%$ până la $59,7 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Dinamica concentrației proteinei C reactive (PCR) în serul sanguin al pacienților din loturile I și II s-a modificat neesențial după 3 luni de tratament și a revenit la normă la 40% și la 50%, respectiv, pe când la pacienții tratați cu Fenspirid s-a constatat scăderea statistic autentică ($p < 0,01$) a acestui indice, PCR s-a micșorat către luna a 3-a de tratament la 70% cazuri.

Utilizarea Fenspiridului în tratamentul complex al pacienților cu BPCO a accelerat normalizarea indicilor biochimici ai inflamației, comparativ cu preparatele administrate în loturile I și II (salmeterol și Seretide, respectiv). Către finele lunii a 3-a de tratament, la pacienții tratați cu Fenspirid nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $220,2 \pm 2,2$ până la $184,9 \pm 2,3$ un. ($p < 0,001$), nivelul seromucoizilor – de la $0,308 \pm 0,04$ până la $0,220 \pm 0,03$ un. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $4,4 \pm 0,26$ până la $3,5 \pm 0,28$ g/l ($p < 0,001$). În loturile I și II de asemenea s-a remarcat regresivitatea indicilor de fază acută a inflamației, dar mai puțin exprimată. Astfel, nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $219,3 \pm 3,5$ până la $202,8 \pm 3,5$ un. ($p > 0,1$) în lotul I și de la $221,4 \pm 3,7$ până la $198,2 \pm 3,3$ un. ($p > 0,1$) în lotul II; nivelul seromucoizilor – de la $0,314 \pm 0,10$ până la $0,302 \pm 0,06$ un. ($p > 0,1$) în lotul I și de la $0,310 \pm 0,11$ până la $0,299 \pm 0,09$ un. ($p > 0,1$) în lotul II; nivelul fibrinogenului – de la $4,6 \pm 0,3$ până la $4,1 \pm 0,4$ g/l ($p > 0,1$) și de la $4,6 \pm 0,4$ până la $4,0 \pm 0,6$ g/l ($p > 0,1$) în loturile I și II, respectiv. Nivelul PCR, după părerea noastră, constituie cel mai informativ indice, care reflectă activitatea inflamației la bolnavii cu BPCO și care corelează cu diminuarea semnelor clinice ale maladiei și cu evoluția ulterioară a lor.

Un factor major în dezvoltarea și menținerea inflamației în patogenia BPCO este dezechilibrul dintre procesele de peroxidare lipidică (POL) și ale sistemului de protecție antioxidantă (SAO), de aceea este importantă urmărirea dinamicii parametrilor sistemelor respective sub influența tratamentului. La pacienții din lotul III, către finele perioadei de spitalizare, s-a înregistrat creșterea statutului antioxidant total. O dinamică pozitivă a parametrilor statutului antioxidant a fost remarcată la 75% dintre pacienții, tratați cu Fenspirid, versus 45% și 50% dintre pacienții tratați cu salmeterol și Seretide, respectiv. Nivelul DAM de asemenea a regresat mai pronunțat la pacienții din lotul III.

BPCO se caracterizează prin limitarea fluxului aerian, cauzată de obstrucția parțial reversibilă a căilor respiratorii, care cu timpul progresează. Eficacitatea schemelor de tratament, examinate asupra dereglărilor morfopatologice respective

a fost apreciată conform dinamicii indicilor FRE (VEMS, CVP). Către finele lunii a 3-a de tratament, indicele mediu al VEMS s-a majorat cu $134,2 \pm 11,5$ ml în comparație cu cel inițial la pacienții lotului III, la pacienții lotului I creșterea acestui indice a constituit numai $86,5 \pm 11,3$ ml ($p < 0,001$), iar în lotul II – $97,8 \pm 10,7$ ml ($p < 0,001$). Modificarea CVP a corelat cu dinamica VEMS, și către finele lunii a 6-a de tratament CVP a crescut cu $2,99 \pm 0,05$ l în lotul pacienților, care administrau Fenspiridul, cu $1,24 \pm 0,07$ l la pacienții din lotul II ($p < 0,001$) și numai cu $1,12 \pm 0,06$ l la pacienții din lotul I ($p < 0,001$).

Evaluarea prin testul de mers timp de 6 minute, după 6 luni de tratament cu Fenspirid, a arătat creșterea indicelui distanței medii parcurse de pacient de la $462,3 \pm 16,1$ până la $611,3 \pm 14,1$ m ($p < 0,001$), precum și valoarea distanței parcurse raportată la distanța prezisă – de la $83,8 \pm 1,26$ până la $109,5 \pm 1,41\%$ ($p < 0,001$). Creșterea toleranței la efort fizic s-a păstrat în lotul respectiv pe toată perioada de supraveghere. Ca rezultat al tratamentului de durată cu Fenspirid la bolnavii cu BPCO stadiul II, s-a înregistrat creșterea esențială a valorii VEMS (de la $68,32 \pm 4,02$ până la $84,05 \pm 2,63\%$; $p < 0,05$), confirmat prin creșterea toleranței la efort fizic.

Un criteriu important al eficacității tratamentului la pacienții cu BPCO este adresabilitatea pentru asistență medicală și numărul de zile cu incapacitate de muncă. A fost stabilit că 75% dintre pacienții din lotul III nu au avut exacerbări ale maladiei, iar 25% au avut exacerbări ușoare, fără necesitate de spitalizare. Toate exacerbările se caracterizau prin majorarea tusei, majorarea neînsemnată a eliminării de spută, dispneea a fost apreciată la 0,6 puncte. Numărul zilelor cu incapacitate de muncă a constituit în medie $7,1 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) la un muncitor pentru întreaga perioadă de evidență. În lotul I numai 45% dintre pacienți nu au avut exacerbări, indice de 1,6 ori mai mic decât în lotul III. Restul pacienților (55%) au suportat câte 1-2 exacerbări de gravitate medie-gravă, însoțite de hipertermie, majorarea intensității tusei, majorarea cantității de spută expectorată, dispneea fiind de 2,6 puncte. Numărul zilelor cu incapacitate de muncă a constituit $15,1 \pm 0,8$ pentru un muncitor, indice de 2,1 ori mai mare, decât în lotul de pacienți, care a administrat Fenspirid. În lotul II, care a utilizat Seretide, nu au avut exacerbări 55% dintre pacienți, iar 45% au avut 1-2 exacerbări de gravitate ușoară sau medie, cu tuse de intensitate medie, eliminări reduse de spută și dispnee de 2,3 puncte. În acest lot numărul mediu de zile cu incapacitate de muncă a constituit $12,9 \pm 0,9$ zile, adică de 1,8 ori mai mare decât în lotul III.

Frecvența exacerbărilor maladiei la pacienții cu BPCO, stadiul II, care au utilizat Fenspirid, s-a micșorat de la $2,61 \pm 0,14$ până la $1,13 \pm 0,12$; $p < 0,001$, sau de 2,3 ori. La pacienții din lotul I, acest indice s-a micșorat de 1,2 ori (de la $2,42 \pm 0,18$ până la $1,98 \pm 0,14$; $p > 0,05$) și de 1,4 ori (de la $2,59 \pm 0,19$ până la $1,90 \pm 0,17$; $p > 0,05$) la pacienții din lotul II.

Diminuarea semnelor clinice ale maladiei și stabilizarea parametrilor respirației externe au influențat favorabil indicii calității vieții. Tratamentul complex cu Fenspirid a ameliorat calitatea vieții pacienților conform indicilor, care caracterizează sănătatea fizică și psihică. După 6 luni de tratament complex

cu Fenspirid, s-a constatat majorarea statistic concludentă a indicelui somn/repaus de la $48,7 \pm 3,3$ până la $55,9 \pm 3,5$ ($p < 0,01$), majorarea statistic concludentă a stării spirituale de la $53,3 \pm 2,2$ până la $59,2 \pm 2,4$ ($p < 0,01$), a parametrilor de efectuare a activităților habituale de la $56,8 \pm 2,0$ până la $59,3 \pm 2,5$ ($p < 0,01$), a activității fizice de la $43,9 \pm 2,4$ până la $46,9 \pm 2,5$ ($p < 0,01$), a activității psihice de la $51,9 \pm 2,1$ până la $53,5 \pm 2,0$ ($p < 0,01$) și scăderea indicelui de dependență de medicamente și servicii medicale de la $44,3 \pm 0,8$ până la $40,5 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). Evaluarea calității vieții la pacienții, care au administrat tratament cu Salmeterol și Seretide nu a demonstrat dinamică pozitivă și statistic concludentă între valorile inițiale și valorile postcurative, după 6 luni de tratament.

Toleranța tratamentului de lungă durată cu Fenspirid a fost bună, 1 (5%) pacient din 20 a acuzat, în primele zile de tratament, senzație de amărăciune în gură, cefalee, senzație de greutate în hipocondrul drept. Nici un pacient, care a administrat Fenspirid, nu a prezentat majorarea nivelurilor de aminotransferaze, creatinină sau modificări patologice în hemogramă. Toate reacțiile adverse au fost minime și nu au necesitat tratament de corecție sau stoparea administrării Fenspiridului.

Astfel, administrarea de lungă durată a Fenspiridului a condus la diminuarea manifestărilor clinice ale maladiei și alurei progresării ei, diminuarea activității procesului inflamator, ameliorarea drenării bronhiilor. Tratamentul cu Fenspirid poate fi considerat în calitate de metodă de bază și profilaxie secundară a BPCO, care permite de a stabili funcția de drenare a bronhiilor la nivelul maximum posibil pentru pacienții dați și astfel permite de a controla evoluția maladiei.

Concluzii

1. Administrarea Fenspiridului și Seretide-ului în tratamentul exacerbărilor BPCO contribuie la micșorarea statistic autentică a dispneei și a concentrației markerilor inflamației sistemice, la ameliorarea VEMS, la micșorarea frecvenței exacerbărilor.

2. Incluziunea remediilor Fenspirid și Seretide în programul standard de tratament al pacienților cu BPCO, stadiul II, potențiază eficacitatea curativă a terapiei de bază.

3. Incluziunea remediilor Fenspirid și Seretide în programul standard de tratament al pacienților cu BPCO, stadiul II, favorizează ameliorarea indicilor respirației externe și influențează pozitiv calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. Anzueto AR, Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. Science Press Ltd, 2003;64.
2. Baiter MS, LaForge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J*. 2003;10(suppl B):3B-22B.
3. Celli BR, Mac Nee W, Agusti AG, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J*. 2004;23:932-946.
4. Lirsac B, Benezet O, Dansim E, et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with Fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. *Rev Pneumo Clin*. 2000;56(1):17-24.
5. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD Stages. *Thorax*. 2004;59:120-125.
6. Волкова ЛИ. Опыт применения фенспирида (эреспала) при обострении хронического бронхита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;5:65-68.
7. Емельянов АВ. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. *Российский медицинский журнал*. 2005; 228(4):183-189.
8. Куницына ЮЛ, Шмелев ЕИ. Противовоспалительная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2003;2:111-116.
9. Павлицук СА, Лукошников ТВ, Туник ЕН, и др. Медико-социальное значение хронической обструктивной болезни легких на Кубани. *Пульмонология*. 2003;1:71-75.
10. Рачинский СВ, Волков ИК, Симонова ОИ. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2004;663-667.

Gheorghe Necula, laborant superior

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, Str. A. Pușkin, 51

Tel.: 267024

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Eficacitatea tratamentului neuropatiei diabetice prin aplicarea câmpului magnetic fugitiv

M. Nicu, O. Cobeț, L. Murzac

Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

Efficacy of Diabetic Neuropathy Treatment by Applying Transient Magnetic Field

Application of transient magnetic field combined with drug correction of blood sugar levels and dietotherapy in diabetic neuropathy showed a higher efficacy than monotherapy. The minor spectrum of contraindications and good tolerance to this physical factor gives magnetotherapy a large application in the treatment of diabetic neuropathy.

Key words: diabetic neuropathy, transient magnetic field.

Эффективность лечения диабетической нейропатии с применением переходного магнитного поля

Применение переходного магнитного поля в сочетании с медикаментозной коррекцией уровня сахара в крови и диетотерапией в диабетической невропатии показало более высокую эффективность по сравнению с монотерапией. Незначительный спектр противопоказаний и хорошая переносимость этого физического фактора дает возможность рекомендовать его к широкому применению в лечении диабетической невропатии.

Ключевые слова: диабетическая невропатия, переходное магнитное поле.

Introducere

Neuropatia diabetică este o complicație a diabetului zaharat, care frecvent duce la invalidizare precoce. În fiziopatologia neuropatiilor diabetice există două teorii principale: ipoteza metabolică și cea vasculară.

Cauza principală a neuropatiei diabetice este hiperglicemia, dar mecanismele patogenetice sunt multiple și insuficient clarificate. Teoriile existente la ora actuală postulează o lezare neuronală datorită următorilor factori:

- acumularea de sorbitol și fructoză;
- afectarea structurală a membranei nervoase;
- cauze vasculare (tulburări de vascularizație la nivelul *vasa nervorum*);
- afectările neuronale (lipsa unor factori de creștere și diferențiere nervoasă);
- procese imune cu acumulare de anticorpi anti-neuron.

Patogeneza neuropatiei diabetice nu este studiată deplin, ceea ce determină efectele nesemnificative ale tratamentului medicamentos. Alegerea adecvată a tratamentului farmacologic este limitată prin necesitatea aplicării acestuia pe o durată lungă și care deseori este însoțită de efecte adverse și reacții alergice.

Drept cea mai efektivă se prezintă metoda de tratament complex, care include, pe lângă tratamentul medicamentos și un tratament cu metode fizice, deoarece, ele au o acțiune multilaterală: locală, segmentară și generală. Formează reacții adoptive, care duc la normalizarea proceselor metabolice, sporesc microcirculația sangvină periferică, restabilesc funcția de conductibilitate a nervilor. Una dintre metodele de tratament a neuropatiei diabetice este tratamentul cu câmpul magnetic pulsativ fugitiv de frecvență joasă, care se manifestă prin activitatea biologică adecvată, deoarece are un șir de parametri biotropi (frecvența impulsurilor, intensitatea inducției magnetice, direcția impulsului) și realizează o acțiune dinamică, care corespunde principiului de optimizare în fizioterapie.

Scopul lucrării date este studierea eficacității câmpului magnetic fugitiv în tratamentul complex al neuropatiei diabetice.

Material și metode

În studiu au fost incluși 53 de pacienți (25 femei și 28 bărbați) cu vârsta cuprinsă între 49-78 de ani (vârsta medie - $58,6 \pm 10$ ani) cu diabet zaharat tip II, durata de îmbolnăvire 5-23 de ani. Criteriul de includere a pacienților în studiu a fost prezența neuropatiei diabetice.

Dereglările din partea sistemului nervos periferic au fost determinate cu ajutorul scalei TSS (Total Symptom Score), NSS (Neuropathy Symptom Score) - aprecierea cantitativă a plângerilor pe parcursul ultimelor 24 de ore în puncte; NDS (Neuropathy Disability Score) - obiective neurologice. Scala NDS include rezultatele examinărilor sensibilității tactile, algice, termice; reflexelor ahilian și rotulian (prin puncte).

Câmpul magnetic fugitiv de frecvență joasă s-a aplicat de la aparatul "АЛИМП-О1" cu următorii parametri: 8 perechi de solenoizi mici cu diametrul de 110 mm, aplicați pe membrele inferioare cu frecvența de 100Hz, inducția magnetică - 30-80%, amplitudinea inducției magnetice în mijlocul solenoidului 3m Tl, durata procedurii 15-20 min, în decubit sau pe șezut în dependență de starea pacientului. Numărul mediu de proceduri la o cură - 8 (fig.1).

La internare pacienții prezentau următoarele acuze:

- senzații de oboseală în membrele inferioare (100%);
- dureri la nivelul membrelor inferioare, predominant după efort fizic (53%);
- afectarea în mod special a extremităților, acuzele apărând inițial distal, "în șosete", parestezii în extremități, percepute ca înțepături, mușcăături, curentare, senzație de arsură, de rece, etc (26%);



Fig. 1. Aparatul „АЛИМП-01” aplicat.

- alterarea sensibilității termice și dureroase (7%).

Aceste acuze sunt continue, progresive, alteori evoluează în pusee acute, când apar dureri extrem de intense, spontane sau apare hiperestezie, încât și cearșaful este greu de suportat.

Aprecierea gradului neuropatiei cu ajutorul scalelor subiective, a demonstrat următoarele rezultate: suma de puncte în mediu după scala TSS- $7,95 \pm 1,2$ puncte; după scala NSS- $7,1 \pm 1,6$ puncte.

Deregări senzoriale prin afectarea sensibilității termice au fost depistate la 49 (93%) pacienți; prin senzații algice - la 32 de pacienți (62%), sensibilitatea tactilă - la 9 pacienți (47%).

Diminuarea reflexului ahilian la 31 de pacienți (62%), a reflexului rotulian - la 15 pacienți (30%).

Cantitativ balul mediu al simptomelor neurologice obiective, după scala NDS a constatat $6,7 \pm 2,4$ puncte.

Conform scopului studiului, pentru aprecierea eficacității tratamentului, pacienții au fost repartizați în 2 grupe: I grup - 20 de pacienți, cărora le-a fost efectuată corectarea nivelului de glicemie prin tratament medicamentos și dietoterapie. Al II grup - 28 de pacienți, care au primit tratament medicamentos combinat cu magnetoterapie la extremitățile inferioare, cu direcția mișcării câmpului magnetic de-a lungul pachetului neurovascular.

Rezultate și discuții

După tratamentul efectuat s-au constatat următoarele rezultate:

În I grup, la majoritatea pacienților au persistat acuze și deregări senzoriale; suma punctelor după scala TSS a scăzut nesemnificativ și în mediu a constituit $4,9 \pm 0,7$ puncte (inițial - $7,95 \pm 1,2$), după scala NSS $4,1 \pm 1,0$ puncte (comparativ cu $7,1 \pm 1,6$), după scala NDS- $5,2 \pm 1,5$ puncte (inițial - $6,7 \pm 2,4$ puncte).

În al II-lea grup s-a constatat o dinamică pozitivă sigură. Practic toți pacienții au menționat diminuarea durerilor în membrele inferioare și a altor simptome subiective (senzații de amorțeli, arsuri, parestezii). La aprecierea rezultatelor după scala TSS, suma punctelor a constituit în mediu $2,3 \pm 1,0$. După scala NSS - $2,4 \pm 1,2$ puncte, ceea ce semnificativ diferă de rezultatele inițiale și rezultatele din primul grup. S-a confirmat ameliorarea datelor clinice: la aprecierea schimbărilor senzoriale după scala NDS suma punctelor a constituit $4,4 \pm 0,8$; predominant s-a îmbunătățit sensibilitatea termică și algică.

Aplicarea câmpului magnetic fugitiv, combinat cu corecția medicamentoasă a nivelului de glicemie și dietoterapie în tratamentul neuropatiei diabetice, a dovedit o eficacitate mai înaltă față de monoterapia medicamentoasă. Spectrul mic de contraindicații, toleranța bună față de factorul fizic dat, permite aplicarea pe larg a magnetoterapiei în tratamentul neuropatiei diabetice.

Bibliografie

1. Жукова ЛА, Лебедев ТЮ, Гуламов АА. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение. М., 2003.
2. Беркутова АМ, Жулева ВИ, Кураева ГА, и др. Системы комплексной электромагнитотерапии. М., 2000.
3. Боголюбов ВМ. Физиотерапия и курортология. М., 2008.
4. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1998.

M. Nicu, medic fizioterapeut
Spitalul clinic al Ministerului Sănătății
Chișinău, str. A. Pușkin, 51
Tel.: 267075
E-mail: margonicu71@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Influența uleiului din semințe de struguri asupra unor indici ai stresului oxidativ la pacienții cu ulcer duodenal

L. Podgurschi¹, V. Ghicavii¹, D. Barba², L. Baxan³

¹Catedra Farmacologie și farmacologie clinică

²Catedra Boli interne nr. 6

³Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemițanu”

Influence of Grape Seed Oil on the Oxidative Stress Indices in Patients with Duodenal Ulcer

The study analyzed 50 duodenal ulcer patients regarding the influence of grape seed oil in association with the standard triple therapy Omeprazole-Metronidazole-Clarithromycin on the dynamics of clinical manifestations, morpho-functional changes of the gastroduodenal zone mucosa. The patients were divided into 2 groups according to the treatment schemes: group I patients (n = 25) were given Omeprazole, Clarithromycin and Metronidazole, while those in group II (n = 25) supplemented the same treatment with grapes seeds oil for 14 days. Grape seed oil, used in complex treatment of duodenal ulcer, contributed to a more rapid reduction of the lipid peroxidation and increased the total antioxidant activity in gastric mucosa compared with the standard triple treatment.

Key words: grape seed oil, standard triple therapy, duodenal ulcer, lipid peroxidation.

Влияние масла виноградных косточек на некоторые показатели окислительного стресса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Изучено влияние масла виноградных косточек на динамику клинических проявлений и морфо-функциональных изменений слизистой оболочки gastroduodenальной зоны у 50 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне стандартной тройной терапии. В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на 2 группы: больные I группы (n = 25) получали омепразол, кларитромицин и метронидазол, больные II группы (n = 25) – дополнительно к той же схеме получали масло виноградных косточек в течение 14 дней. Масло виноградных косточек, используемое в комплексном лечении пациентов язвенной болезнью с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке, способствовало более быстрому снижению липопероксидации и повышению антиоксидантной активности слизистой оболочки желудка по сравнению со стандартной тройной схемой лечения.

Ключевые слова: масло виноградных косточек, стандартная тройная терапия, язвенная болезнь, слизистая оболочка.

Introducere

Ulcerul duodenal, plasându-se în structura maladiilor tractului digestiv printre primele locuri, rămâne în continuare o problemă majoră, atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic. Conform datelor literaturii incidența ulcerului peptic se află în creștere permanentă [7].

Numărul impunător de scheme de tratament ale ulcerului gastro-duodenal, actualmente, nu rezolvă totuși problema recidivelor și complicațiilor. Deaceea, cercetările în acest domeniu continuă în diverse direcții, ce țin de elaborarea și utilizarea medicamentelor noi eficiente, inofensive și puțin costisitoare [8].

Una din direcțiile farmacoterapiei ulcerului peptic, o constituie utilizarea preparatelor medicamentoase gastro- și citoprotectoare, care accelerează capacitatea de regenerare a defectelor ulceroase ale mucoasei. Datele științifice de ultimă oră relevă, că utilizarea produselor vegetale biologic active asigură efectul farmacologic maxim, contribuind la normalizarea și stimularea proceselor metabolice, majorarea capacităților adaptive ale organismului. Una dintre grupele de preparate, care posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare, este constituită din uleiurile vegetale: de cătină albă, de măceș, de semințe de struguri etc [7,9].

S-a constatat, că uleiul din semințe de struguri conține aceleași componente ca și uleiul de cătină, însă în cantități mai mari. Pe lângă aceasta, conține și alte substanțe antioxidante

cu o activitate foarte înaltă proantocianide, epicatechine, fitosteroli, care prin acțiunea lor restabilesc echilibrul dintre sistemul prooxidant și antioxidant și, prin urmare, contribuie la regenerarea celulară și intensificarea mecanismelor de protecție din mucoase și piele [1, 3, 4, 5].

Scopul studiului - constă în studierea influenței tratamentului complex al ulcerului duodenal asociat cu ulei din semințe de struguri asupra sistemului prooxidant/antioxidant din mucoasa gastrică.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 50 de pacienți (vârsta medie - $36,2 \pm 1,3$ ani), cu ulcer duodenal, la care s-a determinat acțiunea uleiului din semințe de struguri, asociat la schema de tratament omeprazol-clarithromicină-metronidazol, asupra dinamicii manifestărilor clinice, schimbărilor morfo-funcționale ale mucoasei zonei gastroduodenale. Bolnavii au fost subdivizați în 2 loturi în funcție de schemele terapeutice utilizate: pacienții lotului I (n = 25) au administrat omeprazol (40 mg/zi), claritromicină (1000 mg/zi) și metronidazol (1500 mg/zi); iar cei din lotul II (n = 25) – au suplimentat la tratamentul lotului I uleiul din semințe de struguri, câte o lingură de masă de 4 ori pe zi, cu 30-40 minute până la mese, timp de 14 zile. Conform hotărârii de la Maastricht - 2 și -3 terapia “triplă”, considerată drept “standard de aur” în tratamentul ulcerelor asociate cu *H. pylori* a fost efectuată timp de 7 zile,

urmând ca preparatul antisecretor să fie administrat până la finele curei de tratament.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate prin studiul indicilor sistemului prooxidant-dialdehida malonică (DAM) și a sistemului antioxidant(SAO) – superoxidismutaza (SOD) și catalaza (CAT), activitatea antioxidantă totală în mucoasa gastrică. Controlul a fost efectuat în ziua a 12 ± 2 zile de tratament.

Loturile de pacienți examinate au fost omogene după sex, vârstă, gravitatea evoluției bolii.

Rezultate și discuții

Analiza literaturii de specialitate a relevat, că în patogeneza ulcerului duodenal un rol important revine stresului oxidativ [6]. Declanșarea acestuia la nivelul mucoasei gastrice se manifestă prin intensificarea peroxidării lipidelor (POL) și diminuarea activității sistemului antioxidant. Evoluția stresului oxidativ s-a efectuat prin studierea proceselor lipoperoxidării și a activității enzimelor sistemului antioxidant. La pacienții, incluși în studiu, activitatea sistemului prooxidant s-a apreciat prin determinarea conținutului dialdehidei malonice - produsul final al lipoperoxidării, iar a sistemului antioxidant – a superoxidismutazei și catalazei în mucoasa gastrică.

Datele obținute au demonstrat, că terapia triplă a contribuit la diminuarea conținutului DAM în mucoasă, la pacienții din lotul I, de la 23,83 ± 0,9 nmol/g până la 22,65 ± 0,71 nmol/g (4,9%, p > 0,05) (Tab.1).

La pacienții lotului II nivelul DAM s-a redus de la 24,01 ± 0,74 nmol/g până la 17,72 ± 0,68 nmol/g, (cu 26,2 %, p < 0,001). Datele studiului au demonstrat diminuarea mai intensă a dialdehidei malonice la pacienții din lotul II, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri la schema clasică de tratament.

Peroxidării lipidelor (POL) se atribuie un rol important atât în fenomenele fiziologice, cât și în cele patologice. Procesele POL se consideră ca și o reacție de adaptare nespecifică a organismului și ca un important factor lezant în inducerea schimbărilor ireversibile și moartea celulară. Sistemul antioxidant al organismului este îndreptat împotriva caracterului exagerat al POL.

Tabelul 1

Influența tratamentului asupra parametrilor sistemului POL-SAO în mucoasa gastrică

Indice	Lotul I (n = 25)		Lotul II (n = 25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/g	23,83 ± 0,9	22,65 ± 0,71	24,01 ± 0,74	17,72 ± 0,68***
SOD, uc/g	3,55 ± 0,23	3,80 ± 0,17	3,61 ± 0,25	4,87 ± 0,31**
CAT, mmol/g	19,02 ± 1,41	18,14 ± 1,25	19,38 ± 0,96	13,82 ± 0,87***
F, uc/g țesut	1,92 ± 0,12	2,12 ± 0,11	1,83 ± 0,13	3,03 ± 0,09***

Notă:**-p < 0,01;***-p < 0,001-diferența indicilor până și după tratament;

În literatură există comunicări, că la pacienții cu ulcer duodenal se constată o diminuare a activității sistemului en-

zimatic antioxidant, manifestată prin micșorarea conținutului SOD în mucoasa gastrică. Rezultatele obținute au arătat, că la pacienții din lotul I conținutul SOD în mucoasă s-a majorat de la 3,55 ± 0,23 uc/g până la 3,80 ± 0,17 uc/g (cu 7%, p > 0,05), iar la cei din lotul II nivelul SOD a crescut de la 3,61 ± 0,25 uc/g, până la 4,87 ± 0,31 uc/g, (cu 34,9 %, p < 0,01). Creșterea activității SOD în mucoasa gastrică s-a dovedit a fi invers proporțională diminuării DAM (Tab. 1). Astfel, terapia triplă standard și, îndeosebi, la asocierea uleiului din semințe de struguri a contribuit la diminuarea nivelului DAM cu majorarea SOD în mucoasa gastrică, ceea ce denotă reducerea stresului oxidativ local.

Totodată la bolnavii cu ulcer duodenal s-a depistat o diminuare a nivelului CAT în mucoasa gastrică. În studiul efectuat terapia triplă standard a manifestat o tendință de micșorare a nivelului CAT în mucoasă la pacienții din lotul I de la 19,02 ± 1,41 mmol/g până la 18,14 ± 1,25 mmol/g, (4,6 %, p > 0,05). La pacienții din lotul II, care au suplimentat uleiul la schema triplă, conținutul CAT a diminuat de la 19,38 ± 0,96 mmol/g până la 13,82 ± 0,87 mmol/g, (cu 28,6 %, p < 0,001) după cura de tratament.

În cadrul investigațiilor efectuate s-a depistat o majorare a factorului F în mucoasă la pacienții lotului I de la 1,92 ± 0,12 uc/g până la 2,12 ± 0,11 uc/g (10,4 %, p > 0,1). La pacienții din lotul II, care au suplimentat ulei din semințe de struguri, factorul F a crescut de la 1,83 ± 0,13 uc/g până la 3,03 ± 0,09 uc/g (27,3 %, p < 0,001) (Tab. 1).

În legătură cu acest fapt au fost studiate dinamica indicilor enumerați la bolnavii cu diferite dimensiuni ale defectelor ulceroase. Rezultatele investigațiilor efectuate au relevat, că nivelul DAM, SOD, CAT se modificau în măsură mai mică la bolnavii cu defecte ulceroase până la 1 cm, decât la cei cu dimensiunile mai mari de 1 cm.

Astfel, la bolnavii cu dimensiunea defectului ulceros mai mică de 1 cm, conținutul de DAM până la începutul tratamentului a constituit 21,74 ± 0,4 nmol/g, iar la cei cu ulcere, care depășeau 1 cm - 25,93 ± 0,5 nmol/g (cu 19,3 % mai mult, p < 0,001). Concomitent se constata și o activitate mai mare a sistemului antioxidant, cu nivelurile inițiale a SOD cuprinse între 3,68 ± 0,09 uc/g la bolnavii cu defecte ulceroase până la 1 cm și 3,42 ± 0,14 uc/g - la cei cu dimensiunile peste 1 cm (cu 7,0 %, p > 0,1). Rezultate similare au fost obținute și la determinarea catalazei, care a înregistrat nivelul de 17,24 ± 0,61 mmol/g la bolnavii cu defectul ulceros până la 1 cm și 20,81 ± 0,8 mmol/g - la cei cu ulcere mai mari de 1 cm (cu 20,7 %, p < 0,01) (tab. 2).

Investigațiile efectuate au relevat o eficiență mai mare la bolnavii, în terapia complexă a cărora a fost inclus uleiul din semințe de struguri, comparativ cu cei, care au urmat doar tratament standard. Astfel, tratamentul standard al pacienților cu ulcer duodenal, cu dimensiuni de până la 1 cm a contribuit la micșorarea nivelului DAM cu 5,1% și cu 22,9% - la cei ce au suplimentat uleiul de semințe de struguri la tratamentul complex. În cazul bolnavilor cu defecte ulceroase mai mari de 1 cm, nivelul DAM a diminuat cu 4,7 % și 28,9 %, respectiv, pentru loturile I și II.

Tabelul 2

Modificarea indicilor POL-SAO la bolnavii cu defecte ulcerose de diferite dimensiuni

Indicii		Lotul I (n = 25)		Lotul II (n = 25)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/g	< 1 cm	21,74 ± 0,4	20,61 ± 0,21	21,92 ± 0,31	16,88±0,42***
	> 1 cm	25,93 ± 0,5	24,69 ± 0,5	26,11 ± 0,43	18,56±0,26***
SOD, uc/g	< 1 cm	3,68 ± 0,09	3,89 ± 0,06	3,64 ± 0,07	4,78 ± 0,08***
	> 1 cm	3,42 ± 0,14	3,72 ± 0,11	3,59 ± 0,18	4,97±0,23***
CAT, mmol/g	< 1 cm	17,24 ± 0,61	16,73 ± 0,72	18,45 ± 0,37	13,43±0,29***
	> 1 cm	20,81 ± 0,8	19,56 ± 0,53	20,32 ± 0,59	14,22±0,58***

Notă: * - p < 0,05; *** - p < 0,001-diferența indicilor până și după tratament.

Datele obținute demonstrează intensificarea activității sistemului antioxidant și diminuarea celui prooxidant la pacienții, care au administrat ulei din semințe de struguri, în comparație cu lotul, care a urmat terapia standard, probabil, datorită conținutului înalt de substanțe antioxidante.

Activitatea SOD la bolnavii cu ulcere mai mici de 1 cm a crescut cu 5,7% la administrarea terapiei antiulcerose triple I și cu 31,3% - la pacienții care au asociat ulei din semințe de struguri -II. La bolnavii cu dimensiuni ale defectului ulceros mai mare de 1 cm, indicii enumerați au crescut cu 8,7% și 38,4% respectiv.

Activitatea CAT la bolnavii cu ulcere mai mici de 1 cm, a diminuat cu 3% la administrarea terapiei antiulcerose triple I și cu 27,2% - la pacienții, care au asociat ulei din semințe de struguri -II. La bolnavii cu dimensiuni ale defectului ulceros mai mare de 1 cm, indicele enumerat s-a micșorat cu 6% și 30% corespunzător.

Analiza rezultatelor obținute relevă o corelație între diametrul ulcerului și conținutul DAM, SOD și CAT în mucoasa gastrică. Astfel, putem conchide, că la pacienții cu un diametru mai mare al ulcerelor se determină un nivel mai mare al dialdehidei malonice și catalazei, pe fundalul activității reduse a SOD. Această corelație denotă intensificarea proceselor de formare a SRO în mucoasă, posibil, prin neutrofilele din focarul inflamației, precum și prin diminuarea proceselor protectoare.

După două săptămâni de tratament, în ambele loturi, dinamica pozitivă a indicilor cercetați s-a reflectat și prin păstrarea corelației sus amintite. La pacienții, care au suplimentat ulei din semințe de struguri, s-a constatat o diminuare ceva mai vădită a dimensiunilor ulcerului și gradului eradicării infectării cu *H. pylori*, paralel cu o majorare mai intensă a activității SOD. Aceste date denotă, că uleiul din semințe de struguri potențează efectul pozitiv antiulceros, probabil, prin componența bogată în diverse substanțe antioxidante, care pot servi drept acceptori ai radicalilor liberi. Poate fi important și efectul protector direct al uleiului asupra mucoasei, care se confirmă prin reducerea intensă a dimensiunilor ulcerose pe fundalul tratamentului.

Prin urmare, putem concluziona, că la pacienții cu ulcer duodenal s-a constatat o corelație între dimensiunile ulcerului și nivelul DAM, CAT și activității SOD în mucoasă. Schema triplă de tratament, îndeosebi, cea cu asocierea uleiului din semințe de struguri, contribuie la o evoluție pozitivă a parametrilor studiați: cicatrizarea ulcerului, diminuarea POL și creșterea activității sistemului antioxidant.

Datele obținute în timpul studiului, ne permit să concluzionăm, că farmacoterapia constând din schema clasică, asociată cu ulei de semințe de struguri, contribuie la diminuarea mai intensă a proceselor peroxidării lipidelor, manifestat prin diminuarea DAM și intensificarea activității sistemului antioxidant în mucoasa gastrică.

Includerea în terapia triplă standard a uleiului din semințe de struguri crește semnificativ eficiența acesteia, contribuie la normalizarea parametrilor stresului oxidativ. Eficiența clinică înaltă, răspunsul adecvat la tratament a indicilor stresului oxidativ, suportarea bună și inofensivitatea înaltă a uleiului din semințe de struguri sunt argumente în favoarea utilizării pe larg a preparatului în terapia complexă a bolnavilor cu ulcer duodenal.

La pacienții, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri, din lotul II DAM în mucoasă a diminuat cu 26,2%, pe când la cei din lotul I - a diminuat cu 4,9%. Aceste date relevă diminuarea procesului de lipoperoxidare în mucoasă în lotul, care a administrat uleiul din semințe de struguri de 2-4 ori mai intens, decât în lotul, care a administrat numai tratamentul clasic.

Creșterea SOD în mucoasă la pacienții cu tratament clasic din lotul I a crescut cu 7,0%. La pacienții, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri, din lotul II - cu 34,9%. Studiul activității superoxidismutazei la pacienții cu ulcer duodenal a relevat majorarea nivelului enzimei pe fundalul tratamentului la toți bolnavii, însă aceste modificări au fost mai evidente la bolnavii loturilor, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri și, în special, schema II. Datele obținute ne relatează despre diminuarea lipoperoxidării și intensificarea activității sistemului antioxidant la pacienții cu ulcer duodenal, sub influența tratamentului cu ulei din semințe de struguri. Aceasta poate fi explicată prin componența bogată în antioxidanți a uleiului: proantocianide, resveratrol, qvercetina, ubuquinona, epicatechine, tocoferoli, caroten etc.

Acțiunea antioxidantă este marcantă, deoarece acești compuși acționează la diferite etape de protecție antioxidantă a organismului.

Concluzii

1. Uleiul din semințe de struguri, utilizat în tratamentul complex la pacienții cu ulcer duodenal, a determinat o reducere mai rapidă a lipoperoxidării în mucoasa gastrică.
2. Asocierea uleiului din semințe de struguri la schema standard de tratament a determinat o activitate antioxidantă mai exprimată în mucoasa gastrică.
3. Rezultatele obținute relevă o corelație direct proporțională între diametrul ulcerului și conținutul DAM și CAT și invers proporțională cu activitatea SOD și în mucoasa gastrică.

4. Modificările dinamice ale indicilor DAM, SOD, CAT au fost mai intense la pacienții cu dimensiunile defectelor ulcerose mai mari.

Bibliografia

1. Briedis V, Povilaityte V, Kazlauskas S, et al. Polyphenols and anthocyanins in fruits, grapes juices and wines and their antioxidant activity. *Kaunas*. 2003;39(2):104-112.
2. Jensen JS, Demiray S, Egebo M, et al. Prediction of wine color attributes from the phenolic profiles of red grapes (*Vitis vinifera*). *J Agric. Food Chem*. 2008;56(3):1105-1115.
3. Saito M, Hosoyama H, Ariga T, et al. Antiulcer activity of grape seed extract and procyanidins. *J Agric. Food Chem*. 1998;46:1460-1464.
4. Shaker E. Antioxidative effect of extracts red grape seed and peel on lipid oxidation in oils of Sunflower. *LWT*. 2006;39:883-892.
5. Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y. Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. *J Med Food*. 2003;6(4):291-299.
6. Tandon R, Mukherjee N, Dixit VK, et al. Lipid peroxidation levels in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Indian J Physiology and Pharmacology*. 2006;50(1):83-86.
7. Богатов ЮН. Комплексное лечение язвенной болезни с применением фито – средствами: Дисс. к. м. н., Москва. 2002;130.
8. Зуева ТА. Разработка малоотходной технологии переработки семян винограда и получение на их основе лекарственных и косметических средств: Дисс. к. м. н., Махачкала. 2004;130.
9. Кулешина НВ, Перетягин СП, Достина ОВ. Индивидуальный выбор антиоксидантов для включения их в комплексную терапию язвенной болезни. Материалы первой украинско-русской научно-практической конференции: «Озон в биологии и медицине». 2003;75-77.

Lilia Podgurschi

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205412

Recepționat 16.04.2010

Particularitățile de debut ale spondilitei anchilozante cu manifestări oculare

G. Șoric¹, L. Groppa², A. Negară¹, N. Blaja-Lisnic¹, F. Lupașcu-Volentir¹

¹Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Medicină Internă nr. 1, USMF “Nicolae Testemițanu”

Peculiarities of the Onset of Ocular Manifestations of Ankylosing Spondylitis

The study included 72 patients who were diagnosed with ankylosing spondylitis according to Amor criteria variation of 1984, New York. The study group (Group 1) consisted of 52 patients with ocular affection in ankylosing spondylitis, the control group (Group 2) - 20 patients diagnosed with ankylosing spondylitis without eye lesions. Study results showed that ankylosing spondylitis begins at a young age comprising the 2nd and 3rd decades of life, with an early debut in patients with AS involving ocular alterations. The most common symptoms are morning stiffness, back pain and sacroiliac joints pain. The percentage varied in patients with or without eye symptoms.

Key words: ankylosing spondylitis, eye lesions.

Особенности начала анкилозирующего спондилита с поражениями глаз

В исследование были включены 72 пациента с диагнозом анкилозирующий спондилоартрит по критериям Амор, 1984, Нью-Йорк. Основная группа состояла из 52 больных анкилозирующим спондилитом с проявлениями глазных симптомов, контрольная группа из 20 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом без проявления глазных симптомов. Результаты исследования показали, что анкилозирующий спондилоартрит начинается в молодом возрасте в основном во 2-й и 3-й декадах жизни, с наличием глазных симптомов при более раннем начале заболевания. Самыми частыми симптомами заболевания были утренняя скованность, боли в спине и боли в крестцово-подвздошном суставе, которые были более выражены при наличии глазных симптомов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, поражения глаз.

Introducere

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatorie cronică, care afectează predilect articulațiile sacroiliace și scheletul axial, uneori cu importantă interesare articulară periferică și manifestări extrascheletice. Gravitatea bolii este determinată de faptul, că incorect tratată, evoluează spre anchiloză, în 10-15 ani inducând un handicap major pacienților [3, 8].

Incidența SA este apreciată la 7,3 la 100000 locuitori anual pe un studiu amplu, desfășurat pe parcursul a 54 de ani [11].

În Europa prevalența corelează cu frecvența antigenului HLA-B27 și variază în limitele 0,1-1,4% [2, 4]. Această maladie afectează mai frecvent sexul masculin, decât cel feminin, în proporție de 2-3:1. [Feldkeller E.,1998; Van der Linden

SM.,1984; Wonuk L., 2007]. Procentul bărbaților afectați din totalul spondiliticilor este de 65% până la 80% [5].

Uveita este cea mai frecventă manifestare extraarticulară a SA, riscul dezvoltării ei constituind aproximativ 20-40% [1].

Ca formă de debut al AS, uveita poate preceda sindromul articular de la câteva luni la câțiva ani, în 2-6% dintre cazuri [7], manifestându-se ca și unicul simptom în cadrul spondilootropatiei, sau poate debuta pe fonul SA puțin simptomatice. [Monnet D., 2004; Fernandez-Melon J., 2004].

SA adeseori debutează în decadele a doua sau a treia de viață, cu o medie de vârstă de 28,3 ani [5, 6]. O concluzie comună a studiilor efectuate, poate fi aglomerarea semnificativă a cazurilor de debut în intervalul de vârstă de 15-40 ani [9].

Scopul studiului: stabilirea particularităților de debut ale spondilitei anchilozante cu manifestări oculare.

Material și metode

În studiul clinic au fost incluși 72 de pacienți cu diagnosticul cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor Amor și New York, modificate în 1984. Pacienții au fost selectați în incinta SCM „Sfinta Treime” la Catedra Medicină Internă FR și SC nr. 1, secția reumatologie, în perioada anilor 2007-2009.

Lotul de studiu I a fost format din 52 de pacienți cu afectare oculară în cadrul spondilitei anchilozante, Lotul de control II - 20 pacienți cu diagnosticul de spondilită anchilozantă fără afectare oculară.

Pacienții incluși în studiu au fost supuși cercetărilor clinice ale sindromului articular și extraarticular, care au inclus: numărul articulațiilor tumefiate; numărul articulațiilor dureroase; evaluarea activității bolii - VAS (10cm), indicele BASDAI; examenul oftalmologic. Cercetări paraclinice: teste biologice, hemoglobina, VSH, PCR, FR, Ag HLA B27; examen radiologic al articulațiilor afectate; examen funcțional USG, ECHOCG, ECG, spirometria. Datele obținute au fost supuse analizei.

Rezultate și discuții

Pentru elucidarea particularităților de debut ale spondilitei anchilozante cu manifestări oculare, am comparat datele obținute în baza evaluării clinice și paraclinice complexe a pacienților din loturile de studiu.

Caracteristicile generale ale pacienților din loturile de studiu, care demonstrează comparabilitatea lor, sunt redată în Tab. 1. Conform datelor din tabel, pacienții au fost comparabili după vârsta medie (> 0,05), vârsta medie la debutul maladiei (> 0,05), și de durata medie a bolii (> 0,05).

În ambele loturi de studiu s-a observat o predominare a sexului masculin, astfel raportul numărului de femei/bărbați în lotul 1 este de 13/39, iar în lotul 2 de 4/16, ceea ce corespunde cu rezultatele recentelor studii efectuate în cadrul altor etnii.

Vârsta medie la pacienții cu manifestări oculare în cadrul SA a constituit $44,4 \pm 1,42$, comparativ cu pacienții fără manifestări oculare în cadrul SA - $43,20 \pm 1,05$.

Referindu-ne la debutul maladiei, s-a observat o repartiție a debutului maladiei în limitele de vârstă între 18 și 30

de ani în ambele loturi, respectiv 69,23% în lotul 1 și 55% în lotul 2 de studiu. În limitele de vârstă, cuprinse între 31-40 de ani, boala a debutat la 30,77% din pacienții lotului 1 și 45% la pacienții lotului 2 de studiu. Totuși, un debut mai precoce s-a înregistrat la pacienții cu SA cu manifestări oculare, media fiind de $27,19 \pm 0,96$, pe când la pacienții din lotul 2 a fost de $29,25 \pm 1,39$.

Tabelul 1

Caracteristicile generale ale pacienților din lotul de studiu

Date generale		Lot 1 n = 52	Lot 2 n = 20	p
Sexul, n (%)	feminin	13 (25)	4 (20)	> 0,05
	masculin	39 (75)	16 (80)	
Vârsta, ani (M ± m)		$44,4 \pm 1,42$	$43,20 \pm 1,05$	> 0,05
Grupuri de vârstă, ani, n (%)				> 0,05
18-30		6 (11,54)	2 (10)	
31-40		10 (19,23)	4 (20)	
41-50		19 (36,54)	10 (50)	
> 51		17 (32,69)	4 (20)	
Vârsta la debutul SA, (ani)		$27,19 \pm 0,96$	$29,25 \pm 1,39$	> 0,05
Vârsta la debut articular, (ani)		$27,55 \pm 0,96$	$29,25 \pm 1,39$	> 0,05
Vârsta la debut ocular, (ani)		$35,57 \pm 1,14$	-	-
Durata bolii, (luni)		$207 \pm 16,12$	$168 \pm 22,59$	> 0,05
Grupuri de vârstă a debutului SA, ani, n (%)				> 0,05
18-30		36 (69,23)	11 (55)	
31-40		16 (30,77)	9 (45)	
41-50		0	0	
>51		0	0	
Grupuri de durată a bolii, luni, n(%)				> 0,05
< 12		0	0	
13-60		9 (17,31)	5 (25)	
61-120		5 (9,62)	2 (10)	
121-240		15 (28,85)	7 (35)	
> 241		23 (44,23)	6 (30)	

În lotul 1 de studiu s-a observat un debut al maladiei prin manifestări articulare, la o medie de vârstă de $27,55 \pm 0,96$, însă vârsta medie la debutul manifestărilor oculare a constituit $35,57 \pm 1,14$.

Analizând durata bolii, s-a constatat, că în ambele loturi de studiu, majoritatea pacienților au o durată a maladiei de peste 121 de luni, astfel în lotul 1 - 44,23% au o durată a bolii de peste 241 de luni, 28,85% au o durată cuprinsă între 121-240 de luni și doar 17,31% - între 13-60 de luni. Respectiv în lotul 2 - 30% de pacienți au o durată a bolii > 241, 35% - 121-240, 25% - 13-60 de luni. Cu toate acestea durata bolii, înregistrată la pacienții din lotul 1 a fost mai mare, media fiind de $207 \pm 16,12$ luni, comparativ cu cea obținută la pacienții lotului 2 de studiu - $168 \pm 22,59$.

Conform datelor obținute putem conchide, că maladia debutează la o vârstă tânără, cuprinzând decadele a 2-a și a 3-a de viață, cu un debut mai precoce la pacienții cu SA cu manifestări oculare și o durată mai îndelungată a maladiei la respectivul grup de pacienți.

Spondilita anchilozantă poate prezenta mai multe forme de debut. Pacienții din studiul nostru au demonstrat următoarea repartiție în funcție de manifestările clinice la debut, relatate în tab. 2.

Una dintre cele mai frecvente acuze, înregistrate la majoritatea pacienților, a fost redoarea matinală și durerea lombară. Redoarea matinală este un semn precoce al bolii, deseori însoțind sau chiar precedând durerea lombară. În studiul nostru pacienții cu SA cu manifestări oculare au prezentat redoare matinală la debut în 90,3% de cazuri, iar pacienții cu SA fără manifestări oculare – 55% ($p \leq 0,001$), cu o pondere ceva mai sporită de 84,62% durerea lombară a fost stabilită la pacienții din lotul 1 de studiu, iar pentru pacienții lotului 2 – 65%, fără a indica diferențe statistice între cele două grupuri ($> 0,05$). Un alt semn frecvent, întâlnit la debutul bolii este durerea la nivelul articulațiilor sacroiliace, semnalată la 32,69% din pacienții lotului 1 și la 25% din pacienții lotului 2, acesta nu a evidențiat diferențe statistice semnificative ($> 0,05$), dar s-a observat un procent mai sporit în lotul 1 de studiu.

Tabelul 2

Manifestările clinice la debutul bolii

Indicii evaluați	Lotul 1 n = 52		Lotul 2 n = 20		χ ²
	n	%	n	%	
dureri cervicale	1	1,92	0	0	0,3
dureri toracale	2	3,85	0	0	0,7
dureri lombare	44	84,62	13	65	3,37
dureri sacroiliace	17	32,69	5	25	0,4
artralгии scapulohumerale	1	1,92	0	0	0,3
artralгии coxofemorale	4	7,69	0	0	1,62
artralгии genunchi	8	15,38	1	5	1,42
artralгии tibiotarsiene	2	3,85	0	0	0,79
artralгии metatarsofalangiene	2	3,85	0	0	0,79
redoare matinală	47	90,38**	11	55	11,5
astenie	19	36,54	5	25	0,8
scădere ponderală	5	9,62	1	5	0,4
febră/subfebrilitate	10	19,23	2	10	0,8
entezite	12	23,08	2	10	1,5
afectare oculară	3	5,7	-	-	-

** $p \leq 0,001$

Implicarea regiunilor toracală și cervicală la debutul bolii s-a dovedit a fi într-un procent mai mic și au fost înregistrate numai în lotul 1 de studiu, astfel dureri la nivelul toracal al coloanei vertebrale au fost la 3,85% din pacienți și aproximativ 2% au prezentat dureri la nivelul cervical al coloanei vertebrale în perioada de debut al bolii.

Entezopatiile sunt caracteristice bolii și se pot manifesta clinic și în perioada de debut. În studiul nostru, conform datelor anamnezice, entezopatiile au fost prezente în ambele loturi de studiu, fără diferențe statistice semnificative ($> 0,05$), dar într-un procent ceva mai mare au fost constatate la pacienții cu SA cu manifestări oftalmologice – 23%, iar în lotul 2 au fost 10%.

Analizând grupul de pacienți cu SA, care implică manifestări oculare ne-a interesat dacă boala poate debuta cu

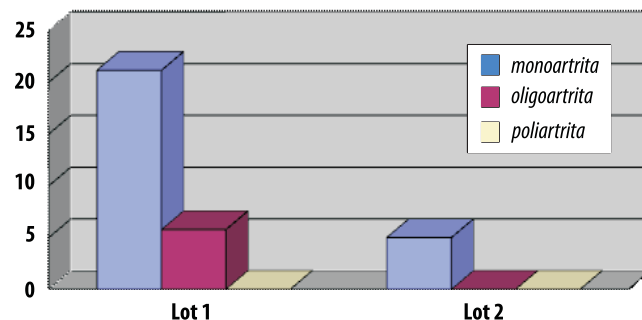


Fig. 1. Caracterul sindromului articular la debutul SA, %.

simptome oculare, astfel la 5,7% din pacienții noștri s-a evidențiat afectarea oculară în perioada de debut a bolii.

Conform datelor studiilor recente, la debutul spondilitei anchilozante pot fi interesate și articulațiile periferice. Analiza datelor anamnezice din studiul nostru, nu a stabilit diferențe statistice concludente, dar s-a înregistrat un procent mai sporit de afectare a articulațiilor periferice la pacienții din lotul 1 de studiu. Astfel 15,38% din subiecții lotului 1 de studiu au prezentat dureri și/sau redoare articulară la nivelul articulațiilor genunchilor și doar 5% din subiecții lotului 2. Implicarea articulațiilor scapulohumerale, coxofemorale, tibiotarsiene și metatarsofalangiene au semnalat numai pacienții din lotul 1 de studiu, procentul afectării este prezentat în tab. 2.

Debutul SA a fost prin sindromul articular la 26,9% de pacienți din lotul 1 și doar 5% la cei din lotul 2 de studiu ($< 0,05$). Pacienții au prezentat următorul tablou de debut al sindromului articular indicat în fig. 1.

Astfel constatăm, că sindromului articular îi este caracteristic debutul monoarticular la 21,15%, oligoarticular - 5,77% din pacienții grupului 1 de studiu, și respectiv în lotul 2 – debutul monoarticular înregistrat în 5% de cazuri, fără diferențe statistice semnificative ($> 0,05$). Caracterul poliarticular nu a fost relevat nici în unul din grupurile de studiu.

Deși manifestările axiale și articulare pot fi frecvent primele simptome a SA, deseori alte manifestări clinice cu caracter general pot preceda manifestările susnumite, precum ar fi astenia, pierderea ponderală, febra/subfebrilitatea (Tab. 4). În baza datelor anamnezice a fost stabilit, că astenie au manifestat 36,54% de pacienți din lotul 1 și 25% - lotul 2 de studiu, urmată de febră/subfebrilitate - 19,23% - lotul 1, și 10% - lotul 2. Scăderea ponderală - 9,62% - lotul 1 și 5% - lotul 2, fără diferențe veridice între loturile de studiu.

Concluzii

1. Spondilita anchilozantă debutează la o vârstă tânără, cuprinzând decadele a 2-a și a 3-a de viață, cu un debut mai precoce la pacienții cu SA, care implică alterări oculare, media de vârstă fiind de $27,19 \pm 0,96$, pe când la pacienții cu SA fără manifestări oculare - $29,25 \pm 1,39$.

2. Cele mai frecvente acuze la debutul bolii au fost redoarea matinală, durerea lombară și durerea la nivelul articulațiilor sacroiliace, astfel pacienții cu SA cu manifestări oculare au prezentat la debut redoare matinală în 90,3% din cazuri, iar pacienții cu SA fără manifestări oculare – 55% ($p \leq 0,001$), cu o pondere ceva mai sporită, de 84,62%, durerea lombară a fost

stabilită la pacienții din lotul 1 de studiu, iar pentru pacienții lotului 2 – 65%. Durerea la nivelul articulațiilor sacroiliace a fost semnalată la 32,69% din pacienții lotului 1 și la 25% din pacienții lotului 2, aceasta nu a evidențiat diferențe statistic semnificative ($> 0,05$), dar s-a observat un procent mai sporit la pacienții cu SA cu manifestări oculare.

3. Debutul ocular al spondilitei anchilozante s-a înregistrat la 5,7% dintre pacienți.

4. Entezopatiile au fost prezente în ambele loturi de studiu fără diferențe statistic semnificative ($> 0,05$), dar într-un procent ceva mai mare a fost constatat la pacienții cu SA, cu manifestări oftalmologice – 23%, și 10% la pacienții cu SA fără manifestări oculare.

5. Debutul articular al maladiei a fost la 26,9% de pacienți din lotul 1 și doar la 5%, la cei din lotul 2 de studiu ($< 0,05$), a fost relevat un debut monoarticular la 21,15%, oligoarticular – 5,77% din pacienții grupului 1 de studiu, și respectiv în lotul 2 – debut monoarticular înregistrat în 5% din cazuri, fără diferențe statistic semnificative ($> 0,05$). Caracterul poliarticular nu a fost stabilit nici în unul din grupurile de studiu.

Bibliografie

1. Агабабова ЭР. Современные направления исследований при спондилоартропатиях. Актовая речь, прочитанная на 1-ом Всероссийском Конгрессе ревматологов. Саратов, 2003.

- Akkos N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In: Weisman MH, Reveille J, van der Heijde D, editors. Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. 2006;117-31.
- Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):732-40.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalences of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41:58-67.
- Braun J, Sieper J. Inception cohorts for spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2000;59:117-21.
- Dakwar Elias, Reddy Jaypal, Vale L, et al. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. American Association of Neurological Surgeons. 2008.
- Boloșiu, Horațiu D. 10 teme alese de reumatologie. Cluj-Napoca: Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hatieganu”, 2003.
- Roșu A. Spondiloartropatii seronegative. Craiova: Editura Medicală Universitară. 2004;15-31.
- Sjever J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(suppl. 3):iii8-iii18.
- Saeed A, Shaikh. Ankylosing spondylitis: recent breakthroughs in diagnosis and treatment. *J Can Chiropr Assoc*. 2007;51(4):249-260.
- Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1475.

Gabriela Șoric

Laboratorul Științific de Gerontologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Moldova

Chișinău, str. A. Puskin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Eficiența clinică a losartanului, a lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice

E. Tofan¹, V. Gonciar¹, I. Butorov², Gh. Necula², A. Butorov³, P. Vîrtosu³

¹Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății

Clinical Effectiveness of Losartan, Lisinopril and their Combination in Chronic Heart Failure

The study included 60 patients with stable symptomatic CHF of II-IV functional class and ejection fraction (EF) of the left ventricle $\leq 45\%$. All patients completed a set of diagnostic procedures to determine the diagnosis and received severity of hemodynamic disorders and were divided into 3 groups. Group I included 20 patients receiving Losartan, group II ($n = 20$) Lisinopril, and group III ($n = 20$) received combined therapy Losartan + Lisinopril. Monitoring of the patients lasted 24 weeks. It was established that the combined therapy of Losartan and Lisinopril determined a quicker (3-4 days) diminishing of clinical symptoms of CHF compared to monotherapy. The effects of Losartan, Lisinopril and their combination on morpho-functional indices of the heart manifested by decreasing the size of the left heart chambers and improving the contractile function of left ventricle myocardium, the prevalence of these changes related more to the combined therapy.

Key words: Losartan, Lisinopril, combined therapy, chronic heart failure.

Клиническая эффективность лозартана, лизиноприла и их сочетание в лечении хронической сердечной недостаточности

В исследование включено 60 больных со стабильными симптомами ХСН и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 45\%$. Все обследованные больные методом рандомизации были распределены на 3 группы. Первая группа включала 20 пациентов, получавших лозартан, II группа ($n = 20$) – лизиноприл и III группа ($n = 20$) комбинированную терапию – лизиноприл + лозартан. Мониторинг пациентов продолжался в течение 24 недель. Было установлено, что комбинированная терапия способствовала более быстрому купированию клинических симптомов ХСН по сравнению с монотерапией. Влияние лозартана, лизиноприла и их сочетание на морфофункциональные показатели сердца проявилось в уменьшении размеров левых камер сердца и улучшении сократительной функции миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: Лозартан, Лизиноприл, комбинированная терапия, сердечная недостаточность.

Introducere

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) va deveni problema cardiologică principală, cu care se va confrunta societatea în următorii 50 de ani [1, 2, 5]. Este paradoxal faptul, că prognosticul pacienților cu ICC, deseori, este mai grav decât la mulți pacienți oncologici. În pofida beneficiilor evidente ale medicinei moderne, precum și a tuturor eforturilor în prevenirea și tratamentul acestei patologii, prevalența sa nu numai că nu scade, dar crește constant [7, 8, 9]. Cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace este cardiopatia ischemică (CPI), iar în rândul pacienților cu CPI un contingent deosebit de grav sunt pacienții cu capacitatea contractilă a miocardului ventriculului stâng scăzută [4, 6]. Conform conceptelor moderne, rolul principal în dezvoltarea ICC îl are sistemul simpatico-adrenal (ASS) și sistemul opus acestuia - al factorului atrial natriuretic. Acest fapt determină indicarea în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică a diferitor modulatori neurohormonale, inclusiv inhibitori ai ECA și antagoniștii receptorilor AT-I [3, 5].

Inhibitorii ECA sunt primul grup de medicamente, care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și utilizate pe larg în practica clinică [7, 8, 9]. Prin reducerea activității RAAS și activarea sistemului bradikininic, inhibitorii ECA reduc remodelarea miocardului, cu predominarea componentelor vasodilatatoare, diuretice și antiproliferative [3]. Combinația armonioasă dintre eficacitatea și siguranța acestor medicamente le-a permis să ocupe un loc demn în tratamentul pacienților cu ICC. În pofida acestui fapt, în literatura de specialitate nu sunt elucidate pe deplin efectele utilizării asociate a IECA și antagoniștilor receptorilor AT-I.

Scopul studiului - evaluarea comparativă a efectelor antagonistului receptorilor AT-I losartan, inhibitorului ECA lisinopril și a combinației lor asupra principalilor parametri ecocardiografici, hemodinamici și neurohormonali la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, ca complicație a CPI.

Materiale și metode

Sub supraveghere au fost 60 de pacienți cu ICC simptomatic stabilă de clasă funcțională (CF) II-IV și fracția de ejeție (FE) a ventriculului stâng $\leq 45\%$, ca complicație a CPI. Drept criteriu de excludere din studiu a servit prezența altor boli cardiovasculare, care ar putea duce la dezvoltarea insuficienței cardiace. Toți pacienții au efectuat un set de metode de diagnostic care a inclus: examinarea clinică generală, ECG în 12 derivate standard, ecocardiografia în repaus, impedansmetria tetrapolară a cutiei toracice; determinarea concentrației plasmatică a peptidei natriuretice cerebrale (BNP). Pacienții incluși în studiu au fost randomizați în mod deschis în 3 loturi. Lotul I a inclus 20 de pacienți, cărora li s-a administrat losartan, 50 mg o dată pe zi, lotul II (n = 20) - lisinopril 5 mg, de 2 ori pe zi, iar lotul III (n = 20) a administrat tratament combinat - losartan 50 mg o dată pe zi + lisinopril 5mg, de 2 ori pe zi. Monitorizarea pacienților a durat 24 de săptămâni, cu examinări de control la 12 și 24 săptămâni de tratament. Loturile au fost practic identice, conform parametrilor demografici și clinici de severitate a tulburărilor hemodinamice.

Caracteristicile inițiale sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

Caracteristicile demografice, clinice și hemodinamice ale pacienților, incluși în studiu

Indice	Loturile de pacienți		
	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 20)
Bărbați/femei	10/10	12/8	11/9
Vârsta, ani	62,3 ± 1,9	62,8 ± 1,7	62,5 ± 1,8
CF medie a ICC	2,9 ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,2
VD, ml	222,5 ± 14,9	220,3 ± 15,8	221,6 ± 14,5
VS, ml	158,1 ± 15,6	157,8 ± 11,1	153,5 ± 12,3
FCC, b/min	41,0 ± 1,4	42,0 ± 1,3	43,0 ± 1,3
FCC, b/min	82,5 ± 2,8	83,3 ± 2,9	81,4 ± 3,0
TAs, mm Hg	121,4 ± 3,1	122,1 ± 2,2	121,3 ± 2,5
TAd, mm Hg	76,7 ± 1,2	75,5 ± 1,5	77,1 ± 2,3
DS, ml	63,4 ± 3,5	64,5 ± 3,5	63,7 ± 3,6
IC, l/min/m ²	2,39 ± 0,2	2,31 ± 0,2	2,48 ± 0,2
RVPT, din-s-cm-5	1701,8 ± 58,7	1712,4 ± 75,4	1709,8 ± 67,1
BNP, pg/ml	542,2 ± 50,1	535,5 ± 52,8	547,0 ± 55,1

Notă: VD - ventriculul drept, VS - ventriculul stâng, FCC - frecvența contracțiilor cardiace, TAs - tensiunea arterială sistolică, TAd - tensiunea arterială diastolică, VDSB - debitul sistolic, IC - indicele cardiac, RVPT - rezistența vasculară periferică totală, BNP - peptida natriuretice cerebrală.

Evaluarea eficienței preparatelor și a combinației lor a inclus studiul dinamicii manifestărilor clinice ale ICC, toleranței activității fizice habituale, parametrilor hemodinamici.

Rezultatele au fost prelucrate la un computer personal cu ajutorul setului de programe statistice de profil medicobiologic STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc, SUA). Analiza a fost realizată prin sortarea datelor, calcularea mărimilor medii, a deviației standard și a erorii mediei standard. Pentru valorile medii au fost calculate media aritmetică și eroarea standard a devierii mediei la pătrat ($M \pm m$). Pentru evaluarea veridicității statistice a diferențelor valorilor medii s-a utilizat criteriul Student. Diferențele au fost considerate veridice la valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Analiza manifestărilor clinice ale bolii a arătat, că până la 24 săptămâni de tratament, la pacienții celor 3 loturi intervievate s-a înregistrat diminuarea dispneei și a edemului periferic; simultan s-a observat creșterea toleranței la activitatea fizică. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul, că dinamica manifestărilor clinice majore ale ICC, sub influența diferitor scheme de tratament, a fost ambiguă. Astfel, dispneea, care este o componentă importantă a ICC, în timpul tratamentului cu lisinopril a scăzut semnificativ, deja după 12 săptămâni (la 30% dintre pacienți a regresat complet), iar după 24 de săptămâni - la 50%. În lotul de pacienți, tratați cu losartan, dispneea a dispărut după 12 săptămâni la 40% dintre cazuri și la 60% după 24 de săptămâni. Terapia asociată a contribuit la dispariția dispneei, după 12 săptămâni la 45%, iar după 24 de săptămâni - la 65% dintre pacienții investigați. Edeemele periferice, pe parcursul tratamentului, s-au diminuat la 75% dintre pacienții, care au administrat terapia combinată, la 60%, tratați cu losartan și la 40% dintre bolnavii, tratați cu lisinopril.

Tabelul 2

Acțiunea preparatelor studiate asupra stării funcționale a bolnavilor de ICC

Loturile studiate	Perioada de cercetare	CF a ICC	Testul cu mers timp de 6 min., m	TAs, mm Hg	TAd, mm Hg	FCC, bătaï/min
I (n = 20)	inițial	2,65 ± 0,24	283,2 ± 49,1	138,1 ± 15,4	88,4 ± 12,4	88,5 ± 11,2
	după 12 săpt.	2,25 ± 0,28	357,4 ± 51,2	133,2 ± 13,8	88,5 ± 12,1	86,2 ± 10,4
	după 24 săpt.	1,97 ± 0,20*	385,8 ± 48,5	129,8 ± 13,4	88,2 ± 13,2	79,7 ± 11,2
II (n = 20)	inițial	2,72 ± 0,28	267,2 ± 50,3	141,8 ± 12,5	91,5 ± 16,2	86,7 ± 12,5
	după 12 săpt.	2,45 ± 0,32	359,5 ± 50,4	136,5 ± 12,4	89,1 ± 13,1	85,2 ± 10,3
	după 24 săpt.	2,05 ± 0,19	378,8 ± 50,2	132,7 ± 12,1	83,3 ± 13,4	80,5 ± 11,2
III (n = 20)	inițial	2,65 ± 0,24	279,5 ± 46,3	139,4 ± 13,1	92,1 ± 11,4	87,2 ± 18,3
	după 12 săpt.	2,19 ± 0,34	367,4 ± 50,8	129,5 ± 13,2	88,7 ± 12,1	85,3 ± 10,4
	după 24 săpt.	1,71 ± 0,22**	413,3 ± 45,2*	120,1 ± 13,3	80,3 ± 12,3	78,4 ± 10,8

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01 – diferențele indicilor între datele inițiale și cele de după 24 săptămâni de tratament sunt veridice statistic.

Regresiunea simptomelor clinice ale ICC a contribuit la reducerea CF a ICC, însă gradul de reducere a CF la pacienții din loturile studiate a fost diferit. Așadar, după 12 săptămâni de tratament cu losartan, CF a ICC a scăzut cu 15% (p < 0,05), cu lisinopril – cu 10% (p > 0,1), tratamentul cu asocierea medicamentelor – cu 20% (p < 0,01); până la sfârșitul perioadei de 24 de săptămâni, CF a ICC a scăzut cu 25,3%, 24,5% și 35,6% (p < 0,001; p < 0,05; p < 0,001) respectiv.

Acțiunea preparatelor studiate asupra stării funcționale a bolnavilor de ICC este prezentată în tab. 2.

Efectele diferitor scheme de farmacoterapie asupra FCC și a indicilor TA la pacienții cu ICC, ca complicație a CPI, au fost practic similare. Astfel, FCC la debutul tratamentului cu losartan a fost de 88,5 ± 11,2 bătaï/minut, cu lisinopril – de 86,7 ± 12,5 și cu asocierea medicamentelor – de 87,2 ± 18,3 bătaï/minut. După 24 săptămâni de tratament s-a înregistrat diminuarea ritmului cardiac: în lotul I – cu 9,9%, în lotul II – cu 7,7%, iar în lotul III – cu 10,1%.

Administrarea losartanului a determinat scăderea statistic neveridică a TAs și reducerea statistic veridică a TAd, în timp ce scăderea mai semnificativă a TA a avut loc la pacienții cu hipertensiune arterială concomitentă. Tratamentul cu lisinopril a determinat reducerea veridică a TAs cu 6,4% (de la 141,8 ± 12,5 până la 132,7 ± 12,1 mmHg, p < 0,01) și a TAd cu 8,9% (de la 91,5 ± 16,2 până la 83,3 ± 13,4 mmHg, p < 0,01). Rezistența vasculară periferică totală (RVPT) a scăzut cu 0,2%, comparativ cu nivelul inițial (p > 0,1). La aplicarea timp de 24 săptămâni a schemei asociate de medicamente, care includea

losartan și lisinopril, a avut loc scăderea semnificativă a TAs de la 139,4 ± 13,1 până la 120,1 ± 13,3 mm Hg (cu 13,8%, p < 0,01), DBP cu 10,1% (de la 87,4 ± 8,9 până la 78,6 ± 6,4, p < 0,05). Reducerea RVPT nu a fost semnificativă și veridică.

Efectul medicamentelor studiate asupra indicilor ecocardiografici la pacienții cu ICC este prezentat în tab. 3.

Tratamentul timp de 24 săptămâni cu losartan a determinat creșterea FE a VS cu 26,6% (p < 0,01), cu lisinopril - cu 16,7% (p < 0,01), cu terapia combinată - cu 39,0% (p < 0,01).

Efectul losartanului, lisinoprilului și asocierii lor asupra indicilor morfo-funcționali ai inimii s-a manifestat prin scăderea în dimensiuni a camerelor inimii stângi și creșterea funcției contractile a miocardului VS. DTS al VS până la tratamentul cu losartan a fost 5,27 ± 0,09 cm, după 24 de săptămâni de tratament - 5,01 ± 0,08 cm (p < 0,05), cu lisinopril - 5,48 ± 0,12 și 5,22 ± 0,14 cm, respectiv înainte și la sfârșitul tratamentului (p > 0,1), cu asocierea preparatelor - 5,38 ± 0,10 și 4,98 ± 0,09 cm respectiv (p < 0,01). DTD al VS înaintea tratamentului cu losartan a fost 6,48 ± 0,7 cm, cu lisinopril - 6,52 ± 0,5, cu asocierea medicamentelor - 6,32 ± 0,7 cm; după 24 de săptămâni de tratament - 6,38 ± 0,8 cm, 6,56 ± 0,7 cm și 6,18 ± 0,5 cm respectiv (p < 0,05, p < 0,05, p < 0,05 respectiv).

Dinamica indicilor remodelării miocardului la pacienții cu ICC din loturile studiate înainte și după tratament sunt prezentate în tab. 4.

Studiile au demonstrat, că utilizarea terapiei combinate dintre losartan și lisinopril are un efect mai favorabil asupra indicilor remodelării miocardului decât utilizarea separată

Tabelul 3

Efectul schemelor terapeutice asupra indicilor ecocardiografici la pacienții cu ICC

LOTURILE STUDIATE	PERIOADA DE CERCETARE	FE VS, %	DTD VS, cm	DTS VD, cm	AS, cm	DS, ml
I (n = 20)	inițial	36,4 ± 3,1	6,8 ± 0,7	5,6 ± 0,8	4,9 ± 0,3	89,4 ± 10,4
	după 12 săpt.	40,5 ± 3,3	6,7 ± 0,5	5,4 ± 0,5	4,8 ± 0,2	98,7 ± 11,2
	după 24 săpt.	46,1 ± 3,2*	6,6 ± 0,4	5,0 ± 0,3	4,6 ± 0,3	106,5 ± 10,5
II (n = 22)	inițial	35,8 ± 3,3	6,7 ± 0,5	5,6 ± 0,7	5,0 ± 0,3	84,8 ± 12,3
	după 12 săpt.	37,2 ± 3,4	6,7 ± 0,4	5,6 ± 0,8	4,9 ± 0,3	98,2 ± 10,3
	după 24 săpt.	41,8 ± 3,1	6,7 ± 0,6	5,5 ± 0,6	4,9 ± 0,4	99,3 ± 9,8
III (n = 23)	inițial	36,1 ± 3,1	6,8 ± 0,6	5,6 ± 0,6	4,8 ± 0,3	86,7 ± 13,1
	după 12 săpt.	41,8 ± 3,2	6,7 ± 0,4	5,3 ± 0,4	4,7 ± 0,2	99,3 ± 11,2
	după 24 săpt.	50,2 ± 3,1***	6,5 ± 0,3	4,9 ± 0,3	4,5 ± 0,2	108,2 ± 10,2

Notă: * - p < 0,05; *** - p < 0,001 – diferențele indicilor între datele inițiale și cele de după 24 săptămâni de tratament sunt veridice statistic. DTD VS – diametrul telediastolic al ventriculului stîng, DTS VD - diametrul telesistolic al ventriculului stîng, AS – atriu stîng.

Tabelul 4

Dinamica indicilor remodelării miocardului la pacienții cu ICC

Indice	Loturile studiate					
	I (n = 20)		II (n = 22)		III (n = 23)	
	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.
IMMVS, g/m 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*
GRP, %	48,2 ± 1,4	44,0 ± 1,1*	45,9 ± 2,8	45,8 ± 2,8	48,1 ± 1,3	41,7 ± 0,9***
RVPT, din-s-cm-5	2201,9 ± 73,5	1894,0 ± 107,2*	2040,5 ± 89,7	2011,1 ± 110,3	2112, ± 86,5	1669,4 ± 103,6**
PTD VS, mm Hg	12,6 ± 1,0	10,9 ± 1,2	11,7 ± 1,0	13,1 ± 0,8	12,4 ± 0,9	9,3 ± 1,1*
VTDi VS, ml/m ²	49,9 ± 6,9	46,6 ± 7,5	50,4 ± 7,3	48,8 ± 6,8	51,7 ± 1,3	44,6 ± 1,7**

Notă: *- p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – diferențele indicilor între datele inițiale și cele de după 24 săptămâni de tratament sunt veridice statistic. IMMVS – indicele masei miocardului ventriculului stâng, GRP – grosimea relativă a peretelui ventricular, RVPT – rezistența vasculară periferică totală, PTD VS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng, VTDi VS – volumul telediastolic indexat al ventriculului stâng.

Tabelul 5

Dinamica LDH și a proteinelor fazei acute pe parcursul perioadei de tratament

Indice	I (n = 20)		II (n = 20)		III (n = 20)	
	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.
LDH, Un/l	401,3 ± 22,1	366,6 ± 19,5*	421,7 ± 20,4	363,0 ± 18,9**	422,6 ± 21,9	325,4 ± 17,7***
Fibrinogen, g/l	3,20 ± 0,20	2,81 ± 0,12*	3,10 ± 0,20	2,60 ± 0,16**	3,32 ± 0,23	2,30 ± 0,11***
PCR, mg/l	24,5 ± 5,90	10,5 ± 4,5*	28,4 ± 5,70	11,3 ± 4,02**	24,5 ± 5,50	5,1 ± 2,71***

Notă: *- p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – diferențele indicilor între datele inițiale și cele de după 24 săptămâni de tratament sunt veridice statistic.

Tabelul 6

Dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului

Indice	I (n = 20)		II (n = 22)		III (n = 23)	
	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.	După 24 săpt.	Inițial
TNFα, pg/ml	8,76 ± 0,42	7,83 ± 0,40*	8,53 ± 0,50	5,25 ± 0,38**	8,90 ± 1,10	5,20 ± 0,31***
IL-6, pg/ml	29,17 ± 1,56	25,75 ± 1,24*	30,76 ± 1,99	19,95 ± 1,14**	31,40 ± 2,80	18,01 ± 1,08***

Notă: *- p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – diferențele indicilor între datele inițiale și cele de după 24 săptămâni de tratament sunt veridice statistic.

a acestor preparate. S-a înregistrat dinamica semnificativ pozitivă a următorilor parametri de remodelare ventriculară: diminuarea IMMVS cu 14,1% și scăderea GRP cu 13,3% (tab. 4).

Potrivit probei veloergometrice, la pacienții cu ICC volumul total al efortului efectuat a crescut cu 36,2% sub influența tratamentului cu losartan, cu 31,8% - cu lisinopril și cu 38,4% la utilizarea asociată a medicamentelor. Durata efortului a crescut cu 36%, 29% și 39% respectiv.

Terapia administrată a redus în mod semnificativ nivelul colesterolului total cu 18,4%, 12,5% și 21,8%, trigliceridele – cu 17,2%, 14,0% și 19,5% în lotul I, II și III respectiv. Mai mult ca atât, în lotul III, pe parcursul tratamentului, s-a manifestat o creștere cu 2,1% a lipoproteinelor de densitate înaltă.

S-a constatat, că după tratamentul cu terapie asociată, pacienții, care inițial prezentau dereglarea proceselor de respirație tisulară, au manifestat o creștere veridică a constantei de absorbție a oxigenului (de la 0,033 ± 0,02 până la 0,042 ± 0,001, cu p < 0,001) împreună cu scăderea veridică a timpului de epuizare a rezervelor de oxigen (de la 154,5 ± 11,6 până la

133,9 ± 10,9; p < 0,001) și timpul de înjumătățire al rezervelor de oxigen (de la 40,2 ± 1,4 până la 33,6 ± 1,5; p < 0,001), ceea ce indică la îmbunătățirea proceselor de utilizare a oxigenului în țesuturi. Aceste schimbări, însă, nu s-au depistat la pacienții tratați cu monoterapie.

Toleranța preparatelor medicamentoase a fost bună în toate loturile. La pacienții loturilor I și III a apărut hipotensiune arterială tranzitorie - în 5,0% dintre cazuri, care a necesitat reducerea dozelor pentru un termen scurt, dar nu și întreruperea administrării preparatelor. În lotul II de pacienți s-au întâlnit așa efecte adverse ca tusea uscată, hipotensiunea arterială tranzitorie, ceea ce a necesitat reducerea dozei de lisinopril în 10%, însă întreruperea tratamentului cu medicamentele studiate nu a fost necesară în niciun caz.

În concluzie, se poate menționa, că eficacitatea clinică a antagonistului receptorilor AT-I losartan și inhibitorului ECA lisinopril în componența terapiei de bază a fost aproape identică după 24 săptămâni de tratament. Utilizarea terapiei asociate, în comparație cu monoterapia, a contribuit la regresivitatea mai rapidă a simptomelor clinice ale maladiei și a

determinat îmbunătățirea parametrilor morfo-funcționali ai cordului, cu o creștere ulterioară a FE a VS. Astfel, rezultatele studiului confirmă faptul că includerea în terapia standard a pacienților cu ICC a lisinoprilului, losartanului și asocierii lor este o oportunitate reală de a îmbunătăți tratamentul acestei boli grave și răspândite.

Eficiența diferitor scheme de tratament s-a studiat în baza evoluției concentrației citokinelor TNF α , IL-6, a enzimelor specifice (LDH) și a proteinelor fazei acute a inflamației (PCR, fibrinogen).

Dinamica LDH, a fibrinogenului și a PCR, sub influența diferitor scheme de tratament, sunt prezentate în tab. 5.

Din datele prezentate în tabelul 5 se vede, că schemele de tratament aplicate au influențat pozitiv dinamica LDH, a fibrinogenului și a PCR, însă efectul farmacologic a fost mai exprimat la pacienții, care au administrat tratamentul asociat.

Dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului este prezentată în tab. 6.

Conform datelor din tabelul 6, terapia cu lisinopril, losartan și asocierea lor a determinat diminuarea concentrației TNF α și a IL-6, însă aceste modificări erau diferite în dependența de schema de tratament aplicată. Astfel, tratamentul cu lisinopril a determinat scăderea veridică a TNF α și IL-6 de 1,1 ori, respectiv. La bolnavii care au administrat losartan, acești indici s-au micșorat de 1,5 și 1,6 ori, respectiv. Utilizarea terapiei asociate în tratamentul insuficienței cardiace a determinat diminuarea cea mai semnificativă (de 1,7 și 1,7 ori, respectiv) a indicilor studiați.

Concluzii

1. Utilizarea terapiei asociate între losartan și lisinopril contribuie la rezolvarea mai rapidă cu 3-4 zile a simptomelor clinice ale ICC, în comparație cu monoterapia. Terapia indicată în doze terapeutice a determinat majorarea veridică a toleranței la efortul fizic.

2. La finele perioadei de tratament, clasa funcțională a ICC la bolnavii, care au administrat lisinopril, a diminuat cu 15,2%, losartan – cu 17,3% și asocierea lor – cu 21,5%. Concomitent, doar la bolnavii, care au administrat losartan și terapia asoci-

ată, la finele perioadei de 24 de săptămâni, CF a ICC a scăzut de la $2,67 \pm 0,25$ până la $1,92 \pm 0,23$ ($p < 0,05$) și de la $2,65 \pm 0,64$ până la $1,71 \pm 0,22$ ($p < 0,01$) respectiv.

3. Efectul losartanului, lisinoprilului și asocierii lor asupra indicilor morfo-funcționali ai cordului s-a manifestat prin micșorarea dimensiunilor camerelor inimii stânga și ameliorarea funcției contractile a miocardului ventriculului stâng, cu predominarea acestor schimbări la administrarea terapiei asociate.

Bibliografie

1. Mejhert M, Kahan T, Persson H, et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern J Card.* 2006;109:108-113.
2. Nichols KJ, 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.
3. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ. Хроническая сердечная недостаточность. Гэотар-Медиа. 2006;432.
4. Бокерия ЛА, Рабогиников ВГ, Бузиашвили ЮИ, и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика, лечение). М.: НЦССХ им. А. М. Бакулева ДАМН. 2009;195.
5. Гуревич МА. Бета-адреноблокаторы в терапии сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2009;1:77-87.
6. Гуревич МА. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Российский кардиологический журнал.* 2008;4:93-101.
7. Мухин ВП, Савельева ВВ. Роль кардиоцитопротекторов в терапии сердечной недостаточности ишемического генеза. *Российский кардиологический журнал.* 2009;1:49-57.
8. Ситникова МЮ, Иванов СГ, Шляхто ЕВ. Пероксидация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. *Сердечная недостаточность.* 2006;3:188-191.
9. Рогов КА, Кальмаева ОВ. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. *Сердечная недостаточность.* 2006;1:29-32.

Elena Tofan, doctorand

Catedra Farmacologie și farmacie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Str. Malina Mică, 65

Tel.: 205401

Recepționat 16.04.2010

Depistarea precoce a modificărilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroze hepatice

L. Vlasov, S. Matcovschi, E. Tcaciuc, M. Gaidău

Catedra de Medicină internă nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu”

Early Detection of Changes in Renal Hemodynamics in Patients with Cirrhosis

The study included 114 patients with cirrhosis of diverse etiology. It was established that aggressive diuretic medication, upper GI bleeding and paracentesis drainage often cause renal complications in patients with liver cirrhosis. In patients with cirrhosis Child-Pugh class C, a decrease of the minimum diastolic velocity in renal arteries was determined, confirming an increased vascular renal resistance during the progression of cirrhosis. A significant increase in renal and portal insufficiencies values is present in patients with liver cirrhosis Child-Pugh class C, which compromises the inner-kidney vascular irrigation. Dopplerography of renal artery is an effective and noninvasive method for determining renal hemodynamics disturbances in patients with viral and alcoholic cirrhosis.

Key words: cirrhosis, renal hemodynamics, dopplerography.

Раннее выявление изменений почечной гемодинамики у больных с циррозом печени

В исследование были включены 114 пациентов с циррозом печени различной этиологии. Установлено, что агрессивное лечение мочегонными лекарствами, кровотечения из верхних отделов ЖКТ и дренаж после парацентеза часто вызывают почечные осложнения. У больных с циррозом печени класса С по Child-Pugh, уменьшается минимальная диастолическая скорость в почечных артериях, подтверждающая увеличение артериального давления с прогрессированием цирроза печени, прогрессируют почечная и портальная недостаточности, что ставит под угрозу почечную ирригацию. Допплерометрия почечных артерий является эффективным и неинвазивным методом определения почечных нарушений гемодинамики у пациентов с вирусным и алкогольным циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, почечная гемодинамика, доплерография.

În studiu au fost incluși 114 pacienți cu ciroze hepatice de diversă etiologie. Medicația agresivă cu diuretice, hemoragia digestivă superioară și paracentezele evacuatoare provoacă frecvent complicații renale la pacienții cu ciroză hepatică. La pacienții cu ciroze hepatice clasa Child – Pugh C s-a determinat scăderea vitezei diastolice minimale în arterele renale, ceea ce confirmă o rezistență vasculară crescută renală, odată cu progresia cirozei hepatice. Creșterea semnificativă a valorilor IR și IP este prezentă la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, ceea ce compromite irigarea vasculară intrarenală. Dopplerografia arterelor renale este o metodă efectivă și neinvazivă de determinare a perturbărilor hemodinamicii renale la pacienții nonazotemici cu ciroze hepatice virale și alcoolice.

Introducere

Decelarea vasoconstricției renale la pacienții cu ciroză hepatică are o importanță diagnostică și clinică din mai multe motive. Pacienții cu vasoconstricție renală au o retenție de sodiu mai pronunțată, o activitate secretorie a vasopresinei mai crescută și necesită doze mai mari de diuretice pentru prevenirea și tratarea ascitei, comparativ cu bolnavii cu perfuzie renală normală.

Creșterea continuă a vasoconstricției renale este atribuită vasodilației în sistemul vascular splanhnic. Fuga sângelui din volumul central în distribuția splanhnică, antrenează dereglări hemodinamice de tipul creșterii debitului cardiac, scăderii rezistenței vasculare sistemice și a scăderii presiunii sângelui în circulația sistemică. Experimental hipertensiunea portală intrahepatică a fost indusă de ligatura venei porta la șobolani,

obținându-se ca rezultat o vasodilație generalizată. Deși volumul plasmatic total și debitul cardiac sunt ridicate, volumul plasmatic efectiv circulant scade drastic din cauza sechestrării progresive a lichidelor la nivelul circulației splanhnice și deschiderii unor șunturi arterio-venoase sistemice la nivelul tegumentelor și mușchilor. Astfel mecanismul vasoconstricției renale, inițial are caracter adaptiv și compensator și caută să refacă volumul plasmatic efectiv circulant. Vasoconstricția corticală renală este secundară vasodilației sistemice, fapt dovedit și de efectul benefic al substanțelor vasoconstrictoare sistemice în sindromul hepato-renal (SHR). Administrarea terlipresinei, analogul sintetic al vasopresinei a ameliorat hemodinamica sistemică, funcția renală, rata de supraviețuire la pacienții cu SHR, tip 1.

La ora actuală este reactualizată necesitatea de a aprecia hemodinamica renală la bolnavii cu ciroză, dopplerografia vaselor renale fiind o alternativă neinvazivă și valoroasă. Ultrasonografia Doppler oferă una din cele mai reușite imagini a arterelor renale, deși sensibilitatea ei e de 85%, comparativ cu angiografia computerizată (95%) și angiografia cu rezonanță magnetică (90%). Câmpul de aplicație a tehnicii Doppler s-a mărit considerabil în explorarea rinichiului datorită modului duplex și, mai ales, apariției codajului color, care a permis o interpretare mai bună a morfologiei ecografice. Semnalul Doppler este expresia grafică a tuturor frecvențelor undelor reflectate și incidente de la o structură în mișcare. El este recepționat de către transductor sub forma unui spectru, indicând în funcție de timp, frecvența sau viteza medie corespunzătoare, direcția fluxului, intensitatea fluxului. Există trei tehnici de înregistrare Doppler, care la instalațiile de ul-

timă generație pot fi cuplate cu același transductor. Ecografia Doppler triplex permite obținerea simultană și în timp real a imaginii color pe o imagine ecografică clasică prin Doppler pulsatil. Această modalitate este cea mai bine adaptată la studiul vaselor abdominale și mai ales a arterelor renale. Începând cu anii 1990 interesul față de IR ca marker al rezistenței vasculare în arterele renale și vasele mici intraparenchimotoase renale a crescut substanțial, determinarea lui având valoare diagnostică în depistarea stenozei arterelor renale, în evaluarea efectelor unor medicamente asupra hemodinamicii renale, la bolnavii cu insuficiență renală acută (IRA) și cronică (IRC), la pacienții, care au beneficiat de transplant renal. Studiile recente confirmă rolul predevictiv al Dopplerografiei renale în detectarea precoce a disfuncțiilor renale la pacienții cu ciroză. Koda Masahico et al. au efectuat un studiu impunător, la un număr de 118 pacienți cu ciroză cu determinarea Doppler a IR și IP a arterelor renale și determinarea valorilor funcției hepatice și factorilor neurohumorali. S-a concluzionat, că IR, IP crește odată cu creșterea severității bolii și este în dependență directă de creșterea nivelurilor factorilor neurohumorali, îndeosebi a reninei plasmatică. Astfel studierea în continuare a dinamicii, valorile IR și IP în diferite situații clinice, ce țin de progresarea cirozei hepatice, de depistarea precoce a vasoconstricției renale, îndeosebi în vederea instalării unui posibil SHR are importanță majoră. Dopplerografia a. renale ca metodă de screening în algoritmurile diagnostice poate fi evaluată în continuare.

Metodele de cercetare

În studiu au fost incluși 114 pacienți cu ciroze hepatice, 64 bărbați (56,5%) și 50 femei (43,5%). Etiologia cirozei a fost stabilită la 70 pacienți (61,8%) ca fiind virală B la 34 pacienți (43%), C - la 29 (35,8%), B și C - la 7 pacienți (6,1%), la 23 pacienți (20,2%) - toxic etilică și la 21 pacienți (18,4%) - ciroză hepatică virală, asociată cu cea toxică etilică. Locuitorii urbani au constituit 81,5% (93/114) și rurali 18,5% (21/114) de cazuri. Condițiile de trai au fost apreciate ca bune de 71 pacienți (62,3%), satisfăcătoare - de 42 pacienți (36,8%) și nesatisfăcătoare - de 1 (0,9%) pacient. Fumători - 88 pacienți (77,2%), abuz de alcool la 48 pacienți (42,1%).

În studiu nu au fost incluși pacienții cu hipertensiune arterială, boli sistemice, diabet zaharat, bolnavi cu stenoză a

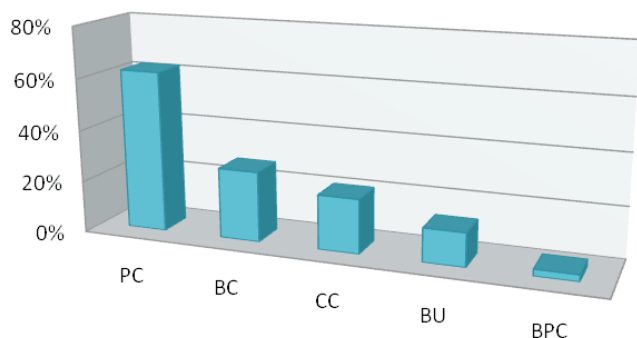


Fig. 1. Ponderea comorbidităților în lotul de studiu.

PC - pancreatită cronică, BC - bronșită cronică, CC - colecistită calculoasă, BU - boală ulceroasă, BPC - bronhopneumonie comunitară.

arterelor renale, cu patologii cronice renale tubulo-interstițiale și glomerulare, cu insuficiență renală cronică (IRC).

Spectrul patologiilor asociate (Fig. 1) la pacienții incluși în studiu a constituit: pancreatita cronică - 62,3% (71/114) cazuri, boala ulceroasă - 13,2% (15/114) cazuri, pneumonie comunitară 2,6% (3/114) cazuri, bronșită cronică - 27,2% (31/114) cazuri, colecistită cronică calculoasă - 21% (24/114) cazuri.

Metodele paraclinice de investigații au inclus efectuarea după metodele standard în laboratorul clinic-diagnostic al Spitalului clinic Municipal „Sfânta Treime” a hemoleucogramei analizelor biochimice a sângelui, indicelui de protrombină, probelor funcționale renale, potasiul și sodiul seric măsurate conform metodei cinetice.

Etiologia cirozelor hepatice, diagnosticate prin testarea markerilor HBV (AgHBS, anti-Hbs, AgHbe, antiHbcor sumar, anti-Hbcor IgM, markerilor HVC (anti-HCVsumar, anti-HCV Ig M) conform metodei imunoenzimatică. Ca măsură a ratei filtratului glomerular s-a folosit determinarea Clearance-ului creatininei endogene, după formula lui Cockroft și Gault. La pacienții incluși în studiu, diagnosticul de ciroză hepatică a fost confirmat prin scintigrafia ficatului, USG organelor interne. Tuturor pacienților li s-a efectuat FGDS pentru evaluarea gradului varicelor esofagiene, depistarea gastropatiei portal-hipertensive. Ecografia Doppler Duplex a arterelor renale la nivelul trunchiurilor principale, la nivelul arterelor parenchimului renal a fost efectuată la 114 pacienți. S-a manipulat cu ajutorul unui transductor de frecvență joasă (3,75 MHz) cu Doppler pulsatil și Doppler color la ultrasonograful bidimensional SSA- 340 A „Toshiba” (Japonia). Abordul a fost anterior, epigastric, pacienții fiind așezați în decubit dorsal. Nu s-au investigat pacienții cu interpuneri de gaze intestinale, condiții care fac uneori dificilă investigarea vaselor renale. A fost determinată viteza maximală sistolică a a. renale (Vmax), viteza minimală diastolică (V min), viteza medie (V mean), indicii rezistenței periferice: Indicele pulsatil (IP), calculat după formula $PI = Vmax - Vmin/Vmean$ și Indicele de rezistență (IR), definit ca fiind raportul $Vmax - Vmin/Vmax$. IR a fost apreciat ca cel mai util indice pentru evaluarea nivelului rezistenței arterelor periferice renale. Valoarea sa medie normală s-a considerat între 0,63 - 0,70. Viteza maximală sistolică în arterele renale era dependentă de picul vitezei circulației sanguine prin rinichi în timpul sistolei, iar viteza minimală diastolică, de circulația sanguină renală în diastolă.

Rezultate și discuții

Hepatomegalia a fost decelată la 113 pacienți (99,1%), splenomegalia la 106 pacienți (92,9%). Ascita necomplicată a fost evaluată la grupul în studiu ca detectată doar la USG sau cauzând o extensie moderată a abdomenului, pacienții respectivi considerați ca pacienți cu răspuns bun la tratamentul diuretic administrat - 37 pacienți (56,9%). Ascita diuretic rezistentă s-a considerat ascita refractară la restricția de sodiu < 5 gr pe zi și tratamentul diuretic în doze de: spironolactonă până la 400 mg și furosemidă 200 mg în 24 ore, cel puțin o săptămână. În lotul de studiu, 28 de pacienți (43%) au fost considerați ca refractari la tratamentul diuretic. La 8 pacienți (7%) au apă-

Tabelul 1

Factorii precipitanți ai complicațiilor renale la pacienții cu ciroze hepatice

N	Factor precipitant	Pacienți cu ciroză Child-Pugh A 34 pacienți	Pacienți cu ciroză Child-Pugh B 37 pacienți	Pacienți cu ciroză Child-Pugh C 43 pacienți
1.	Paracenteze masive	0	0	6 p (5,3%)
2.	Hemoragie digestivă superioară	0	7p (6,1%)	7p (6,1%)
3.	Medicație agresivă cu diuretice	0	0	15 p (13,1%)
4.	Medicație nefrotoxică	0	0	8 p (7%)

Tabelul 2

Datele indicilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică

Parametri Loturi	Ciroze hepatice Child-Pugh A (n = 34)	Ciroze hepatice Child-Pugh B (n = 37)	Ciroze hepatice Child-Pugh C (n = 43)	Subiecți sănătoși control (n = 20)
V max sistolică AR (m/sec)	0,37 ± 0,016	0,32 ± 0,008*	0,27 ± 0,005***	0,34 ± 0,009
V min diastolică AR(m/sec)	0,14 ± 0,007*	0,09 ± 0,008*	0,04 ± 0,004***	0,11 ± 0,003
V medie AR (m/sec)	0,26 ± 0,01	0,19 ± 0,01*	0,15 ± 0,005***	0,23 ± 0,005
IR AR	0,68 ± 0,03	0,71 ± 0,02*	0,84 ± 0,01***	0,66 ± 0,007
IP AR	0,97 ± 0,02	1,33 ± 0,07***	1,62 ± 0,05***	1,01 ± 0,02

*- p < 0,05, **- p < 0,01, *** p < 0,001- diferența între loturile de bază și de control.

rut complicații ale tratamentului diuretic și imposibilitate de rezolvare medicamentoasă a evacuării de lichid, cu efectuarea ulterioară a paracentezei evacuatoare. Factorii precipitanți ai complicațiilor renale la pacienții cu ciroză hepatică au fost: paracentezele masive în 5,3% cazuri, hemoragiile digestive superioare în 12,2% cazuri, tratamentul agresiv cu diuretice în 13,1%, medicație nefrotoxică în 7 % (Tab. 1).

Complicațiile acute, care au survenit în cadrul evoluției cirozei hepatice la lotul de pacienți incluși în studiu au fost următoarele: peritonita bacteriană spontană, diagnosticată la 3 pacienți (2,6%), hemoragia digestivă superioară - la 14 pacienți (12,3%), SHR - la 23 pacienți (20,2%).

Efectuarea dopplerografiei a. renale (AR) a permis următoarele constatări: Vmax și Vmin a arterelor renale la pacienții cu ciroze hepatice, clasa Child-Pugh A și B nu a deviat de la normă, la pacienții cu ciroze hepatice, clasa Child-Pugh C s-a determinat scăderea vitezei diastolice minimale în arterele renale. IR atinge valori mai mari de 0,70 la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child -Pugh C. Valoarea IP la fel se ridică odată cu progresarea cirozei hepatice.

Concluzii

1. Medicația agresivă cu diuretice, hemoragia digestivă superioară și paracentezele evacuatoare provoacă frecvent complicații renale la pacienții cu ciroză hepatică.

2. La pacienții cu ciroze hepatice clasa Child-Pugh C s-a determinat scăderea vitezei diastolice minimale în arterele

renale, ceea ce confirmă o rezistență vasculară crescută renală, odată cu progresia cirozei hepatice.

3. Creșterea semnificativă a valorilor IR și IP este prezentă la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, ceea ce compromite irigarea vasculară intrarenală.

4. Dopplerografia arterelor renale este o metodă efektivă și neinvazivă de determinare a perturbărilor hemodinamicii renale la pacienții nonazotemici, cu ciroze hepatice virale și alcoolice.

Bibliografie

1. Renal Doppler Sonography - Update in Clinical Nephrology Bernd Krumme. *Nephron Clin Pract.* 2006;103:c24-c28.
2. López Méndez E, Avila Escobedo L, Guerrero Hernández. Renal hemodynamics and its correlation with the Child-Pugh stage in cirrhotic patients and their controls. *Rev. Gastroenterol Mex.* 2006;71(3):302-7.
3. Masahiko K, Yoshikazu M, Hironaka K. Renovascular resistance assessed by color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2004;1424-1429.
4. Baik SK, Jee MG, Jeong PH, et al. Relationship of Hemodynamic Indices and Prognosis in Patients with Liver Cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2004;19(3):165-170.

Lilia Vlasov

Catedra de Medicină Internă nr. 5

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Alecu Russo, 11

Tel.: 442191

Recepționat 16.04.2010

Evaluarea unor factori patogenetici, ce contribuie la instalarea complicațiilor renale la pacienții cu ciroze hepatice

L. Vlasov, S. Matcovschi, E. Tcaciuc, B. Sasu

Catedra de Medicină Internă nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu”

Evaluation of Pathogenetic Factors that Contribute to Renal Complications in Patients with Cirrhosis

The study involved 82 patients - 40 women and 42 men. Early detection of renal function impairment is a major predictive importance in managing patients with liver cirrhosis. In liver cirrhosis Child-Pugh class C, the renal hemodynamics is already compromised and is characterized by growth of vasoconstrictor factors. Azotemia in acute renal failure in hepato-renal syndrome does not reach very high values and is not associated with severe hyperpotassemia. PGE₂ synthesis in the kidney is progressively inhibited by renal hemodynamic disturbances with advancing liver cirrhosis, which translates into decreasing PGE-1 levels in the serum. E1 is the vasoconstrictor with the most increased levels in patients with liver cirrhosis Child-Pugh class C and particularly in patients with hepato-renal syndrome. The decreased glomerular filtration rate is associated with an increased amount of ET-1, low sodium in the blood and edema in patients with refractory ascites.

Key words: liver cirrhosis, hepato-renal syndrome, renal hemodynamics.

Оценка патогенетических факторов, влияющих на почечные осложнения у больных циррозом печени

В исследовании включены 82 больных - 40 женщин и 42 мужчины. Раннее обнаружение почечной недостаточности является одним из основных прогностических факторов в менеджменте больных циррозом печени. При циррозе печени класса C по Child-Pugh почечная гемодинамика уже скомпрометирована и характеризуется ростом сосудосуживающих факторов при отсутствии роста показателей эндогенных креатинина и мочевины в сыворотке крови. Азотемия в острой почечной недостаточности при печеночно-почечном синдроме не достигает больших значений и не связана с выраженной гиперкалиемией. Синтез PGE₂ в почках постепенно замедляется из-за нарушения почечной гемодинамики при прогрессировании цирроза печени. У больных циррозом печени класса C по Child-Pugh, особенно при наличии печеночно-почечного синдрома, выявляется повышенная концентрация сосудосуживающего фактора E1. Снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с повышенным содержанием ET-1, низким содержанием натрия крови и с отеками.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, почечная гемодинамика.

Introducere

Anomaliile funcționale renale joacă un rol major în fiziopatologia unui număr impunător de complicații, întâlnite la pacienții cu ciroză hepatică. Azotemia se constată la 30% de pacienți cu ciroză hepatică și ascită, în insuficiența hepatică acută IRA este prezentă în 55%, ascita refractară determină instalarea sindromului hepato-renal (SHR) în 20% după un an de decompensare și în 40%, după 5 ani de evoluție a cirozei hepatice. La pacienții cu ciroză hepatică Insuficiența Renală Acută (IRA) poate fi indusă de infecții nespecifice în 32%, boli parenchimatose renale - în 24%, IRA prerenală - în 22%, necroza tubulară acută - în 11%, SHR - în 8%, IRA după medicație nefrotoxică - în 3%. Mortalitatea în rezultatul disfuncțiilor renale este crescută substanțial, variind de la 50%-70% în cazul IRA din necroză tubulară acută, la 75%-100% din motiv de SHR. Astfel depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică.

Perfuzia renală compromisă determină sensibilitatea rinichiului la modificările hemodinamice și la intervenția toxinelor, manifestându-se prin creșterea activității agenților vasoconstrictori și reducerea activității factorilor vasodilatatori la nivelul circulației renale. Blocarea axei renină -angiotenzină cu inhibitori ai enzimei de conversie sau cu blocați ai receptorilor AT1 nu contribuie la remiterea SHR, cea ce sugerează că și alți factori sunt implicați în declanșarea SHR. La nivelul glomerular a fost demonstrată existența de receptori

pentru o varietate de hormoni, cu efecte vasoconstrictoare și vasodilatatoare.

Factori vasodilatatori: sistemul adenzină kalicreină - kinină, adrenomedulina, factorul atrial natriuretic, endotelina 3, glicagonul, histamina, peptida natriuretică tip C, tumor necrosis factor-alfa, oxidul nitric, PGE₂, polipeptidele vasoactive intestinale.

Factori vasoconstrictori: adrenalina, noradrenalina, endotelina 1, sistemul renin-angiotenzin-aldosteron, norepinefrina, dopamina, arginina, vasopresina, tromboxanul B2.

Sinteza prostaglandinelor (PGE) joacă un rol important în păstrarea funcției renale în multe situații critice ale organismului, așa ca dehidratarea, insuficiența cardiacă, șocul, ciroza hepatică decompensată, îndeosebi, în prezența nivelurilor crescute de renină, angiotenzină, noradrenalină sau vasopresină. PGE-2 face parte din grupul eicosanoidelor intrarenale (metaboliți ai acidului arachidonic), care sunt substanțe atât paracrine, cât și autocrine cu efect natriuretic. Alterarea sintezei de prostaglandine vasodilatatoare (PGE- 2) are inițial un rol adaptiv în ciroza hepatică și contribuie la reducerea activității sistemului nervos simpatic, la micșorarea sintezei reninei de către aparatul juxtaglomerular, are efect direct asupra glomerulilor prin răspuns antagonist la hormonii, care provoacă vasoconstricția. Tubii colectori sunt sursa principală de prostanoizi, îndeosebi ai PGE-2 (> 95%), în cirozele decompensate, înregistrându-se o creștere a excreției urinare de prostaglandină PGE-2, de 3 ori față de normal. Aceasta se

consideră drept un mecanism compensator în ischemia renală. Inhibarea sintezei de PGE-2 cu administrare de antiinflamatoare nesteroidiene este marcată de o scădere dramatică a filtratului glomerular și diminuarea răspunsului natriuretic al furosemidei și spironolactonei la pacienții cu ciroză și ascită. Studii experimentale pe șobolani cu ciroze experimentale au demonstrat, că injectarea intramusculară a PGE2 a inhibat creșterea proteinelor fazei acute de inflamație, contribuind la ameliorarea funcției renale și hepatice. Astfel elucidarea modificărilor de eliberare endogenă a prostaglandinelor renale ar contribui la elaborarea unor scheme moderne de prevenire și tratament medicamentos al perturbărilor funcționale renale în ciroza hepatică.

La ora actuală endotelina 1 (ET) este cel mai puternic vasoconstrictor natural cunoscut și este compusă din trei peptide (E-1, E-2, E-3), formate din 21 aminoacizi. În rinichi endotelinele sunt sintetizate de celulele glomerulare endoteliale, epiteliale, mezangiale și celulele tubulare, interpretând un rol important în fiziologia renală. ET-1 în ciroza hepatică are efect vasoconstrictor intens cu antrenarea hipersecreției de renină, scade reabsorbția apei prin antagonizarea efectelor vasopresinei asupra tubilor renali, micșorează filtrația glomerulară, datorită vasoconstricției arterelor interlobulare, aferente și eferente renale și reduce excreția de sodiu. La pacienții cu ciroză hepatică și ascită au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1, comparativ cu cele observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții normali. Un studiu efectuat de S. Pribilov, la 45 de pacienți cu ciroză hepatică class Child – Pugh B și C, fără hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și obezitate, denotă prevalența disfuncțiilor endoteliale la bolnavii cu ciroză avansată și ascită, tradusă prin nivelele crescute semnificativ ale endotelinei plasmatice la pacienții cu ciroză class Child –Pugh C. Sunt cunoscuți 2 receptori ai ET1: ET1-A receptori și ET1-B receptori, studiile lui Laleman au contribuit la depistarea acțiunii selective a acestora în ciroza hepatică, astfel perfuzia de antagoniști ai receptorilor A ai ET1 la șoricea a redus hipertensiunea portală prin dilatarea sinusozilor hepatici, iar perfuzia de antagoniști ai receptorilor B ai ET1 a crescut hipertensiunea portală prin contracția celulelor stelare sinusoidale. Administrarea mixtă a antagoniștilor respectivi micșorează hipertensiunea portală. Contribuția ET-1 în instalarea tulburărilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică, necesită în continuare studii suplimentare, iar încercările de a administra antagoniști ai receptorilor de endotelină în viitorul apropiat, pot contribui la tratamentul complicațiilor renale în ciroză și îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.

Una din cele mai severe complicații renale ale cirozei hepatice este SHR, o formă de insuficiență renală acută funcțională progresivă, potențial reversibilă, care survine ca rezultat al vasoconstricției arteriale renale la pacienții cu afecțiuni hepatice severe în absența semnelor de leziuni renale clinice, de laborator și morfologice. Mai frecvent este întâlnită în ciroza hepatică alcoolică și hepatita fulminantă, dar se poate instala și în adenocarcinom hepatic. Verigile implicate în patogenia SHR sunt numai parțial cunoscute, constituind un punct vulnerabil atât în domeniul hepato-

logiei, cât și al nefrologiei moderne. La ora actuală, două teorii tind să explice dezvoltarea SHR. Prima este cea a refluxului hepato-renal, cealaltă a vasodilatării arteriale. În stadiile incipiente ale cirozei hepatice și hipertensiunii portale perfuzia renală este menținută de antagonizarea factorilor vasodilatatori și vasoconstrictori. Odată cu progresarea bolii, evident, acest echilibru este deteriorat, ceea ce duce la prevalența vasoconstricției severe și necontrolate.

Teoria alternativă a patogeniei SHR susține, că vasoconstricția din SHR nu este determinată de hemodinamica sistemică, ci de deficitul de sinteză a vasodilatatoarelor. Efectul vasoconstrictor neurohumoral în SHR este antagonizat de factorii vasodilatatori renali, dintre care PGE-2 joacă un rol primordial. Valorile urinare ale metaboliților de prostaglandine sunt scăzute la pacienții cu SHR, comparativ cu bolnavii cu ciroză clas Child-Pugh C. Alte studii au arătat rezultate diametral opuse, care denotă că sinteza prostaciclinoi este crescută, dar excreția metaboliților urinari este deteriorată din motiv de prezență a insuficienței renale. Cert este faptul, că inhibarea sau antagonismul acestor substanțe, contribuie la modificarea perfuziei renale. Concentrația endotelinei 1 este crescută în SHR și corijează clearance-ul creatininei în cirozele decompensate. Expansiunea volemică ar părea, că crește secreția de ET-1, care la rândul ei pare a fi dependentă de endotoxinele circulante. În ce măsură hipoxia tisulară sau stresul oxidativ influențează secreția de endotelină nu este cunoscut. Creșterea peroxidării lipidice este frecventă în SHR și induce după unele studii sinteza endotelinei-1 in vitro. Administrarea de vasoconstrictori ai circulației splanhnice în combinație cu expansiunea volemică ameliorează evoluția SHR.

Materiale și metode

Au fost cuprinși în studiu 82 pacienți - 40 femei și 42 bărbați. În câmpul muncii au fost antrenați 22,5%, neangajați în muncă - 77,5%, dintre care pensionari - 15,2%, invalizi - 52,3 %, 10% pacienți s-au declarat șomeri. Vârsta pacienților din lotul de bază a fost cuprinsă între 31 și 70 de ani, cu media de $51,5 \pm 1,56$ ani. Pacienții repartizați în trei loturi: 30 de pacienți cu ciroză hepatică, clasa Child-Pugh A, 20 de pacienți cu ciroze hepatice, clasa Child-Pugh B, 32 bolnavi cu ciroze hepatice, clasa Child-Pugh C, inclusiv 12 pacienți diagnosticați cu SHR. Etiologia cirozei: toxică (etilică) - la 44 pacienți, virală (B, C) - la 38 pacienți. În studiu nu au fost incluși pacienții cu maladii asociate: hipertensiunea arterială, patologii primare ale miocardului, pericardului, cardiopatia ischemică, ateroscleroza generalizată, afecțiuni valvulare ale cordului, boli sistemice, diabet zaharat, neoplasme, bolnavi cu stenoză a arterelor renale, cu patologii cronice renale tubulo-interstițiale și glomerulare, cu IRC. Pacienții examinați se aflau într-un regim hiposodat, cu restricție de proteină, 1g la 1kg/corp pe zi în caz de encefalopatie hepatică avansată și SHR, restricție de apă în caz de hiponatriemie. Drept lot martor au servit 20 persoane practic sănătoase, vârsta cărora a fost cuprinsă între 25 și 66 de ani, cu media de $48,1 \pm 2,4$ ani, dintre care 10 bărbați (50%) și 10 femei (50%).

Tabelul 1

Caracteristica parametrilor clinici ai pacienților din lotul de bază conform clasei Child-Pugh

Parametri clinici	Child -Pugh A 32 p (n)	Child-Pugh B 20 p (n)	Child-Pugh C 32 p (n)
Sindrom asteno-neurotic	22	16	30
Sindrom hemoragic	8	16	28
Sindrom hepatomegalie	19	14	32
Sindrom splenomegalie	2	6	19
Sindrom ascitic	0	9	32
1.Ascită sensibilă la tratament diuretic	0	19	7
2.Ascită refractară la tratament diuretic	0	1	25
Sindromul ascito-edematos	0	14	30
Tulburări de diureză: 1. Oligurie 2. Anurie	0 0	9 0	18 2

Tabelul 2

Datele indicilor paraclinici la pacienții cu ciroză hepatică, incluși în studiu

Indicii biochimici	Pacienți cu ciroză clasa Child-Pugh A 32 pacienți	Pacienți cu ciroză clasa Child-Pugh B 20 pacienți	Pacienți cu ciroză clasa Child-Pugh C 20 pacienți	Pacienți cu Sindrom hepatorenal 12 pacienți	Grupul de control - 20 persoane 20 persoane
Clearance creatininei, ml/min	128,1 ± 10,5	110,4 ± 8,4	100,5 ± 7,9**	32,3 ± 0,7***	120 ± 10,1
Creatinina serică, mmol/l	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,10 ± 0,02**	0,61 ± 0,01***	0,03 ± 0,01
Urea serică, mmol/l	7,5 ± 0,2	8,5 ± 0,2	9,6 ± 0,3 *	28,3 ± 0,4***	6,4 ± 0,3
Natriul seric, mmol/l	144,3 ± 9,4	140,9 ± 8,6	136,6 ± 7,8	131,2 ± 5,3*	143 ± 5,4
Potasiul seric, mmol/l	4,3 ± 0,8	4,2 ± 0,6	4,7 ± 0,9	5,4 ± 0,8	4,5 ± 0,4
PGE-2 în ser, pg/ml	16,55 ± 0,40	12,65 ± 0,46*	10,23 ± 0,53*	7,22 ± 0,99**	17,67 ± 0,50
E1 serică, pg/ml	0,68 ± 0,103	1,54 ± 0,15 *	10,43 ± 2,22*	15,23 ± 3,44**	0,74 ± 0,111

* p < 0,05 comparativ cu lotul de control, ** p < 0,001, *** p < 0,0001.

Au fost efectuate investigațiile clinice și biochimice în incinta SCM „Sfânta Treime”. Ca măsură a ratei filtratului glomerular s-a folosit determinarea Clearance-ului creatininei endogene după formula lui Cockcroft și Gault. Determinarea ET-1 în ser a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică ELISA cu utilizarea chitului Endotelin - Assay Kit IBL. Rezultatele reacției ELISA au fost evaluate spectrofotometric (densitatea optică de 450 nm) prin intermediul analizatorului imunologic. Valorile PGE-2 în ser sunt greu de determinat din motiv de metabolizare rapidă a PGE2, care în circulația sanguină se află aproximativ 30 sec. Din acest motiv, de obicei, se identifică valorile metaboliților PGE-2. În studiu s-a folosit metoda imunoenzimatică cu chitul Prostaglandin E Metabolite Assay Kit, care include metaboliții majori ai PGE-2 într-un derivat comun stabil, determinat prin metoda EIA (pg/ml).

Rezultate și discuții

Drept cauză a exacerbării cirozei hepatice și motiv de internare în spital a fost în 43% de cazuri - încălcarea regimului igienico-dietetic, în 10,1% cazuri - acutizarea infecțiilor respiratorii cronice, în 40,4% - activitatea crescută a cirozei hepatice, în 6,5% cazuri - intoxicația cu alcool.

Astfel s-a constatat prevalența sindromului ascitic cu ascită refractară la tratament diuretic în stadiul Child-Pugh C, asociat cu tulburări severe de diureză. Sindromul hemoragic are tendință de creștere odată cu progresarea cirozei, este persistent și sindromul asteno-neurotic.

Clearance-ul creatininei ca și marker al ratei filtrației glomerulare în ciroza class Child - Pugh A este crescut compensator, odată cu progresia cirozei și administrarea mai frecventă a diureticelor, are tendință spre scădere, deși la valori normale. În prezența sindromului hepatorenal evident se decelează creșterea creatininei și ureei serice, scăderea clearance-ului creatininei (26 ml /min). De menționat, că azotemia în SHR nu atinge valori foarte înalte ca în uremie și nu este asociată de hiperpotasemie marcată, fapt confirmat și de studiul nostru. Valorile natriului seric au tendință de scădere cu creșterea severității afecțiunii. S-a constatat că valorile PGE-2, comparativ cu grupul de control, scade odată cu avansarea cirozei hepatice, iar în prezența SHR, când perfuzia renală este compromisă, efectul vasodilatator al PGE-2 se micșorează semnificativ.

La pacienții incluși în studiu, cu ciroză hepatică și ascită, au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1, comparativ cu cele

observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții din grupul de control. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatriemia, scăderea răspunsului la diuretice și instalarea edemelor refractare la tratament diuretic, îndeosebi la pacienții cu SHR.

Concluzii

1. Depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică.

2. În cirozele hepatice Clasa Child-Pugh C hemodinamică renală este deja compromisă și se caracterizează prin creșterea factorilor vasoconstrictori în absența ridicării valorilor creatininei și ureei endogene serice.

3. Azotemia în insuficiența renală acută din SHR nu atinge valori foarte înalte și nu este asociată de hipercalemie marcată.

4. Sinteza PGE2 în rinichi este treptat inhibată de perturbările hemodinamice renale odată cu avansarea cirozei hepatice, cea ce se traduce prin micșorarea valorilor PGE-1 în ser.

5. Se constată creșterea valorilor E1 ca cel mai marcat vasoconstrictor, cunoscut la pacienții cu ciroză hepatică, clasa Child-Pugh C și îndeosebi la pacienții cu SHR.

6. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatriemie, prezența edemelor refractare la pacienții cu ascită marcată.

Bibliografie

1. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2005;9:715-32.
2. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest.* 2004;126(5):1598-603.
3. Gattoni A, Marotta F, Vangieri B, et al. Hepatorenal syndrome. *Clin Ter.* 2004;155(9):375-89.

Lilia Vlasov

Catedra de Medicină Internă nr. 5

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Alecu Russo, 11

Tel.: 442191

Recepționat 16.04.2010

Eficacitatea antiinflamatorie și anti-*Helicobacter pylori* a ozonoterapiei în tratamentul bolii ulceroase

N. Bodrug¹, A. Nagara³, A. Zlatovcena², N. Antonova¹, V. Istrate², V. Bașcanschi², M. Ciobanu¹

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF “Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

³Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Anti-Inflammatory and Anti-*Helicobacter Pylori* Efficacy of Ozonotherapy in the Treatment of Ulcerous Disease

The aim of the study was to examine the effectiveness of ozonotherapy in eradicating *H. pylori* and its influence on histological structure of gastric and duodenal mucosa. 570 patients with *H. pylori* were examined and treated. All patients were treated in hospital. It was determined that the inclusion of ozonotherapy in the therapeutic complex of duodenal ulcer allows us to increase the efficiency by increasing the degree of eradication of *H. pylori* and the regenerative processes and, eventually, the scarring of ulcerous defect, diminishing the degree of inflammatory reaction of the mucosa, which leads to reduction of postulcerous sclerotic changes and scar expressivity.

Key words: ozonotherapy, ulcerous disease, *H. pylori*.

Противовоспалительная и анти-*Helicobacter Pylori* эффективность озонотерапии в лечении язвенной болезни

Целью исследования было изучение эффективности эрадикации *H. pylori* озонотерапией и её влияние на гистологическую структуру слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Обследовано 570 пациентов с *H. pylori*. Все пациенты лечились в стационаре. Было установлено, что включение озонотерапии в комплексное лечение язвы двенадцатиперстной кишки позволяет повысить эффективность лечения за счет повышения степени эрадикации *H. Pylori*, активации регенеративных процессов и уменьшения степени выраженности воспалительной реакции слизистой оболочки. И, как следствие, ускоряются сроки заживления язвенного дефекта, уменьшаются склеротические изменения и степень выраженности постязвенных рубцов.

Ключевые слова: озонотерапия, язвенная болезнь, *H. pylori*.

Introducere

Boala ulceroasă cu localizare duodenală sau gastrică este o afecțiune cronică recidivantă, evaluând cu acutizări și remisiuni, caracterizată prin prezența unui crater ulceros, ce produce

leziunile submucoasei gastrice sau duodenale, comparativ cu alterarea superficială a mucoasei – eroziuni.

Prevalența ulcerului duodenal în țările dezvoltate a populației adulte constituie 5-15%. Incidența ulcerului duodenal

prevalează de 4 ori mai frecvent, comparativ cu ulcerul gastric. Raportul femei-bărbați pentru ulcerul duodenal este de 2:1, dar fiind același și în ulcerul gastric.

Actualmente ca factori primordiali în declanșarea bolii ulceroase, conform datelor specialiștilor, se referă rolul *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidene, așa ca aspirina, ibuprofena, diclofenacul, voltarenul, etc.

Realizarea corelației dintre *H. pylori* și dezvoltarea ulcero-genezei se consideră o realizare semnificativă a secolului trecut în medicină. Prezența *H. pylori* în stomac se determină la 90% pacienți cu ulcer duodenal, dar cu o incidență mai rară - în cazul ulcerului gastric. Aceste bacterii pot provoca inflamații în peretele stomacului, facilitând astfel impactul cu conținut violent asupra mucoasei sale. Spectrul influenței nefavorabile ale *H. pylori* asupra mucoasei stomacului și duodenului este suficient de divers. Aceste bacterii produc o serie de enzime (ureaza, proteaza, fosfolipaza), distrugând bariera protectoare ale mucoasei, precum și diverse citotoxine. Cele mai patogene sunt tulpinile *H. pylori* - producătoare de citotoxină vacuolizată, ce induc la formarea vacuolelor citoplasmice și moartea celulelor epiteliale și tulpina-CagA, genă expresivă asociată cu citotoxină. Această genă codifică proteina, care are un efect direct dăunător asupra mucoasei stomacului. *H. pylori* contribuie la eliberarea interleukinelor în mucoasa gastrică, a enzimelor lizozomale, factorului de necroză tumorală, ce determină dezvoltarea proceselor inflamatorii în mucoasa gastrică.

În prezent, sunt elaborate metode extrem de eficiente de tratament al bolilor induse de *H. pylori*. Cu toate acestea, se apreciază unele deficiențe grave, așa ca: apariția de tulpini de *H. pylori* rezistente la antibiotice și, prin urmare, necesitatea elaborării de noi agenți antibacterieni. O consecință a acțiunii nediferențiate a preparatelor antibiotice - pot provoca dezvoltarea disbiozei; concomitent, frecvent se invocă reacțiile adverse la antibiotice; în paralel, costul tratamentului rămâne ridicat și se află în continuă majorare.

Toate acestea induc necesitatea identificării unor noi metode și abordări pentru tratamentul acestei patologii.

Scopul studiului: studierea eficacității ozonoterapiei în eradicarea *H. pylori*, precum și influenței ozonoterapiei asupra structurii histologice ale mucoasei gastrice și duodenale.

Material și metode

Au fost examinați și tratați 570 pacienți cu *H. pylori*. Toți pacienții au fost tratați în staționar. Toți bolnavii au primit alimentație dietetică (dieta numărul 1, 1b conform clasificării Institutului de Nutriție al Academiei de Științe Medicale). Pacienților li se oferea un mod de odihnă fizic și psihic.

Toți pacienții, în funcție de terapia administrată, au fost divizați în două loturi, primul lot a inclus 283 de pacienți, care au urmat terapia convențională, triploterapie antiulceroasă, iar al doilea lot - 287 de pacienți, au fost tratați cu ozonoterapie, în absența preparatelor antibacteriene. Au fost utilizate următoarele metode de terapie cu ozon:

- Perfuzie intravenoasă de Sol. NaCl 0,9% ozonată;
- Uleiuri ozonate per os;
- Apă potabilă ozonată per os.

Serul fiziologic ozonat a fost obținut prin sparging de amestec ozon-oxigen, cu concentrația de ozon dizolvată 3-4 mg/l, volumul soluției fiind de 400 ml. Astfel, o singură doză de ozon a fost echivalentă cu 1,2 - 1,6 mg. Cursul tratamentului a fost repartizat în 10 proceduri de ozonoterapie. Inițial procedurile se efectuau zilnic. Serul fiziologic ozonat fiind injectat intravenos, prin picurare, cu rata obișnuită de administrare (aproximativ 60 de picături pe minut). Soluția fiziologică ozonată se pregătea ex temporo și necesita administrarea imediată după ozonare (timpul de menținere a concentrației terapeutice de ozon).

Uleiul ozonat a fost pregătit în condiții speciale, fiind un amestec de uleiuri minerale, tratate cu ozon. Uleiul ozonat s-a administrat de 3 ori pe zi, cu 30 - 40 minute înainte de masă, câte o linguriță în termen de 2 săptămâni.

Apă ozonată se pregătea prin sparging de amestec ozon-oxigen, cu concentrația ozonului de 60-100 mg/l în apă distilată, în vase speciale, cu obținerea concentrației de ozon dizolvat în apă de 6 mg/l. Apa se administra de 3 ori pe zi, înainte de mese, câte 200 ml.

A fost efectuată o analiză comparativă a rezultatelor utilizării ozonoterapiei și schemei de tratament standard cu eradicarea *H. pylori*.

În regiunea antrală a mucoasei gastrice, *H. pylori* a fost depistat la toți pacienții. În corpul stomacului *H. pylori* a fost estimată în 35,1% cazuri, dar în mucoasa duodenului - numai în 3% cazuri.

Evaluarea rezultatelor tratamentului corespunzător perioadei de remisiune clinică și endoscopică, duratei cicatrizării ulcerului și gradului de eradicare a *H. pylori* a stabilit, că la utilizarea terapiei cu ozon s-a observat o reducere mai precoce a sindromului algic și dispeptic, la a 4 și 6-a zi de tratament respectiv. Utilizarea ozonoterapiei a contribuit la faptul, că la un număr mai evident de pacienți la finele tratamentului au dispărut semnele asociate de gastrită și duodenită. Ca urmare a ozonoterapiei s-a majorat procentul de eradicare a *H. pylori* la nivelul mucoasei gastrice în 98% cazuri, comparativ cu 67% în schema standard.

Concomitent, s-a constatat, că la utilizarea preparatelor antibacteriene au survenit efecte adverse ale mucoasei stomacului și duodenului, cu efect iritant. Aceasta se manifestă prin dificultatea realizării simultane de epitelizare a ulcerului, eradicare a *H. pylori* și remisiunea endoscopică.

La administrarea ozonoterapiei semnificativ s-a redus numărul complicațiilor în curs de dezvoltare, de la 34 (17,6%) în terapia convențională, până la 9 (3,13%) - la utilizarea ozonoterapiei.

A fost estimat impactul general al ozonoterapiei. Astfel, până la tratament, testele clinice și biochimice au fost în limitele normei. După efectuarea ozonoterapiei s-a observat devierea unor parametri în cadrul normei. În special, s-a determinat reducerea numărului leucocitelor și neutrofilelor nucleare ($p < 0,01$), reducerea VSH ($p < 0,05$).

La finele tratamentului s-a redus nivelul γ -globulinei, fibrinogenei, β -lipoproteidelor, transaminazelor (ALT, AST) ($p < 0,05$), bilirubinei și ale glucozei sanguine ($p < 0,01$). Toți pacienții, aflați sub supraveghere, au fost supuși examinării

endoscopice a stomacului și duodenului. A fost observată micșorarea precoce a hiperemiei mucoasei gastrice și duodenale pe fundal de terapie cu ozon, combinată cu datele descrise anterior - un procent mai înalt de apariție a remisiunii endoscopice pe fundalul administrării ozonoterapiei.

La examenul endoscopic s-a evidențiat prezența la 90,7% dintre pacienți a leziunii mucoasei gastrice și la 62,8% - duodenale. La examinarea microscopică a mucoasei a fost estimată înălțimea suprafeței - a superficial faviolar, infiltrarea lui de limfocitele interepiteliale. S-a investigat capacitatea funcțională a superficial faviolar superficial, în special secreția fucoglicoproteidelor. În lamina propria a mucoasei a fost estimată infiltrarea și componentele sale individuale: plasmocite, limfocite, neutrofile. S-a studiat microcirculația mucoasei. Datele sunt prezentate, ca o comparație a două tipuri de tratament antihelicobacter: cu și fără utilizarea ozonoterapiei.

Până la tratament, la toți pacienții cu semne de gastrită, înălțimea epitelului superficial a fost redusă. După efectuarea tratamentului antihelicobacter a crescut înălțimea mucocitelor. Cu toate acestea, numai la pacienții tratați cu ozonoterapie înălțimea epitelului superficial s-a schimbat veridic ($p < 0,001$). Așadar, la utilizarea ozonoterapiei majorarea înălțimii epitelului superficial a fost mai evidentă. În acest caz se manifestă efect regenerativ al ozonoterapiei asupra mucoasei.

La detectarea majorării înălțimii epitelului superficial a mucoasei gastrice, se investiga și capacitatea funcțională a acestuia. La administrarea ozonoterapiei s-a constatat o creștere semnificativă a activității funcționale a epitelului superficial ($p < 0,001$).

A fost studiată și compoziția celulară a stromei mucoasei gastrice.

Până la tratamentul administrat, la pacienții cu gastrită, s-a estimat majorarea numărului celulelor plasmatică, comparativ cu pacienții sănătoși ($p < 0,001$). După tratamentul efectuat cu utilizarea ozonoterapiei, gradul de infiltrare plasmocitară a scăzut cu o veridicitate înaltă ($p < 0,001$).

În cazul gastritei s-a determinat un nivel crescut al limfocitelor interepiteliale, cu diminuarea lui la finele tratamentului, preponderent la pacienții, care au urmat ozonoterapie, care a fost veridic argumentat. În cazul gastritei cu absența atrofiei în regiunea antrală a stomacului s-a estimat diminuarea numărului limfocitelor interepiteliale de la 154,8 până la 1000 ($p < 0,001$).

Ar trebui de remarcat faptul, că plasmocitele și limfocitele sunt celule imunocompetente. Reducerea numărului celulelor imunocompetente poate fi considerată, ca o manifestare a acțiunilor imunomodulatoare ale ozonoterapiei.

Una dintre caracteristicile mai importante ale gastritei active, induse de *H. Pylori*, se consideră infiltrarea mucoasei gastrice cu granulocite neutrofile.

La pacienții examinați s-a apreciat o creștere semnificativă a numărului de granulocite neutrofile. La finalizarea curei de tratament cu eradicarea *H. Pylori*, numărul de granulocite neutrofile a scăzut semnificativ ($p < 0,001$), atât la administrarea ozonoterapiei, cât și în absența ei ($p < 0,001$).

De asemenea, în urma studiului a fost stabilită o reducere mai expresivă a numărului de neutrofile la pacienții, care au urmat ozonoterapie.

La evaluarea dimensiunilor capilarelor mucoasei gastrice, s-a constatat o diminuare a mărimii capilarelor la finele tratamentului, cu o veridicitate semnificativă preponderent la bolnavii, care au urmat ozonoterapie ($p < 0,001$). Modificări similare apar și în venulele mucoasei gastrice.

E necesar de remarcat faptul, că în toate cazurile comparative ale tratamentului de eradicare a *H. Pylori* cu ozonoterapie și în absența ei, s-a determinat o eficacitate mai semnificativă a impactului în tratamentul cu utilizarea de ozon, la evaluarea indicilor mucoasei gastrice și duodenale. La majoritatea cazurilor se estimează o veridicitate majoră a diferențelor ($p < 0,001$).

Concluzii

1. Includerea ozonoterapiei în tratamentul complex al ulcerului duodenal ne permite majorarea eficacității terapiei, a gradului de eradicare a *H. pylori*, activizării proceselor regenerative și a termenului de cicatrizare a defectului ulceros.

2. Metoda ozonoterapiei determină micșorarea gradului reacției de inflamație a mucoasei, ce induce la diminuarea expresivității schimbărilor sclerotice și cicatriciale post-ulceroase.

Bibliografie

- 2nd International Symposium on Ozone Applications. Abstracts. Ozone in Medicine. Part 2. Havana. 1997.
- Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine. *Br. J. Biomed. Sci.* 1999;56(4):270-9.
- Bocci V. Ozonotherapy today. Proceedings of the 12-th World Congress of the International Ozone Association. Lille. 1995;13-27.
- Miura T, Suzuki S, Sakurai S, et al. Structure elucidation of ozonated olive oil. Proceedings of the 15-th World congress. London. 2001;72-77.
- Viebahn R. The use of ozone in medicine. 2nd ed. Heidelberg: Karl F. Haug Publishers. 1994;178.
- Каратаев СД, Максимов ВА, Чернышев АЛ. Озонотерапия язвенной болезни 12-перстной кишки. 3-я Всерос. науч. практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». 1998;109-110.
- Контрощикова КН. К вопросу о биорегуляторном эффекте озона. 3-я Всерос. науч.-практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». 1998;12-13.
- Максимов ВА, Каратаев СД, Чернышев АЛ. Озонотерапия в гастроэнтерологии (обзор). *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 1998;2:28-31.
- Максимов ВА, Чернышев АЛ, Каратаев СД. Озонотерапия. М. 1998;14.
- Максимов ВА, Щербина ТМ. Использование озона в лечении пациентов с гастродуоденальной патологией и сахарным диабетом. 1-й Российский съезд геронтологов и гериатров. Самара, 1999;192.
- Озон в биологии и медицине. Тезисы докладов 2-й Всероссийской научно-практической конференции, Н. Новгород, 1995. Н. Новгород. 2000.
- Миненков АА, Филимонов РМ, Покровский ВИ, и др. Основные принципы и тактика озонотерапии (Пособие для врачей). 2000;40.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor
Catedra Medicină internă nr. 6
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. A. Pușkin, 51
Tel.: 227773

Recepționat 16.04.2010

Modificările fluxului sanguin portal la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu ozonoterapie

N. Bodrug¹, B. M. Neamțu², V. Parasca³, D. Barba¹, L. Barg³, M. Ciobanu³

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF "Nicolae Testemițanu"

²Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu, România

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

Portal Blood Flow Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Ozone Therapy

We examined 114 patients with chronic hepatitis C, of which 80 were men (70%) and 34 women (30%) aged from 34 to 54. In patients with chronic hepatitis C, major disturbances of venous and hepatic arterial blood flow are present. Inclusion of ozone therapy in the complex treatment allows a major compensation of blood flow in the liver.

Key words: ozone therapy, chronic hepatitis, portal blood flow.

Изменения портального кровотока у пациентов с хроническим гепатитом С при использовании озонотерапии

Были обследованы 114 пациентов с хроническим гепатитом С, из которых 80 мужчин (70%) и 34 женщины (30%) в возрасте от 34 до 54 лет. У больных с хроническим гепатитом С имеются нарушения венозного и артериального печеночного кровотока. Включение озонотерапии в комплексное лечение позволяет компенсировать нарушения кровотока печени.

Ключевые слова: озонотерапия, хронический гепатит, портальный кровоток.

Introducere

Globalizarea problemelor, definite de hepatita cronică virală C (HVC C), dictează necesitatea precizării aspectelor etiopatogenetice, a particularităților structurale, reperelor terapeutice și de profilaxie ale hepatopatiilor. Ele s-au impus categoric printre problemele de valență medico-socială datorită creșterii incidenței acestora în ultimele decenii (până la 20%), gravității lor evolutive (majorarea cazurilor de spitalizare de 2 ori, invalidizare - până la 10%), severității prognostice, precum și enormelor costuri impuse de tratamentul și recuperarea bolnavilor [6]. O importanță majoră în patogeneza maladiei hepatice survine fluxului sanguin, dar la un anumit stadiu al bolii devine factorul determinant în cursul și prognosticul bolii.

Pe parcursul ultimilor ani, printre metodele non-invasive de diagnostic ale HVC C și hipertensiunii portale un rol important le revine metodelor non-invasive de diagnostic - cele ultrasonografice [1, 4, 7, 8]. Datele din literatura mondială sugerează, că scanarea duplex a sistemului vascular portal în asociere cu cartografierea Doppler color, constituie standardul de aur pentru depistarea afectării fluxului sanguin portal în maladiile ficatului [9].

Cu toate acestea, până în prezent în literatura de specialitate rămân date contradictorii referitor la parametrii fluxului sanguin în vasele sistemului portal în HVC C. De asemenea, rămâne deschisă întrebarea cu privire la modul de corecție al dereglărilor existente.

Scopul studiului: Evaluarea efectului ozonoterapiei asupra stării circulației fluxului arterial și venos hepatic.

Materiale și metode

Au fost examinați 114 pacienți cu hepatită cronică virală C, dintre care 80 erau bărbați (70%) și 34 femei (30%), cu

vârsta cuprinsă între 34 și 54 de ani. Diagnosticul a fost stabilit conform acuzelor, anamnezei, datelor obiective, de laborator - biochimice, virusologice, precum și rezultatelor de scanare a ficatului, ecografiei, splenoportografiei, radioscopiei esofagului și stomacului, videoesofagogastroduodenoscopiei; la 43 de pacienți (37,32%), diagnosticul a fost confirmat prin laparoscopie cu biopsie și studiul morfologic al țesutului hepatic.

În studiu s-au evaluat datele ultrasonice ale ficatului și splinei (contururile, structura, mărimea). La efectuarea doppleroscopiei și Doppler color de cartografiere a vaselor sanguine din cavitatea abdominală, s-au studiat vena portă și vena splenică, artera hepatică și splenică comună, cu evaluarea diametrului, vitezei maxime sistolice a fluxului sanguin (V_{max}), vitezei diastolice finale a circuitului sanguin (V_{min}), a vitezei maxime liniare a fluxului de sânge, a fost calculat debitul sanguin (Q).

Pentru vena portă a fost calculat indicele de congestie (CI), pentru evaluarea integrată a raportului fluxului de sânge în vena porta și splenică - indicele sanguin portal splenic (ISPS), pentru evaluarea fluxului de sânge în artere se aprecia indicele de pulsație (IP) și indicele rezistenței vasculare periferice (IRVP), pentru evaluarea integrată a raportului dintre fluxul sanguin arterial și venos în perfuzia arterială hepatică se calcula indicele perfuziei arteriale (IPA), pentru evaluarea relației dintre parametrii fluxului sanguin în vena portă și artera hepatică comună - indicele hepatic vascular (IHP), pentru evaluarea relației dintre parametrii fluxului sanguin în vasele splenice (vene și artere) - indicele vascular splenic (IVS).

Rezultate și discuții

În funcție de tratament, toți pacienții au fost divizați în două loturi. Primul lot a inclus 71 de pacienți, care, conco-

Tabelul 1

Parametrii fluxului sanguin venos al sistemului portal

Indicii	Bolnavii cu HVC C			Lotul de control
	Până la tratament	După tratament		
		Lotul I	Lotul II	
Dvp (mm)	13,4 ± 0,3	11,3 ± 0,44	12,6 ± 0,65	10,4 ± 0,51,3
Vmax vp (cm/s)	20,9 ± 1,1	31,8 ± 1,94	22,8 ± 1,15	34,4 ± 2,01,3
Vmin vp (cm/s)	14,8 ± 0,9	19,8 ± 0,94	15,8 ± 0,85	22,4 ± 1,71,3
TAMXvp (cm/s)	17,9 ± 1,2	26,9 ± 1,14	19,9 ± 1,25	28,3 ± 1,71,3
Qvp (ml/m)	1360 ± 90	1396 ± 112	1372 ± 80	1430 ± 118
CI	0,087 ± 0,007	0,041 ± 0,0084	0,077 ± 0,0075	0,034 ± 0,0021,3
Dvs (mm)	11,0 ± 0,4	7,2 ± 0,44	10,0 ± 0,45	6,8 ± 0,251,3
Vmax vs (cm/s)	19,6 ± 0,8	19,8 ± 0,8	19,6 ± 1,6	20,8 ± 2,1
Vmin vs (cm/s)	14,0 ± 0,7	13,9 ± 0,8	14,0 ± 0,9	13,3 ± 1,3
TAMXvs (cm/s)	16,8 ± 1,0	16,9 ± 1,0	16,8 ± 1,1	17,3 ± 1,5
Qvs (ml/m)	673 ± 54	403 ± 644	573 ± 545	365 ± 481,3
ISPS	1,9 ± 0,2	2,9 ± 0,44	2,0 ± 0,25	3,1 ± 0,41,3

Notă: 1 - diferențe statistic veridice între indicii din lotul de control și a indicatorii pacienților până la tratament; 3 - diferențe statistic veridice între indicii din lotul de control și indicii din I lot de pacienți după tratament; 4 - diferențe statistic veridice între indicii pacienților până la tratament, comparativ cu pacienții primului lot după tratament; 5 - diferențe statistic veridice între indicii pacienților din primul lot și indicii pacienților din lotul II, după tratament.

Tabelul 2

Parametrii fluxului sanguin arterial

Indici	Pacienți cu HVC			Lotul de control
	Până la tratament	După tratament		
		I lot	II lot	
Dahc (mm)	5,4 ± 0,2	5,1 ± 0,2	5,3 ± 0,2	5,0 ± 0,11,3
Vmax (cm/s)	110 ± 5	107 ± 4	109 ± 4	105 ± 3
Vmin (cm/s)	30 ± 2	30 ± 2	30 ± 2	31 ± 1
TAMX (cm/s)	59 ± 3	57 ± 4	58 ± 3	56 ± 3
Qahc (ml/m)	764 ± 49	694 ± 594	754 ± 505	680 ± 441,3
Plahc	1,57 ± 0,05	1,41 ± 0,054	1,53 ± 0,05	1,36 ± 0,061,3
Rlahc	0,75 ± 0,01	0,72 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,71 ± 0,011
ИАП	0,40 ± 0,025	0,34 ± 0,036	0,39 ± 0,026	0,32 ± 0,021,3
ПСИ	12,8 ± 0,9	19,8 ± 0,94	14,8 ± 0,95	20,7 ± 1,81,3
Dal (mm)	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,1
Vmax (cm/s)	76 ± 4	76 ± 6	76 ± 4	77 ± 6
Vmin (cm/s)	26 ± 2	29 ± 3	28 ± 3	31 ± 11,3
TAMX (cm/s)	47 ± 3	48 ± 4	47 ± 3	48 ± 3
Qal (ml/m)	710 ± 71	767 ± 71	721 ± 70	769 ± 64
Plal	1,17 ± 0,06	0,99 ± 0,064	1,12 ± 0,065	0,93 ± 0,041,3
Rlal	0,66 ± 0,02	0,60 ± 0,024	0,64 ± 0,02	0,59 ± 0,021,3
ССИ	14,6 ± 1,4	17,8 ± 1,44	15,2 ± 1,4	18,9 ± 1,21,3

Notă: 1 - diferențe statistic veridice între indicii din lotul de control și indicatorii pacienților până la tratament; 3 - diferențe statistic veridice între indicii din lotul de control și indicii din I lot de pacienți după tratament; 4 - diferențe statistic veridice între indicii pacienților până la tratament, comparativ cu pacienții primului lot după tratament; 5 - diferențe statistic veridice între indicii pacienților din primul lot și indicii pacienților din lotul II, după tratament.

mitent cu terapia complexă, au administrat ozonoterapie. Al doilea lot a inclus 43 de pacienți, tratați fără includerea ozonoterapiei. Pentru a studia situația fluxului sanguin portal în hepatita cronică virală C și modificările pe parcursul tratamentului, toți pacienții au fost examinați conform planului unificat. Lotul de control l-au constituit 22 de voluntari sănătoși.

Datele privind parametrii fluxului sanguin venos și arterial în sistemul portal, până și după tratament sunt prezentate în tab. 1 și 2.

Astfel, după cum rezultă din tab. 1, la pacienții cu hepatită cronică virală C s-a determinat majorarea veridică semnificativă a diametrului venei porta și lienalis, CI și diminuarea parametrilor vitezei liniare a fluxului sanguin în vena porta (V_{max} , V_{min} , TAMH), comparativ cu lotul de control. Indicatorii vitezei de volum sanguin (Q_{vp}) în vena portă, în ambele loturi nu se diferențiau semnificativ veridic. Concomitent Q_{vi} în vena lienalis la pacienții cu hepatită cronică virală C a fost semnificativ mai majoră decât în lotul de control. ISPS a fost semnificativ mai diminuat la pacienții cu hepatită cronică virală C, comparativ cu lotul de control.

Astfel, la pacienții cu hepatită cronică virală C, survin dereglări în hemodinamica portală: o diminuare nesemnificativă a vitezei liniare a fluxului sanguin în vena portă și o creștere a diametrului venei lienalis și vitezei volumului fluxului sanguin. Pe parcursul tratamentului la pacienții lotului I, indicii circulației venoase au suferit modificări semnificative și valorile lor au fost mai aproape de cele din grupul de control. La pacienții lotului II, deasemenea s-au determinat modificări pozitive, dar nu au fost statistic veridice.

Conform tab. 2, la pacienții cu hepatită cronică virală C, diametrul arterei hepatice a fost semnificativ mai mare decât în lotul de control. S-a determinat tendința de creștere a volumului de viteză a fluxului sanguin în artera hepatică la pacienții cu hepatită cronică virală C, comparativ cu lotul de control, dar diferențele nu au fost veridice. PI și RI în artera hepatică, la pacienții cu hepatită cronică virală C, au fost semnificativ mai mari, comparativ cu lotul de control. În plus, IAP la pacienții cu hepatită cronică virală C a fost semnificativ mai mare decât în lotul de control, indicând la o creștere a proporției de perfuzie arteriale în aprovizionarea sanguină a ficatului în acest lot de pacienți. IFP a fost semnificativ mai diminuat la pacienți, comparativ cu lotul de control.

La evaluarea parametrilor fluxului sanguin în artera splenică s-au înregistrat o majorare veridică semnificativă ale

PI și RI la pacienții cu hepatită cronică virală C, precum și scăderea semnificativă a ISD, comparativ cu lotul de control. La finalizarea curei de tratament, repetat s-au evaluat indicii circulației sanguine arteriale a ficatului. Ca urmare s-a constatat, că la pacienții tratați cu ozonoterapie, s-a estimat o dinamică pozitivă al fluxului sanguin arterial hepatic, statistic veridic. În lotul pacienților, care n-au administrat ozonoterapie, modificările indicilor fluxului sanguin arterial hepatic au avut aceeași direcție, dar nu au fost statistic veridice.

Concluzii

1. La pacienții cu hepatită cronică virală C sunt prezente dereglări majore în fluxul sanguin hepatic venos și arterial.
2. Includerea ozonoterapiei în tratamentul complex permite compensarea mai evidentă a dereglărilor fluxului sanguin hepatic.

Bibliografie

1. Greenberg BO. Starea fluxului sanguin portal în boli hepatice cronice difuze. Teza de disertație. cand. șt. med. Astrahan. 1999;24.
2. Kamalov SP. Valoarea de examinare cu ultrasunete a sistemului de vena portă pentru a identifica sindromul de hipertensiune portală la pacienții cu ciroză hepatică. 1 Congres al Asociației de specialiști de diagnosticare cu ultrasunete în medicina. M. 1991.
3. Kuntsevich FȘI, Scuba ND, Belolapotko EO. Rolul de studii cu ultrasunete complexe în diagnosticul diferențial al formațiunilor hepatice focale. Liniile directe. M., 1997;23.
4. Kuntsevich FȘI, Belolapotko EO. Doppler color de cartografiere și impulsuri navele abdominale Doppler. În: Ecografia Doppler diagnosticul de boli vasculare. Ed. Nikitin Yu. M. și Truhanov O. 1998;297-329.
5. Lea Goldman. Aspectele cantitative ale gândirii clinice. Medicină Internă. M.: Medicina. 1993;36-50.
6. Khazanov SI, Janashia OE, Nekrasov NH. Cauzele de deces și a mortalității în boli ale sistemului digestiv, în Federația Rusă și țările europene. *Ross. J. Gastroenterol., Gepatol.* 1996;3(6):14-19.
7. Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. Flowmetry Doppler - aplicații clinice la pacienții hipertensivi portal. Portal hipertensiune arterială (aspecte clinice și fiziologice). Springer Verlag. 1991;13:161-182.
8. Koslin DB, Berland LL. Duplex examinarea Doppler a ficatului și a sistemului venos portal. *J. Clin. Ultrasunete.* 1987;15:675-686.
9. Seitz K, Wermke W, Haag K. Ecografie în hipertensiunea portală și sfaturi. Freiburg. 1998;64.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. A. Puskin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Influența ozonoterapiei asupra statutului imun umoral și celular la pacienții cu ulcer duodenal

N. Bodrug¹, C. S. Berghea Neamțu², B. M. Neamțu², M. Țiberneac³, V. Parasca³, M. Ciobanu³, D. Babră¹

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF "Nicolae Testemițanu"

²Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, România

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

Influence of Ozonotherapy on Humoral and Cellular Immunity in Patients with Duodenal Ulcer

The study included 180 patients with chronic duodenal ulcer *H. pylori* associated in exacerbation. The patients underwent: physical examination, laboratory diagnosis fibrogastroscopy and laboratory exams for *H. pylori*. Under the influence of ozonotherapy both cellular and humoral components of the immune status were stimulated. Sometimes the effects of ozonotherapy occurred 6 weeks after the treatment. It was established that the inclusion of ozonotherapy with the standard treatment contributed to the increase of *H. pylori* eradication.

Key words: ozonotherapy, immune status, *H. pylori*, ulcerous disease.

Влияние озонотерапии на показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных с дуоденальной язвой

В исследование были включены 180 больных хронической язвой двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и положительной *H. pylori*. Изучено влияние озонотерапии на клеточные и гуморальные звенья иммунитета. При исследовании иммунного статуса наблюдалась активация Т- и В-клеточного ответа. Эффективность озонотерапии наблюдалась через 6 недель после окончания лечения. Было установлено, что включение озонотерапии в базисное лечение способствовало увеличению эрадикации *H. pylori*.

Ключевые слова: озонотерапия, иммунный статус, *H. pylori*, язвенная болезнь.

Introducere

Boala ulceroasă este o problemă majoră medicală și socio-economică de sănătate publică, fiind în permanentă creștere și cauzând o morbiditate. Maladia ulceroasă, în pofida numeroaselor studii efectuate privind diagnosticul și tratamentul, continuă a fi o problemă actuală a medicinei contemporane. Actualitatea este reflectată de analiza datelor epidemiologice, având o incidență majoră a patologiei, în special la persoanele apte de muncă.

Concepția contemporană în patogeneza ulcerului peptic constituie modificarea raportului între factorii de agresiune și factorii de protecție a mucoasei gastroduodenale. Principalul factor de protecție a mucoasei îl constituie integritatea membranelor celulare, dependente de densitate, hidrofilitate, gradul de oligamerizare a proteinelor membranare, cu dereglarea în diverse maladii.

Conform ultimelor cercetări științifice s-a demonstrat cert implicarea *Helicobacter pylori* în etiopatogeneza bolii ulceroase. Aceste bacterii pot provoca inflamații în perețele stomacului, facilitând astfel impactul cu conținut violent asupra mucoasei sale. Spectrul efectelor adverse ale *Helicobacter pylori* pe mucoasa stomacului și duodenului, sunt suficient de diverse. Cele mai patogene sunt tulpinile *Helicobacter pylori* - producătoare de cytotoxină vacuolizată, ce duc la formarea de vacuole citoplasmice și pierderea celulelor epiteliale, și a tulpinei-CagA, a genei asociate cu cytotoxină. *Helicobacter pylori* contribuie la eliberarea în mucoasa gastrică a interleukinelor, enzimelor lizozomale, factorului de necroză tumorală, ce determină dezvoltarea proceselor inflamatorii în mucoasa gastrică.

Printre factorii, care afectează mucoasa gastro-duodenală, un rol primordial revine dereglărilor sistemului imun local și general.

Deaceea necesitatea noilor principii în tratamentul bolnavilor cu maladie ulceroasă, cu intensificarea proceselor de regenerare reprezintă o problemă actuală.

Scopul studiului: determinarea rolului și posibilităților ozonoterapiei în corecția dereglărilor statutului imun la pacienții cu maladie ulceroasă.

Material și metode

În studiu au fost incluși 180 pacienți cu ulcer cronic duodenal în stadiul de acutizare, *H. pylori* asociat. Bolnavilor din studiu li s-au efectuat: examenul obiectiv, diagnosticul de laborator fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS), studiul de laborator al *H. pylori*.

Cantitatea imunoglobulinelor IgA, IgM, Ig G a fost studiată prin metoda imunodifuziei radiale în gel (după G. Mancini).

În dependență de caracterul curei administrate, bolnavii au fost divizați în două loturi: primul lot (n-105), administrau terapia triplă antiulceroasă. Al doilea lot l-au constituit 75 de pacienți, tratați cu ozonoterapie, în absența preparatelor antibacteriene. Lotul bolnavilor investigați au fost identice după sex, vârstă și greutatea evoluției maladii.

S-au folosit următoarele metode de terapie cu ozon:

- perfuzie intravenoasă de Sol. NaCl ozonată;
- ingerarea de uleiuri ozonate;
- apă potabilă ozonată per os.

Serul fiziologic ozonat a fost obținut prin combinarea - diluarea amestecului ozon-oxigen, a concentrației de ozon în

intervalul 60 - 100 mg/l, în soluție izotonică sterilă de NaCl, care solicită o concentrație de ozon dizolvată de 3-4 mg/l. Volumul de soluție era de 400 ml. Astfel, o singură doză de ozon a fost egală cu 1,2 - 1,6 mg. Cursul tratamentului a fost repartizat în 10 proceduri de ozon. La începutul tratamentului perfuziile se efectuau zilnic. Serul fiziologic ozonat era injectat în venă, prin picurare, cu rata obișnuită de administrare (aproximativ 60 de picături pe minut). Soluție fiziologică ozonată se pregătea ex temporo și necesita administrarea imediată după ozonare (timpul de menținere a concentrației terapeutice de ozon).

Uleiul ozonat se pregătea în condiții speciale, dintr-un amestec de uleiuri minerale, tratate cu ozon. Uleiul ozonat era administrat de 3 ori pe zi, cu 30 - 40 minute înainte de masă, câte o linguriță în termen de 2 săptămâni.

Apă oxigenată se pregătea prin diluarea amestecului ozon-oxigen, cu concentrația ozonului de 60-100 mg/l în apă distilată, în vase speciale, cu obținerea concentrației de ozon, dizolvat în apă de 6 mg/l, se prescria de 3 ori pe zi, înainte de mese, câte 200 ml.

Analiza statistică s-a efectuat cu folosirea programului de calculator Statistica 5.

Rezultate și discuții

La toți pacienții în mucoasa gastrică a regiunii antrale, a fost detectat *Helicobacter pylori*. În corpul stomacului *Helicobacter pylori* a fost depistat la 35,1% dintre pacienți, pe mucoasa ulcerului duodenal, doar la 3% dintre bolnavi.

La evaluarea rezultatelor tratamentului, conform perioadei de remisie clinică și endoscopică, duratei cicatrizării ulcerului și gradului de eradicare a *Helicobacter pylori* a fost stabilit, că la utilizarea terapiei cu ozon, s-a observat o reducere mai rapidă a sindromului algic și dispeptic, la a 4 și a 6-a zi de tratament respectiv. Utilizarea ozonoterapiei a dus la faptul, că la un număr mai mare de pacienți, la finele tratamentului au dispărut semnele asociate de gastrită și duodenită. Ca urmare a tratamentului cu ozon, s-a majorat procentul de eradicare a *Helicobacter pylori* la nivelul mucoasei gastrice în 98% dintre cazuri, comparativ cu 67% din schema standard.

Concomitent, s-a constatat, că la utilizarea preparatelor antibacteriene au survenit efecte adverse pe mucoasa stomacului și ulcerului duodenal, cu efect iritant. Acestea s-au manifestat prin dificultatea realizării simultane de epitelizare a ulcerului, eradicarea *Helicobacter pylori* și remisiei endoscopice.

La administrarea ozonoterapiei, s-a redus semnificativ numărul de complicații în curs de dezvoltare, de la 34 (17,6%) în terapia convențională, până la 9 (3,13%), la utilizarea ozonoterapiei.

A fost estimat impactul general al ozonoterapiei. Astfel, până la tratament indicii investigațiilor clinice și biochimice au fost în limite normale. După efectuarea ozonoterapiei, s-a apreciat o variabilitate la unii parametri în limitele normei. În special, s-a estimat diminuarea numărului leucocitelor și neutrofilelor nucleare ($p < 0,01$), reducerea VSH ($p < 0,05$); reducerea γ -globulinei, fibrinogenului, β -lipoproteinelor și transaminazelor (alanin și acidul aspartic), ($p < 0,05$); bilirubinei și glucozei sanguine ($p < 0,01$).

La toți pacienții, aflați sub supraveghere, li s-a efectuat examinarea endoscopică a stomacului și bulbului duodenal 12. S-a estimat diminuarea precoce a hiperemiei mucoasei gastrice și duodenale la finele ozonoterapiei, ce corespund datelor descrise preventiv, procentul major de cicatrizare, la administrarea ozonoterapiei.

La examinarea endoscopică s-a evaluat afectarea mucoasei stomacului la 39,2% dintre pacienți, iar la 62,8% s-au determinat leziuni ale bulbului duodenal.

La examinarea microscopică a mucoasei a fost estimată înălțimea suprafeței epitelului superficial și infiltrarea limfocitelor mezepiteliale. A fost studiată capacitatea funcțională a epitelului superficial, în special, secreția fukoglicoproteinelor. În placa proprie a mucoasei s-a estimat infiltrarea și componentele sale individuale: plasmocitele, limfocitele, neutrofilele. A fost studiată microcirculația mucoasei. Rezultatele au fost evaluate prin comparația tratamentului de eradicare a *Helicobacter pylori*, administrat: ozonoterapia și în absența administrării ozonului.

Până la tratament, la toți pacienții cu simptome de gastrită, a fost apreciată reducerea înălțimii epitelului superficial. După administrarea tratamentului de eradicare, se majora înălțimea mucocitelor. Cu toate acestea, numai la pacienții, care au urmat ozonoterapie, se aprecia o dinamică de evaluare a înălțimii epitelului de suprafață ($p < 0,001$). Astfel, în acest caz, se determină efectul regenerativ al ozonului asupra mucoasei.

La detectarea majorării înălțimii epitelului superficial al mucoasei gastrice, se investiga și capacitatea funcțională a acestuia. La administrarea ozonoterapiei s-a constatat o creștere semnificativă a activității funcționale a epitelului superficial ($p < 0,001$).

Rezultatele obținute în urma studiului efectuat, au evidențiat influența pozitivă a ozonoterapiei la pacienții cu maladie ulceroasă, asupra sistemului imun celular și umoral.

Au fost evaluați indicii imunității umorale, cum ar fi nivelul în sânge a IgG, IgA, IgM, IgE, al complexelor imune circulante. Indicatorii imunității celulare evaluate, absolute și procentuale, fiind: celule CD3 (T-limfocite mature), celule CD4 (T-helper), celule CD8 (T-supresoare), celule CD72 (B limfocite), CD 16 (NK-celule), raportul dintre CD4/CD8 celule, activitatea fagocitară a leucocitelor.

Monitorizarea indicilor imunologici cu evaluarea rezistenței nespecifice la pacienții, care au urmat ozonoterapie, a relatat majorarea activității leucocitare fagocitare.

S-a constatat, că până la tratament la toți pacienții examinați, au fost aproape de 2 ori mai redus numărul de IgG. După tratamentul standard, concentrația Ig G s-a majorat relativ ($p > 0,05$), cu o majorare veridică peste 6 săptămâni de tratament. Administrarea ozonoterapiei deasemenea a indus o majorare nesemnificativă a concentrației IgG după tratament ($p > 0,05$), dar cu o creștere veridică după 6 luni de tratament ($p < 0,001$).

Investigarea complexelor imunocirculante (CIC) a fost efectuată conform cu 2 metode. La evaluarea CIC s-a estimat diminuarea indicelui până la tratament, comparativ cu datele normative ($p < 0,001$) și nemodificarea CIC după tratamentul triplu administrat.

La efectuarea ozonoterapiei, numărul CIC s-a majorat de la 0,03 până la 0,04 (norma 0,04) un. dens. opt.

La evaluarea verigii celulare a statusului imun a fost stabilită majorarea concentrației absolute a limfocitelor T (CD3) până la tratament ($p < 0,001$). Tratamentul antihelicobacter standard nu a indus o schimbare evidentă a cantității celulelor CD3, cu menținerea cantității celulelor CD3 majorate atât la finele tratamentului și peste 6 săptămâni ($p < 0,05$). În același timp pe fundalul ozonoterapiei s-a determinat o diminuare evidentă a cantității celulelor CD3 până la normă.

Concentrația absolută a celulelor CD4 a fost elevată ($p < 0,001$). Tratamentul standard nu a contribuit la o variație considerabilă a numărului celulelor CD4. Cantitatea lor era majorată la finele tratamentului și peste 6 săptămâni ($p < 0,01$). Pe fundalul ozonoterapiei, cantitatea celulelor CD4 a diminuat neesențial, persistând majorat comparativ cu indicii normei. În pofida acestui fapt, peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului cantitatea celulelor CD4 s-a micșorat considerabil, fiind în limitele normei ($p > 0,05$).

T-helperii, fiind răspunzători de detectarea antigenului, elimină γ -interferon, ce activează macrofagii și contribuie la lichidarea eficace a paraziților intracelulari (E. S. Golub, 1991).

Concentrația relativă a celulelor CD8 (T-supresoare/T-killer) până la tratament a fost evident diminuat, în comparație cu valorile normei ($p < 0,01$). După tratamentul administrat standard, cantitatea celulelor CD8 s-a majorat ($p < 0,05$), persistând diminuat peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului.

Efectuarea ozonoterapiei a contribuit la o majorare mai evidentă a cantității celulelor CD8 ($p < 0,001$), fiind diminuate după tratament comparativ cu valorile normei ($p < 0,001$).

Concentrația relativă a celulelor CD16 (NK-celule-killeri naturali) până la tratament, fiind în limitele normei. Tratamentul antihelicobacter standard nu a contribuit la o variație evidentă a cantității celulelor CD16. Administrarea ozonoterapiei a contribuit la o majorare evidentă a celulelor CD16 ($p < 0,001$). Peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului, concentrația relativă a celulelor CD16 a revenit la valorile normei.

Concentrația absolută a celulelor CD16 până la tratament a fost majorat, comparativ cu valorile normei ($p < 0,05$). După

efectuarea tratamentului antihelicobacter standard, concentrația celulelor CD16 a diminuat până la valorile normei. Pe fundalul ozonoterapiei s-a estimat majorarea concentrației celulelor CD16 practic de 2 ori ($p < 0,001$), fiind același și peste 6 săptămâni de la finele tratamentului. S-a determinat normalizarea concentrației limfocitelor B, inițial fiind diminuate. Raportul celulelor CD4, CD8, indicele activității fagocitare a leucocitelor la finele tratamentului s-a normalizat.

Concluzii

Așadar, sub influența ozonoterapiei se determină stimularea verigii atât celulare, cât și umorale a statusului imun. La evaluarea imunității celulare s-a estimat activizarea răspunsului T și B-celular. Uneori manifestările eficacității ozonoterapiei au loc peste 6 săptămâni după finisarea tratamentului. S-a stabilit, că asocierea ozonoterapiei la tratamentul standard a contribuit la majorarea eradicării *H. pylori*.

Bibliografie

1. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine. *Br. J. Biomed. Sci.* 1999;56(4):270-9.
2. Larini A, Aldinucci A, Bocci V. Ozone as a modulator of the immune system. 15th Ozone World Congress, London. 2001;1-10.
3. Viebahn R. The use of ozone in medicine. 2nd ed. Heidelberg: Karl F. Haug Publishers. 1994;1-178.
4. Каратаев СД, Максимов ВА, Чернышев АЛ. Озонотерапия язвенной болезни 12-перстной кишки. 3-я Всерос. науч. практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». 1998;109-110.
5. Максимов ВА, Щербина ТМ. Использование озона в лечении пациентов с гастродуоденальной патологией и сахарным диабетом. 1-й Российский съезд геронтологов и гериатров, Самара. 1999;192.
6. Масленников ОВ, Контрощикова КН. Озонотерапия внутренних болезней. Пособие для врачей. Нижний Новгород. 1999.
7. Озон и методы эфферентной терапии в медицине: тезисы докладов 4-й Всероссийской научно-практической конференции. Н. Новгород. 2000.
8. Миненков АА, Филимонов РМ, Покровский ВИ, и др. Основные принципы и тактика озонотерапии. (Пособие для врачей). 2000;40.
9. Перетягин СЛ, Бояринов ГА, Зеленов ДМ. и др. Техника озонотерапии (Методические рекомендации). Н. Новгород. 1991.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. A. Puskin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ro

Recepționat 16.04.2010

Influența ozonoterapiei asupra funcției exocrine a pancreasului în pancreatita cronică

N. Bodrug¹, M. Neamțu², M. Țiberneac³, I. Coșciug¹, L. Baraniuc³, M. Ciobanu¹

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF "Nicolae Testemițanu"

²Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu, România

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

Influence of Ozonotherapy on Exocrine Pancreatic Function in Chronic Pancreatitis

The aim of the study was to determine the influence of ozonotherapy on pancreas's exocrine function. Sixty patients with chronic pancreatitis were observed for this study, which investigated the status of exocrine pancreatic function and its modification depending on the applied therapy. It was established that the inclusion of ozone in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis has a beneficial effect on exocrine pancreatic function.

Key words: ozone therapy, exocrine function, chronic pancreatitis.

Влияние озонотерапии на экзокринную функцию поджелудочной железы при хроническом панкреатите

Целью исследования было изучение влияния озонотерапии на экзокринную функцию поджелудочной железы. Под наблюдением находилось 60 пациентов с хроническим панкреатитом, у которых исследовался статус экзокринной функции поджелудочной железы и ее модификации на фоне терапии. Было установлено, что включение озона в базисную терапию больных с хроническим панкреатитом оказывает благоприятное влияние на состояние экзокринной панкреатической функции.

Ключевые слова: озонотерапия, экзокринная функция, хронический панкреатит.

Introducere

Pancreatita cronică este o afecțiune destul de des întâlnită, în diferite țări, cu o incidență de 5-7 cazuri noi la 100000 de persoane. În același timp, în ultimii 40 de ani a avut loc, practic, o dublare a cazurilor noi de pancreatită. Acest lucru se datorează nu numai îmbunătățirii metodelor de diagnosticare a pancreatitei cronice, ci și creșterii consumului de alcool în unele țări, expunerii la factorii negativi ai mediului, care diminuează mecanismele de protecție ale organismului.

Pancreatita cronică reprezintă o boală cronică inflamator-distrofică a pancreasului, care cauzează, la progresarea procesului patologic, dereglarea permeabilității ductelor pancreatice și o afectare semnificativă a funcției pancreasului.

În ciuda progreselor semnificative în tratamentul pacienților cu pancreatită cronică, la această categorie de pacienți, în majoritatea absolută, se dezvoltă insuficiența secreției exocrine a pancreasului. Această circumstanță dictează necesitatea terapiei suplimentare cu enzime, care nu manifestă efect suficient de pronunțat și de durată. Pentru a combate aceste fenomene apare necesitatea de a mări doza preparatelor enzimatice, respectarea restricțiilor alimentare severe, care la rândul său se răsfrînge în mod negativ asupra calității vieții.

Toate acestea dictează, necesitatea estimării noilor metode de tratament a acestor pacienți cu scopul ameliorării calității vieții.

Scopul: studiul influenței ozonoterapiei asupra funcției exocrine a pancreasului.

Materiale și metode

Sub observație s-au aflat 60 de pacienți cu pancreatită cronică, la care a fost investigată starea funcției exocrine a pancreasului, precum și modificarea ei pe fondul tratamentului.

Analiza stării funcției exocrine a pancreasului a fost efectuată în baza rezultatelor sondării duodenale cu stimularea secreției. În calitate de stimulator al secreției a fost ales acidul metioninic (metionina în doză de 25 mg/kg de masă corporală a pacientului, se dizolvă în 30,0 ml de 0,5% acid clorhidric), administrat intraduodenal.

În funcție de terapia administrată, toți pacienții au fost divizați în două grupe. Primul grup a inclus 30 de pacienți, în tratamentul complex al cărora a fost inclusă ozonoterapia, efectuată prin injectarea intravenoasă a soluției fiziologice ozonate. A doua grupă, constituită din 30 de pacienți, a fost supusă unui tratament tradițional, fără utilizarea ozonoterapiei. Ca grup de control au fost investigate 30 de persoane practic sănătoase.

Rezultatele studiului sunt prezentate în tab. 1.

După cum se vede din datele tab. 1, la pacienții cu pancreatită cronică sunt dereglări semnificative ale funcției exocrine a pancreasului, ce se manifestă prin scăderea semnificativă a tuturor indicatorilor. După finisarea tratamentului la pacienții din prima grupă, se observă creșterea semnificativă a presiunii sucului pancreatic pe ore de la $39,2 \pm 7,4$ până la $64,3 \pm 7,8$ ($p < 0,05$). În a doua grupă presiunea sucului pancreatic pe ore, de asemenea s-a majorat, însă această creștere nu a fost statistic semnificativă. O regularitate analogică a fost observată în dinamica concentrației medii a amilazei, stimulate timp de o oră, de la $176,1 \pm 19,05$ până la $251,81 \pm 24,1$ ($p < 0,05$), în prima grupă, iar în a doua grupă - de la $176,1 \pm 19,05$ până la $181,72 \pm 26,3$ ($p > 0,5$). Concentrația medie a alcalinității bicarbonatului, timp de o oră după stimulare la pacienții primei grupe a crescut de la $92,6 \pm 5,3$ până la $103,9 \pm 4,1$ ($p < 0,05$), iar la pacienții din a doua grupă - de la $92,6 \pm 5,3$ până la

Tabelul 1

Rezultatul acțiunii tratamentului cu ozon asupra funcției secretorii exocrine a pancreasului la bolnavii cu pancreatită cronică (M ± m)

Indicii secreției pancreatice	Grupa de control (n = 30)	Până la tratament	După tratament	
			Prima grupă (n = 30)	A doua grupă (n = 30)
Tensiunea sucului pancreatic pe ore (ml)	78,6 ± 8,3	39,2 ± 7,4*	64,3 ± 7,8**	42,3 ± 8,1
Concentrația medie a amilazei după stimulare (U/l)	278 ± 31	176,1 ± 19,05*	251,81 ± 24,1**	181,72 ± 26,3
Concentrația medie de alcalinitate a bicarbonatului timp de o oră de la stimulare (U/ml)	105,9 ± 3,1	92,6 ± 5,3*	103,9 ± 4,1**	98,9 ± 4,4
Rata secreției sucului în medie pe oră de la stimulare (ml/min)	2,32 ± 0,21	1,8 ± 0,2*	2,1 ± 0,4	1,9 ± 0,45
Debitul amilazei în medie pe oră de la stimulare (u/min/kg/corp)	7,29 ± 0,6	5,01 ± 1,01*	5,46 ± 1,03	5,26 ± 1,04
Debitul bicarbonaților în medie pe oră de la stimulare (u/min/kg)	3,14 ± 0,6	2,6 ± 0,7*	3,11 ± 1,3**	2,81 ± 1,31

Notă: *p < 0,05 – între indicii grupei de control după tratament; **p < 0,05 – între indici până și după tratament.

98,9 ± 4,4 (p > 0,5). La bolnavii primei grupe a fost observată modificarea debitului bicarbonatului, în medie, la stimularea timp de o oră, de la 2,6 ± 0,7 până la 3,11 ± 1,3 (p < 0,05). La pacienții din al doilea grup, modificarea ratei de producere a bicarbonaților în medie pe oră, de stimulare a avut o direcție analogică – de la 2,6 ± 0,7 până la 2,81 ± 1,31 (p > 0,5).

Concluzii

1. Incluziunea ozonului în tratamentul complex al pacienților cu pancreatită cronică are un efect benefic asupra stării funcției exocrine a pancreasului.

2. Administrarea soluției ozonate permite creșterea eficacității tratamentului administrat, cu reducerea dozei preparatelor enzimatice în terapia de substituție.

Bibliografie

1. Rilling S, Viebahn R. The use of ozone in medicine. New York, 1987;283.
2. Viebahn R. The use of ozone in medicine. 2nd ed. Heidelberg: Karl F. Haug Publishers. 1994;1-178.

3. Контрощикова КН. Биологические основы эффективности озонотерапии. 2-я Всерос. науч.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». Н. Н. 1997;8.
4. Максимов ВА, Каратаев СД, Чернышев АЛ. Озонотерапия в гастроэнтерологии (обзор). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 1998;2:28-31.
5. Максимов ВА, Щербина ТМ. Использование озона в лечении пациентов с гастродуоденальной патологией и сахарным диабетом. 1-й Российский съезд геронтологов и гериатров, Самара. 1999;192
6. Масленников ОВ, Контрощикова КН. Озонотерапия внутренних болезней. Пособие для врачей. Н. Н. 1999.
7. Озон и методы эфферентной терапии в медицине. Тезисы докладов 4-й Всероссийской научно-практической конференции. Н. Новгород. 2000.
8. Миненков АА, Филимонов РМ, Покровский ВИ, и др. Основные принципы и тактика озонотерапии. (Пособие для врачей). 2000;40.

Nicolae Bodrug, dr. h., profesor
Catedra Medicină internă nr. 6
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. A. Puskin, 51
E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Determinarea calciului salivar – rolul său în etiopatogenia bolii carioase

O. E. Picu¹, V. Bodrug²

Universitatea "Lucian Blaga", Sibiu, România¹
Catedra Stomatologie terapeutică², USMF „Nicolae Testemițanu”

Determination of Salivary Calcium – its Role in Caries Etiopathogenesis

Clinical examinations for this study included: observation sheet, followed by harvesting of saliva in order to carry out biochemical measurements of pH, salivary buffer capacity of saliva and total calcium concentration. It was determined that saturation of saliva with calcium phosphate is an important factor in maintaining low solubility of enamel, Ca ions and H₂PO₄ blocking the release of Ca from dental hard tissues. As long as the layer of saliva is in contact with a tooth's hard surface saturated with Ca-phosphate, its release from the structure of dental hard tissues is blocked.

Key words: calcium-phosphate, saturation, saliva, dental caries.

Определение кальция в слюне и его роль в этиопатогенезе заболевания кариесом

Определяли рН, буферность и общий кальций слюны. Было установлено, что насыщение слюны фосфатом кальция является важным фактором в поддержании низкой растворимости эмали. Ионы Ca и H₂PO₄ блокируют выделение кальция из твердых тканей зуба. Пока слой слюны в контакте с твердой поверхностью зуба насыщен фосфатом кальция, его выделение из твердых тканей зуба угнетено.

Ключевые слова: фосфат кальция, насыщенность, слюна, кариес зубов.

Introducere

Studiile histologice au jucat un rol important în realizarea ideii, că o carie dentară nu este doar un simplu proces de demineralizare progresivă, ci un proces alternant de distrucție și de reparare [13].

În ultimii ani au apărut studii, care dovedesc succesul terapiei conservatoare prin remineralizarea leziunilor incipiente, folosind diferite metode pentru reducerea morbidității prin caria dentară.

Cercetările clinice și de laborator au reliefat o serie de caracteristici, întâlnite la marea majoritate a pacienților în apariția și dezvoltarea leziunilor carioase:

- existența unei zone specifice pe suprafața dentară;
- existența unor perioade intermitente de demineralizare și remineralizare;
- după o perioadă de demineralizare urmează dezintegrarea componentei organice și apariția de cavități;
- dacă în procesul de apariție a leziunii carioase, într-un anumit interval de timp, predomină fenomenele de remineralizare, leziunea se oprește la un moment dat, devine statică, iar țesuturile ramolite anterior se întăresc.

Material și metodă

Examinările clinice efectuate în vederea întocmirii foii de observație, au fost urmate de recoltări de salivă în vederea efectuării unor determinări biochimice a pH-ului, capacității tampon salivare și a calciului total salivar.

Experimentul s-a aplicat în condiții identice la cei 120 de pacienți, dispensarizați și divizați în două loturi, de cariorezistenți, la care s-a efectuat:

- examinarea clinică a pacienților;
- recoltarea probelor;
- determinarea Ca total salivar;
- determinarea pH-ului salivar;
- determinarea sistemelor tampon salivare-fosfații anorganici salivari.

Determinarea calciului salivar total

Din multitudinea testelor de laborator, am folosit testul colorimetric pentru determinarea calciului salivar total.

1. Test colorimetric pentru determinarea Calciului

- a) Prezentare : 2 flacoane cu 100 ml reactiv colorant
2 flacoane cu 100 ml tampon
1 flacon cu 5 ml calibrator
- b) Păstrare : se păstrează la temperatura camerei și se utilizează până la data indicată pe etichetă.
- c) Componente: Reactiv colorant (lichid):
Methylthymol Blue (MTB) = 0,14 μM/l
8 -Hidroxiquinolonă = 16,0 μM/l
HCl = 0,1 M/l

Tampon (lichid):

Tampon de etanolamină (pH = 2,5) = 2M/l

Sulfid de Na = 0,1%

Calibrator (lichid): Ca = 2,5 μM/l.

d) Principiul determinării: în mediul alcalin, ionii de Ca reacționează cu MTB și se formează un complex albastru. Creșterea densității optice al acestui complex la 578nm este direct proporțională cu concentrația calciului în probă.

e) Linearitate :- până la o concentrație de 5 μM/l;

-dacă concentrația Ca depășește această limită, se diluează proba cu apă distilată în proporție de 1:1 și se repetă determinarea;

-rezultatul se înmulțește cu 2;

-aparatură efectuează automat diluțiile necesare, în situația când valorile ies din liniaritate.

f) Interpretarea clinică : valorile normale depind pe lângă altele de structura etnică și de vârsta populației. Se recomandă ca fiecare laborator să-și stabilească propriile valori normale. Valori normale 1- 3 μM/l.

g) Tehnică:

- lungimea de undă Hg = 578 nm;

- distanța optică = 1 cm;

- temperatura = temperatura camerei;

- măsurare – creșterea densității optice față de blankul reactivului;

- se pipetează în cuve.

- se amestecă, se citește densitatea optică a probei față de cea a blankului reactivilor.

Tabelul 1

Efectuarea analizei în aparat

	Probă	Blankul reactivului
Probă	10 μl	----
Reactiv colorant	500 μl	500 μl
Tampon	500 μl	500 μl

Autoanalizorul LISA 500 (Fig. 1) este programat de pe un calculator atașat aparatului (Fig. 2), și efectuează automat toate calculele necesare, inclusiv diluțiile, în situația, în care valorile ies din liniaritate. Pentru acuratețe se efectuează zilnic standardizarea aparatului și verificarea lui cu ser de control.

Criterii de apreciere: pe baza determinărilor de laborator și a literaturii de specialitate, valorile normale ale calciului salivar total sunt cuprinse între 1-3 μM/l.

Pe lângă acest test colorimetric pentru dozarea calciului total salivar prin metoda „Calcium – MTB”, se mai poate folosi și testul de determinare cu orto-crezof-taleină.

2. Testul Calciu – O-Crezof-taleină

a) Principiul determinării: ionii de Calciu cu o-crezof-taleină în mediu bazic formează un complex de culoare



Fig. 1. Autoanalizorul LISA 500.

roșie. Intensitatea colorației este direct proporțională cu concentrația de Calciu din probă. Până la o concentrație de 4 $\mu\text{M/l}$, 8-hidroxichinolina blochează interferența ionilor de magneziu.

- b) Prezentare:
- 2 flacoane cu 100 ml reactiv colorant;
 - 2 flacoane cu 100 ml tampon;
 - 1 flacon cu 5 ml calibrator.
- c) Păstrare: se păstrează la temperatura camerei și se utilizează până la data indicată pe etichetă.
- d) Reactivi:
- Reactiv 1: Dietilamină = 500 $\mu\text{M/l}$;
 - Reactiv 2: - o-crezoftaleină = 0,62 $\mu\text{M/l}$;
 - 8-hidroxichinolină = 69 $\mu\text{M/l}$;
 - Standard: standard de calciu = 2,5 $\mu\text{M/l}$.
- e) Pregătirea amestecului: se amestecă un volum Reactiv 1 cu un volum Reactiv 2.
- f) Stabilitatea soluției: 20 – 25°C → 4 ore;
2 – 8°C → 20 ore.
- g) Condiții de lucru: - lungimea de undă: 570 nm;
- temperatura: 25°C;
- calea optică/cuvă: 1 cm;
- mod de măsurare: cu punct final.
- h) Metoda de lucru:

Tabelul 2

Efectuarea analizei în aparat

	Blanc	Standard	Probă
Amestec de reactivi	1 ml	1 ml	1 ml
Apă distilată	10 μl	-	-
Standard	-	10 μl	-
Probă	-	-	10 μl

După amestecare și o incubare de 5 minute la 20 – 25°C, se va citi valoarea absorbției (A), a probei și a standardului la 570 (550 – 590) nm, în cuve de 1 cm, față de blank.

i) Calcule: $(A \text{ probă} / A \text{ standard}) \times n$ (n = concentrația standardului = 2,5 $\mu\text{M/l}$).

j) Liniaritate: până la valoarea de 3,25 $\mu\text{M/l}$ absorbția este direct proporțională cu concentrația calciului.

3. Testul Calciu – Arsenaza III

a) Principiul determinării: în mediu neutru, în prezența



Fig. 2. Calculatorul Autoanalizorului LISA 500.

arsenazei III, ionii de Ca formează un compus colorat. Intensitatea colorației este proporțională cu concentrația ionilor de Calciu.

- b) Reactivi: + Reactiv 1: + Arsenaza III = 200 $\mu\text{M/l}$
- MES, pH = 6,5, 100 $\mu\text{M/l}$;
+ Standard: Calciu standard = 2,5 mM/l .

c) Efectuarea analizei: se vor folosi materiale de laborator de unică folosință. Reactivii sunt gata de întrebuințare și stabili la temperatura camerei până la data înscrisă pe etichetă.

d) Metoda de lucru:

Tabelul 3

Efectuarea analizei în laborator

	Martor	Standard	Probă
Reactiv	1 ml	1 ml	1 ml
Apă distilată	10 μl	-	-
Standard	-	10 μl	-
Probă	-	-	10 μl

După amestecare și o incubare de 1 minut la 25°C (30,37°C) se va citi absorbția probei și a standardului la 650 nm, în cuve de 1 cm, față de martor.

e) Calcule: $(A \text{ probă} / A \text{ standard}) \times n$ (n este concentrația standardului = 2,5 $\mu\text{M/l}$).

f) Liniaritate: până la concentrația de 4 mM/l , intensitatea colorației este direct proporțională cu concentrația ionilor de Calciu.

g) Observație:

- cantitatea probei se poate mări până la 25 μl , fără schimbarea performanței;

- se poate citi și la o lungime de undă de 600 nm după preferință.

Rezultate și discuții

Pe baza examinării complete și complexe, stipulată în foile de observație individuale, s-a evidențiat, că din totalul de 120 de pacienți, luați în studiu, cu vârste cuprinse între 11 și 60 de ani, un număr de 66 au fost de sex feminin și 54 de sex masculin, care reprezintă procentual 55 % respectiv 45 %.

Tabelul 4

Frecvența pacienților cariorezistenți – carioactivi

Total pacienti	Cariorezistenți	Carioactivi
120	48	72
100%	40	60

Tabelul 5

Reprezentarea pe sexe a lotului pacienților în studiu

Nr. total pacienti	femei	barbati
120	66	54
100%	55%	45%

Rezultatele obținute în urma calculului valorii medii a Ca salivar la cele două loturi au fost următoarele:

- la cariorezistenți = 3,05 μM/l;
- la carioactivi = 1,60 μM/l.

În reprezentarea grafică se poate observa diferența dintre cele două valori ale calciului salivar (Fig. 3).

Saliva umană, datorită prezenței ionilor de Ca și fosfat, are un potențial deosebit de remineralizare a smalțului cariat, potențial destul de constant la același individ și diferit de la un individ la altul. Componenta minerală a smalțului, dentinei și cementului este hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. La pH neutru, hidroxiapatita este în echilibru cu mediul oral, saturat cu ioni de Ca^{2+} și PO_4^{3-} .

Procesul de demineralizare este reversibil dacă pH-ul este neutru, iar în mediul lichid există suficienți ioni de Ca^{2+} și PO_4^{3-} .

Mecanismul de remineralizare constă în precipitarea ionilor de Ca și fosfat din mediul bucal sub forma unor fosfați de calciu insolubili și care se încorporează în smalțul demineralizat, desfășurând astfel defectele incipiente apărute în urma demineralizării superficiale.

Un impediment, deloc neglijabil, în realizarea unei remineralizări optime îl constituie anumite substanțe organice din lichidul bucal cum ar fi mucina. Aceasta din urmă, prin afinitatea sa crescută pentru hidroxiapatită, dă naștere unei pelicule aderente la suprafața smalțului, cu rol de barieră de difuziune în calea transportului ionic remineralizant. În

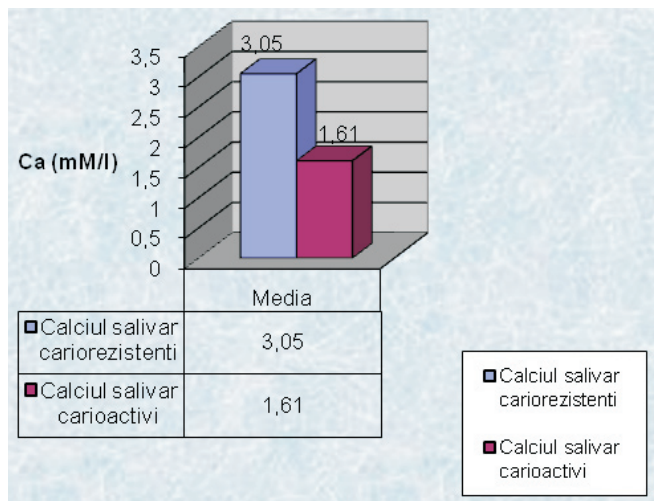


Fig. 3. Interrelația Ca salivar – caria dentară.

schimb prezența ionilor de F constituie un factor important în facilitarea pătrunderii ionilor remineralizanți cât mai profund în defectele de demineralizare.

Calciul salivar, în concentrație de 1–3 μM/l, se află sub formă liberă sau combinată chimic, în funcție de valoarea pH-ului.

Cercetătorii au încercat să identifice o corelație între frecvența cariilor la anumiți indivizi și nivelele salivare de calciu și fosfați din placă. S-a observat astfel, o mică diferență de suprasaturare între cei susceptibili la carii și cei cariorezistenți. Această diferență este cauzată în principal, de 0,3 unități. Deși foarte mică această diferență de pH, totuși ea determină importante implicații clinice, probabil datorită potențialului de mineralizare diferit al celor două plăci muco-bacteriene (la cariorezistenți și la cariosusceptibili).

Fosfații de calciu salivari participă în componența sistemelor tampon salivare, având rol în menținerea stabilității echilibrului mineral al țesuturilor dure dentare în procesele permanente de demineralizare și remineralizare din cavitatea orală, asigurând totodată, și un mediu nutritiv pentru desfășurarea glicolizei bacteriene.

Saturarea salivei cu fosfat de calciu constituie un factor important în menținerea scăzută a solubilității smalțului, ionii de Ca și H_2PO_4 diminuând dislocarea Ca din țesuturile dure dentare. Atâta timp cât stratul de salivă, aflat în contact cu suprafața dură dentară, este saturat cu fosfat de Ca, nu poate apare eliberarea acestuia din structura țesuturilor dure dentare.

Bibliografie

1. Ambudkar IS. Regulation of calcium in salivary gland secretion. *Cvit. Rev. Oral Biol. Med.* 2000;11:4-25.
2. Anderson P, Elliott JC. Rates of mineral loss in human enamel during in vitro demineralization perpendicular and parallel to the natural surface. *Caries Res.* 2000;34:33-40.
3. Badea ME, Avram R. Actualități în profilaxia cariei dentare. Cluj-Napoca: Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”. 2002.
4. Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol.* 2001;46(5):413-423.
5. Borgstrom MK, Edwardsson S, Svensater G, Twetman S. Acid formation in sucrose – exposed dental plaque in relation to caries incidence in schoolchildren. *Clin Oral Investig.* 2000;4(1):9-12.
6. Cârligieriu V, Bold A. Tratat de odontoterapie conservatoare și restauratoare. Timișoara: Mirton. 2002.
7. Cate B, Hay D, Edgar M, Daves C. Saliva and oral health. 2nd ed. 1996.
8. Collin R. Saliva. *Dental Digest.* 2000;1.
9. Crisnic I, Cucuianu M, Pleșca-Manea L. Biochimie clinică–Fundamentare fiziopatologică. Arad: Ed. University Press. 2001.
10. Higashi K, Nakano T, Naganawa T, et al. Salivary calcium amounts and fluoride and calcium concentrations in plaque. CADR–80th General Session March 6-9, 2002.
11. Iliescu A, Gafar M. Cariologie și odontoterapie restauratoare. București: Ed. Medicală. 2001.
12. Lăcătușu Ș. Caria dentară: problemele mineralizării. Iași: Ed. Junimea. 1997.

Valentina Bodrug, dr., conferențiar
Catedra Stomatologie terapeutică
USMF “Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Toma Coorbă, 42
Tel.: 205224

Recepționat 16.04.2010

Particularitățile nefropatiei cronice la pacienții cu sclerodermie sistemică

S. Agachi¹, L. Groppa¹, L. Rotaru¹, E. Deseatnicova¹, R. Cazacu²

¹Catedra Medicină Internă nr. 1, USMF "Nicolae Testemițanu"

²Centrul Național Științifico-Practic Medicină de Urgență, Chișinău

Peculiarities of Chronic Nephropathy in Patients with Systemic Scleroderma

Impaired renal vessels in systemic scleroderma (SS) are characterized by a specific lesion of small arteries (diameter 150-500 mm) by the proliferation of intima, media thickening and increased deposition of collagen in adventitious. The study included 70 patients with SS, of which only 3 were male. The average age of subjects included in the study was 43.4 years. The average duration of disease was 16.5 years. It was established that chronic nephropathy is diagnosed relatively frequently (21.4%) in patients with SS, especially as disease duration increases, and with an accuracy of 76.5% some factors (disease duration, spreading sclerodermic skin damage, treatment with D-penicillamine) may be considered important for its development.

Key words: chronic nephropathy, systemic scleroderma.

Особенности хронической нефропатии у пациентов с системной склеродермией

Поражение почечных сосудов при системной склеродермии (СС) характеризуется специфическими изменениями малых артерий (диаметром 150-500 мм): пролиферацией интимы, сужением средней оболочки и отложением коллагена в адвентиции. В исследование были включены 70 пациентов с СС, из которых 3 были мужчины. Средний возраст больных, включенных в исследование, был 43,4 лет. Средняя продолжительность заболевания - 16,5 лет. Было установлено, что хроническая нефропатия регистрируется довольно часто, в среднем, в 21,4% случаев. Длительность заболевания, распространение склеродермических повреждений кожи и лечение D-пеницилламином могут в значительной степени способствовать развитию хронической нефропатии, увеличивая ее частоту до 76,5%.

Ключевые слова: хроническая нефропатия, системная склеродермия.

Introducere

Sclerodermia Sistemică (SS) este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv, caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, ale organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze, cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și a alterării vasculare de tipul microangiopatiei obliterante.

Afectarea vaselor renale în sclerodermie este caracterizată de o leziune specifică a arterelor mici (cu diametrul de 150-500 mm), constând în proliferarea intimei, îngroșarea mediei și depunerea crescută de colagen în adventice. Modificările fibrinoide ale pereților arteriolelor aferente și microinfarctizările sunt posibile. Modificările glomerulare sunt, în general, nespecifice și secundare leziunii ischemice. Tubii renali sunt frecvent atrofiați. Un fenomen vasospastic (asemănător fenomenului Raynaud) poate apărea la nivelul vaselor renale în cadrul creșterii generalizate a tonusului vasomotor, contribuind la inducerea insuficienței renale. Reducerea fluxului sanguin renal este mecanismul major al deteriorării funcției renale, fiind prezent la 80% din pacienți, chiar în absența altor anomalii clinice. Pe măsură ce îngustarea vasculară avansează, pot apărea hipertensiunea, azotemia și proteinuria. Renina plasmatică este crescută ca răspuns la ischemia renală prelungită. Hipertensiunea rezultată provoacă leziuni renale suplimentare și poate avea rol în distrugerea nefronilor. Pe măsură ce sunt distruși mai mulți nefroni, ca urmare a leziunilor asociate ischemice și hipertensive, apariția azotemiei implică un prognostic foarte rezervat. Proteinuria, de obicei,

ușoară, este o consecință a afectării glomerulare ischemice și hipertensive.

Deși majoritatea pacienților se prezintă la medic pentru simptome extrarenale, afectarea renală se manifestă la jumătate din pacienții monitorizați, timp de până la 20 de ani după diagnosticare. Ea se poate prezenta sub unul din cele două aspecte descrise mai jos, în funcție de prezența sau absența suprapunerii hipertensiunii maligne peste patologia renală preexistentă.

Anomalii urinare persistente, cu sau fără hipertensiune, tind să evolueze insidios, cu proteinurie ușoară, cilindri rari, elemente celulare în sedimentul urinar și predispoziție pentru dezvoltarea hipertensiunii. Azotemia este inițial absentă, dar, când survine dializa, devine necesară în decurs de un an.

Criza renală din sclerodermie este o deteriorare rapidă a funcției renale, însoțită, de obicei, de hipertensiune malignă, oligurie, retenție lichidiană, anemie hemolitică microangiopatică și afectarea sistemului nervos central. Ea poate surveni la pacienții cu boala renală lent progresivă anterior nedemonstrabilă. Factori de risc pentru această variantă sunt primii 5 ani de la debutul bolii, afectarea cutanată difuză, expunerea prelungită la frig, administrarea unor doze mari de corticosteroizi (inhibarea producției de prostacilină și creșterea activității enzimei de conversie) sau a ciclosporinei. Netratată, duce la insuficiență renală cronică, în interval de zile sau luni.

Prognosticul bolii renale din sclerodermie este, în general, nefavorabil, mai ales după debutul azotemiei. Tratatamentul antihipertensiv energetic poate fi eficient în incetinirea pro-

gresiei insuficienței renale. În criza renală din sclerodermie, tratamentul prompt cu beta-blocante, minoxidil și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) poate rezolva insuficiența renală acută. Efectul acestor intervenții asupra funcției renale pe termen lung este nesigur.

Comparativ cu criza renală sclerodermică, nefropatiile cronice în cadrul Sclerodermiei Sistemice necesită o studiere continuă.

Obiective: studierea particularităților nefropatiei cronice la pacienții cu SS.

Material și metode

În studiu au fost incluși 70 de pacienți cu SS, dintre care doar 3 au fost de sex masculin. Vârsta medie a subiecților, incluși în studiu, a constituit 43,4 ani. Durata medie a maladiei – 16,5 ani. Dintre ei 61 (87,1%) au prezentat SS forma limitată, iar 9 (12,9%) – forma difuză a bolii. Activitatea medie a maladiei a fost 4,2 (conform scorului EUSTAR). Tratamentul pacienților studiați pe parcursul ultimului an a fost alcătuit din remedii vasculare (Pentoxifilina, antagoniștii canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei) la toți pacienții, D-penicilamina – 28 (40%) pacienți, Mofetil micofenolat – 25 (35,7%), Hidroxiclorochina – 12 (17,1%) și Ciclofosfamida au administrat 5 (7,1%) dintre pacienți. Pacienții au fost examinați clinic și paraclinic complex (inclusiv probele funcționale renale și pierderea nocturmală a proteinelor).

Rezultate și discuții

Nefropatia cronică a fost diagnosticată la 15 (21,4%) dintre pacienții incluși în studiu. Au fost înregistrate următoarele modificări patologice: proteinurie nesemnificativă (< 1gr/24ore) - 3 (20%) pacienți, proteinurie semnificativă (> 1gr/24ore) - 2 (13,3%), modificări ale sedimentului urinar - 5 (33,3%), modificări combinate (proteinurie și modificări ale sedimentului urinar) - 3 (20%), instalarea lentă a insuficienței renale - 2 (13,3%). Cifre crescute ale tensiunii arteriale au fost depistate la 9 (60%) dintre pacienți.

Prin metoda statistică discriminantă, pas cu pas, au fost selectați unii factori, care ar favoriza dezvoltarea nefropatiei cronice la pacienții cu SS: durata bolii, răspîndirea afectării sclerodermice a pielii, tratamentul cu D-penicilamină. Folosind acești factori, se poate prezice dezvoltarea nefropatiei cronice la pacienții cu SS în 76,5% și lipsa ei în 72,7%.

S-au observat următoarele dependențe ale manifestărilor renale de durata bolii: în primii 0-5 ani, manifestări patologice renale au fost observate la doar 6,6% dintre pacienți, la 5-10 ani de la îmbolnăvire deja la 40% și la o durată de 10-25 ani de la debutul bolii a atins 53,4% dintre cazuri (tab. 1).

Tabelul 1

Dependențe ale manifestărilor renale de durata bolii la pacienții cu SS

Durata bolii	Prezența manifestărilor renale
0-5 ani	1 (6,6%)
5-10 ani	6 (40%)
10-25 ani	8 (53,4%)

În ceea ce privește răspîndirea afectărilor cutanate s-au observat următoarele dependențe ale prezenței manifestărilor renale de scorul Rodnan modificat: la pacienții cu scorul 0-14 manifestări renale patologice au fost înregistrate în 13,3% dintre cazuri, scorul 14-34 s-a asociat în 40% cu asemenea dereglări și cei cu scorul 34-51 au dezvoltat afectarea renală în 46,7% dintre cazuri (tab. 2).

Tabelul 2

Dependențe ale manifestărilor renale de scorul Rodnan modificat la pacienții cu SS

Scorul Rodnan modificat	Prezența manifestărilor renale
Scorul 0-14	2 (13,3%)
Scorul 14-34	6 (40%)
Scorul 34-51	7 (46,7%)

S-a observat dependența dezvoltării proteinuriei de tratamentul de fond indicat: la pacienții care au administrat D-penicilamină, proteinuria a fost înregistrată în 53,4% dintre cazuri, la cei ce au urmat Mofetil micofenolat în 13,3%, Hidroxiclorochina -6,6% și în cazurile de administrare a Ciclofosfamidei, proteinuria a fost observată la 26,7% dintre pacienți (tab. 3).

Tabelul 3

Dependențe ale manifestărilor renale de tratamentul de fond administrat la pacienții cu SS

Tratamentul de fond	Prezența manifestărilor renale
D-penicilamina	8 (53,4%)
Mofetil micofenolat	2 (13,3%)
Hidroxiclorochina	1 (6,6%)
Ciclofosfamida	4 (26,7%)

Concluzii

Nefropatia cronică se înregistrează relativ frecvent (21,4%) la pacienții cu SS, mai ales pe măsură, ce durata bolii crește și cu o precizie de 76,5% unii factori (durata bolii, răspîndirea afectării sclerodermice a pielii, tratamentul cu D-penicilamină), pot fi considerați favorizanți pentru dezvoltarea ei.

Bibliografie

1. Kowal-Bielecka O. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;59(5):620-628.
2. Mihai CM, Șuteanu Șt. Diagnostic și stadializare în sclerodermia sistemică - etapele indispensabile pentru o conduită terapeutică corectă. *Medicina modernă*. 2001;8:570-575.
3. Mihai CM, Șuteanu Șt. Abordarea terapeutică în sclerodermia sistemică. *Medicina modernă*. 2003;14:49-57.
4. Mihai CM, Șuteanu Șt. Concepții actuale privind etiopatogenia sclerodermiei sistemice. *Revista de Reumatologie*. 2000;8(1):25-30.
5. Mihai CM, Șuteanu Șt. Afectarea esofagiană din sclerodermie: diagnostic și tratament. *Medicina modernă*. 2000;7:338-340.
6. Moșneaga M, Moșneaga-Zoltur A. Clinica, diagnosticul și tratamentul contemporan a sclerodermiei de sistem. Indicație metodică. Chișinău. 2002;26.
7. Tudor A. Scleroza sistemică. Sclerodermia. București: Ed. Medicală. 2000;181.
8. Black CM. The treatment of systemic sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2007;455:271-277.

9. Denton CP, Black CM. Scleroderma and related disorders: therapeutic aspects. *Baillere Clin Rheum.* 2004;14(1):17-35.
10. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под общей редакцией В. А. Насонова, Е. Л. Насонова. Москва: «Литера». 2004;181-188.
11. Мазуров В. Клиническая ревматология. Санкт-Петербург. 2001;63-88.
12. Ревматология. Национальное руководство под ред. Е. Насонова, В. Насоновой. Москва. 2008.

Svetlana Agachi, dr., conferențiar
Catedra Medicină internă nr. 1
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 403604

Recepționat 16.04.2010

Posibilități noi în tratamentul exacerbărilor bronhopneumoniei cronice obstructive

S. Butorov¹, V. Gonciar¹, A. Butorov¹, C. Scutari¹, L. Anghel¹, T. Topală²

¹Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF “Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

New Possibilities in the Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The study included 90 patients with confirmed clinical diagnosis of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Grade II. The patients were randomized in 3 groups: group I (n = 25) was administered fenspiride in combination with tiotropium bromide, group II (n = 32) - beclomethasone dipropionate, group III (n = 33) - tiotropium bromide. The treatment of COPD exacerbations with Fenspiride significantly increased the efficiency of the basic treatment, which manifested by periods of regression, decreased respiratory symptoms due to the pronounced anti-inflammatory effect. It helped develop the antitussive and mucolytic effects more rapidly, decrease the intensity of dyspnoea and decrease the markers of systemic inflammation, which allowed installation of a stable positive effect for 12 months in 80.0 % of cases, while basic treatment - only 48.5% of cases.

Key words: chronic obstructive lung disease, exacerbation, Fenspiride.

Новые возможности в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких

В исследовании включены 90 пациентов с подтвержденным клиническим диагнозом обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) II степени. Пациенты были разделены на 3 группы: I группа (n = 25) принимали фенспирид в сочетании с тиотропия бромидом, группа II (n = 32) - беклометазон дипропионат, III группа (n = 33) - тиотропия бромид. Включение фенспирида в лечении обострений ХОБЛ значительно повышает эффективность базисной терапии, что проявляется уменьшением времени регрессии респираторных симптомов заболевания в связи с его выраженным противовоспалительным эффектом, что способствует развитию противокашлевого и муколитического эффектов, что уменьшает интенсивность одышки, снижает уровень маркеров системного воспаления и позволяет устанавливать стабильный положительный эффект в течение 12 месяцев в 80,0% случаев, в то время как только базовое лечение - в 48,5% случаев.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, Фенспирид.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) prezintă una din cele mai importante probleme ale medicinei moderne, din cauza prevalenței ei semnificative, a ratei ridicate de mortalitate și invaliditate printre pacienții de vârstă aptă de muncă [1, 2, 8, 10]. Conform prognosticului elaborat de către experții OMS pentru perioada de până la anul 2020, BPCO va deveni nu numai una dintre cele mai frecvente boli umane, dar și una din cauzele principale de deces [3, 4, 7, 11]. Tratamentul modern al BPCO include utilizarea pe termen lung a bronhodilatatoarelor, ce permite reducerea severității simptomelor, frecvenței și gravității exacerbărilor, ameliorarea toleranței la efort fizic și indicilor calității vieții pacienților [5, 6, 7]. Însă, în pofida unor succese, oportunitățile tratamentului bronholitic al BPCO, inclusiv cu preparate de lungă durată,

rămân destul de limitate fără vreo influență semnificativă asupra evoluției naturale a maladiei. Acest fapt se datorează progresării continue a obstrucției bronșice și a insuficienței respiratorii cronice, verigă patogenetică a căroră sunt persistența inflamației și remodelarea sistemului bronhopulmonar – elemente, asupra căroră bronhodilatatoarele moderne au o influență limitată [3, 4, 7].

În legătură cu cele expuse mai sus, merită o atenție deosebită și sunt justificate științific cercetările ce vor elucida eficacitatea clinică a remediilor antiinflamatorii în tratamentul și profilaxia exacerbărilor BPCO. În acest sens, speranțe deosebite prezintă o nouă generație de inhibitori ai mediatorilor proinflamatori sau ai receptorilor acestora, utilizată în calitate de preparate antiinflamatoare pentru tratamentul de cură și pe termen lung al pacienților cu BPCO [5, 6, 7, 13]. Printre

preparatele moderne cu efect antiinflamator în BPCO un interes deosebit îl prezintă remediul fenspirid [11, 12, 13]. Deși eficacitatea clinică și inofensivitatea fenspiridului în tratamentul BPCO au fost demonstrate într-un șir de studii cu rezultate înalt veridice, experiența utilizării acestuia în practica clinică actuală din țara noastră este insuficientă. Concomitent, în literatura de specialitate lipsesc date generalizate privind influența fenspiridului asupra markerilor inflamației bronșice și sistemice, proceselor POL-SAO, componenței și funcției de transport ale gazelor sanguine, la fel și date privind utilizarea lui pe termen lung în BPCO de formă stabilă.

Scopul lucrării: studierea aspectelor clinico-farmacologice ale utilizării fenspiridului în tratamentul exacerbărilor BPCO cu evoluție de gravitate medie.

Material și metode

În studiul randomizat au fost incluși 90 de pacienți cu diagnosticul clinic confirmat BPCO gradul II în exacerbare. În urma randomizării, pacienții au format 3 loturi: pacienții I lot (n = 25) au administrat fenspirid 160 mg/zi timp de 14 zile, în asocieră cu bromură de tiotropiu; pacienții lotului II (n = 32) – beclometazon dipropionat în doză de 800 mcg/zi; pacienții lotului III (n = 33) – bromură de tiotropiu câte 18 mg/zi. Distribuția pacienților în loturi a fost omogenă, conform vârstei și sexului. Durata bolii nu a variat semnificativ între loturi, fiind în I lot de $15,1 \pm 3,1$ ani, în lotul II – de $15,8 \pm 3,4$ ani și de $15,9 \pm 3,2$ ani în lotul III. Diferențele indicilor între loturi au fost statistic neveridice. Vârsta pacienților a constituit 30-60 ani (vârsta medie – $49,4 \pm 1,5$ ani). Pentru majoritatea pacienților frecvența exacerbărilor bolii a constituit 2-3 ori pe an (123-83,1%), mai puțin de 2 ori – la 10 (6,8%), mai mult de 3 ori – la 15 (10,1%) pacienți. Evaluarea simptomelor clinice și a toleranței tratamentului la pacienții cu BPCO în faza de exacerbare a fost efectuată la internarea în spital, după 7 și 14 zile, conform scalei de 3 puncte.

Pentru monitorizarea dinamică și aprecierea obiectivă a gradului de expresivitate ale manifestărilor clinice și de laborator la pacienții cu BPCO au fost aplicate metode de determinare a indicelui de severitate clinică (ISC) și de laborator (ILS), indicelui sângelui alb (ISA) și indicelui eozinofilo-neutrofilic (IEN) al sputei. Cu scopul aprecierii inofensivității medicamentelor administrate, au fost efectuate investigații clinice și biochimice. Componența gazoasă a sângelui arterial a fost determinată prin metoda rapidă la analizatorul automat ABL-500 (Radiometer Copenhaga, Danemarca). Cantitatea P-CR a fost determinată prin metoda latex-test aglutinare cu utilizarea slide-cartelelor pentru testarea probelor și a setului de reactive DAC - Spectro Med. S.R.L. Investigarea sputei induse (SI) a inclus calculul diferențiat al componentei celulare. Pentru a evalua intensitatea peroxidării lipidice (POL) și activitatea sistemului antioxidant (SAO), au fost determinate: activitatea antioxidantă (SAO), activitatea superoxididismutazei (SOD) și catalazei (CAT). Intensitatea POL a fost estimată prin conținutul în sânge al dialdehidei malonice (DAM), concentrația căreia a fost determinată prin metoda colorimetrică, folosind acidul tiobarbituric. Cuantificarea citokinelor proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNFα) în sângele venos a fost efectuată prin meto-

da ELISA, folosind sistemele de test-diagnostic ale Companiei „Протеиновый контур” și „Цитокин” (Sankt Petersburg), prin metoda descrisă de producător.

Studiul funcției respirației externe (FRE) a fost realizat în conformitate cu recomandările Societății Respiratorii Europene. Examinarea ventilației pulmonare a fost efectuată prin spirometrie: se înregistrau VEMS, CVP și raportul VEMS/CVP. Testarea reversibilității obstrucției bronșice a fost efectuată în conformitate cu recomandările GOLD 2005. Aprecierea indicilor spirometriei a fost efectuată în comparație cu valorile corespunzătoare în funcție de vârstă, înălțime, sex și exprimată în procente. Testul de mers timp de 6 minute a fost efectuat în conformitate cu protocolul standard.

Toate datele sunt prezentate ca $M \pm m$. Veridicitatea diferențelor dintre indicii cantitativi omonimi în cadrul lotului a fost determinată folosind criteriile par t-Student și Wilcoxon. Pentru evaluarea diferențelor de performanță în cadrul lotului, a fost folosit testul ANOVA. Diferențele au fost considerate statistic veridice pentru $p < 0,05$. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe „Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.”.

Rezultate și discuții

Dinamica simptomelor clinice la bolnavii cu BPCO în exacerbare pe fundalul tratamentului cu preparate antiinflamatorii și bronholitice este prezentată în tab. 1.

Dinamica simptomelor clinice (în puncte) pe parcursul curei de tratament

Datele prezentate în tab. 1 demonstrează, că independent de terapia efectuată, a avut loc regresarea simptomelor clinice principale la bolnavii din toate cele trei loturi, însă aceasta se deosebea esențial în funcție de tratamentul administrat. La

Tabelul 1

Indicele (puncte)	Loturile bolnavilor investigați		
	Lotul I (n = 25)	Lotul II (n = 32)	Lotul III (n = 33)
Tusea: inițial	2,18 ± 0,12	2,21 ± 0,14	2,15 ± 0,16
după 7 zile	1,13 ± 0,10***	1,93 ± 0,13	1,99 ± 0,13
după 14 zile	0,74 ± 0,11***	1,15 ± 0,15***	1,43 ± 0,13***
Sputa: inițial	2,03 ± 0,10	2,12 ± 0,12	2,08 ± 0,14
după 7 zile	1,48 ± 0,12**	1,87 ± 0,16	1,95 ± 0,15
după 14 zile	0,83 ± 0,11***	1,16 ± 0,14***	1,39 ± 0,12***
Dispneea: inițial	1,94 ± 0,15	1,99 ± 0,14	2,01 ± 0,12
după 7 zile	1,28 ± 0,14**	1,63 ± 0,15	1,78 ± 0,14
după 14 zile	0,81 ± 0,12***	1,18 ± 0,16***	1,42 ± 0,15**
Raluri uscate: inițial	2,04 ± 0,12	2,01 ± 0,13	2,06 ± 0,15
după 7 zile	1,08 ± 0,15***	1,67 ± 0,17	1,79 ± 0,16
după 14 zile	0,54 ± 0,13***	1,13 ± 0,15***	1,38 ± 0,12***
Simptomatice nocturne: inițial	1,12 ± 0,11	1,08 ± 0,13	1,03 ± 0,12
după 7 zile	0,45 ± 0,12***	0,98 ± 0,16	0,97 ± 0,15
după 14 zile	0,10 ± 0,09***	0,33 ± 0,10***	0,56 ± 0,12***
Indicele cumulativ: inițial	9,31 ± 0,12	9,41 ± 0,13	9,33 ± 0,14
după 7 zile	5,42 ± 0,13***	8,08 ± 0,14***	8,48 ± 0,15***
după 14 zile	2,92 ± 0,12***	4,95 ± 0,15***	6,18 ± 0,13***

Notă: **p < 0,01; ***p < 0,001; diferența dintre indicii inițiali și după 7 și 14 zile de tratament este statistic veridică.

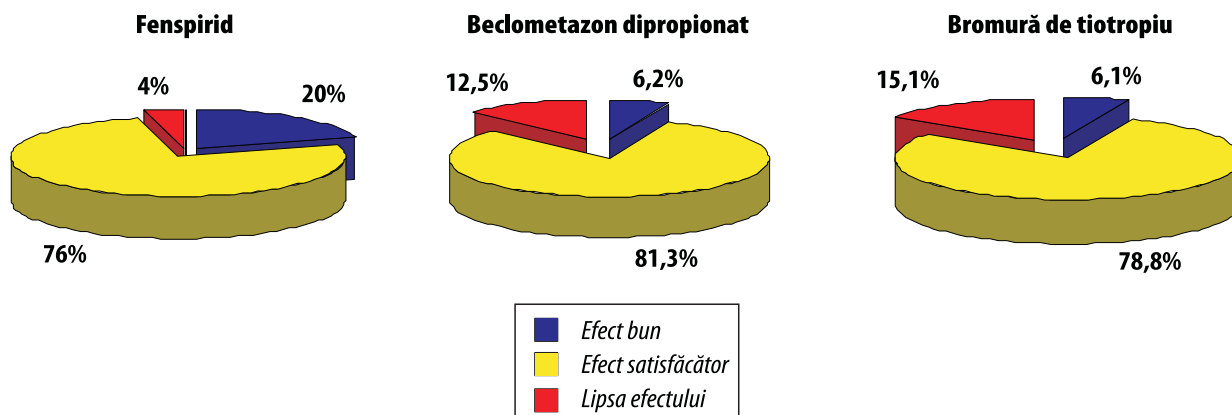


Fig. 1. Eficacitatea comparativă a tratamentului de cură al BPCO în exacerbare.

bolnavii care au administrat terapia complexă cu fenspirid, deja după 7 zile de tratament s-a observat regresarea însemnată și veridică a tuturor simptomelor respiratorii, iar la utilizarea beclometazon dipropionatului și bromurii de tiotropiu dinamica regresiei simptomelor respiratorii a fost pozitivă și veridică doar după 14 zile de tratament. Rezultatele obținute pe parcursul curei de tratament la pacienții celor 3 loturi sunt prezentate în fig. 1.

Administrarea fenspiridului în exacerbarea BPCO a contribuit la normalizarea mai rapidă sau la reducerea marcerilor inflamatori. La finele curei de tratament, nivelul acidului sialic a scăzut de la $265,4 \pm 1,3$ până la $163,5 \pm 2,2$ un. ($p < 0,001$), seromucoidului - de la $0,357 \pm 0,6$ până la $0,211 \pm 0,3$ un. ($p < 0,001$), fibrinogenului - de la $8,5 \pm 0,12$ până la $6,2 \pm 0,13$ g/l ($p < 0,001$). Concentrația de P-CR la a 14-a zi de tratament a diminuat de la $12,4 \pm 0,2$ până la $8,2 \pm 0,3$ mg/ml ($p < 0,001$), dar a persistat asupra normei ($5,9 \pm 0,6$ mg/ml) de 1,4 ori. Indicele citozei în sputa indusă s-a redus de 1,7 ori (de la $8,9 \pm 0,7$ până la $3,6 \pm 0,5 \cdot 10^6$ celule/ml, $p < 0,001$), cantitatea neutrofilelor a diminuat de la $72,6 \pm 3,4$ până la $41,6 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$), limfocitelor - de la $10,9 \pm 0,8$ până la $6,3 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$), iar cantitatea macrofagilor alveolari s-a majorat de 1,2 ori (de la $25,1 \pm 2,3$ până la $31,9 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$). Nivelul IL- 1_{β} s-a redus la a 14-a zi de tratament de 4,8 ori (de la $199,4 \pm 5,3$ până la $41,2 \pm 4,8$ EAC/ml, $p < 0,001$); TNF α a diminuat de la $178,2 \pm 6,3$ până la $39,4 \pm 5,2$ EAC/ml ($p < 0,001$), rămânând majorat de aproape 5,4 ori în comparație cu lotul martor. Conținutul IL-8 în sânge s-a redus de la $161,1 \pm 5,7$ până la $65,7 \pm 5,2$ EAC/ml ($p < 0,001$) sau de 2,5 ori, comparativ cu datele inițiale.

Pe fundalul tratamentului cu beclometazon dipropionat nivelul acidului sialic s-a redus de la $261,8 \pm 1,8$ până la $197,8 \pm 1,9$ un. ($p < 0,001$), al seromucoidului - de la $0,364 \pm 0,8$ până la $0,229 \pm 0,5$ un. ($p > 0,1$), fibrinogenului - de la $9,1 \pm 0,27$ până la $6,8 \pm 0,29$ g/l ($p < 0,05$); concentrația P-CR a diminuat de la $12,2 \pm 0,5$ până la $8,8 \pm 0,4$ mg/ml ($p < 0,001$). Cu toate că P-CR a diminuat semnificativ către sfârșitul curei de tratament, persista majorarea acestui indice de 1,5 ori comparativ cu indicii normali. Indicele citozei în sputa indusă a diminuat de la $8,7 \pm 0,8$ până la $5,3 \pm 0,6 \cdot 10^6$ celule/ml ($p < 0,01$) sau de 1,6 ori, numărul de limfocite neutrofile a scăzut de la $59,3 \pm 2,2$ până la $53,1 \pm 2,2\%$ ($p > 0,1$). Cantitatea macrofagelor

alveolari, pe fundalul tratamentului administrat, a crescut de la $25,9 \pm 2,3$ până la $28,4 \pm 2,3\%$ ($p > 0,1$). Tratamentul efectuat a contribuit la reducerea tuturor citokinelor proinflamatorii, dar declinul lor a fost mai puțin pronunțat în comparație cu pacienții din lotul I. Astfel, IL- 1_{β} a scăzut de la $201,3 \pm 5,3$ până la $49,4 \pm 4,7$ EAC/ml ($p < 0,001$) sau de 4,1, rămânând majorată de 5,7 ori comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$). A fost semnalată și diminuarea semnificativă a TNF α cu $75,1\%$ ($p < 0,001$). Deși activitatea TNF α scădea semnificativ, conținutul acestei citokine în sânge continua să rămână de 6,4 ori mai mare decât în lotul martor.

În lotul pacienților, care au administrat tratament de bază, nivelul acidului sialic s-a redus de la $271,3 \pm 2,3$ până la $199,5 \pm 1,7$ un. ($p < 0,001$), seromucoidului - de la $0,352 \pm 0,4$ până la $0,224 \pm 0,5$ un. ($p < 0,001$), fibrinogenului - de la $9,6 \pm 0,10$ până la $7,1 \pm 0,12$ g/l ($p < 0,001$); concentrația P-CR a diminuat de la $14,1 \pm 0,4$ până la $11,4 \pm 0,6$ mcg/ml ($p < 0,001$). Indicele citozei s-a redus de la $8,9 \pm 0,8$ până la $8,0 \pm 0,7 \cdot 10^6$ celule/ml ($p > 0,1$), numărul de neutrofile, limfocite și macrofagi alveolari în spută a rămas, în mare parte, neschimbat. La pacienții din acest lot a fost observată reducerea nivelului IL- 1_{β} de la $203,8 \pm 5,5$ până la $57,8 \pm 4,9$ EAC/ml ($p < 0,001$), TNF α - de la $173,8 \pm 6,6$ până la $49,4 \pm 5,8$ EAC/ml ($p < 0,001$), rămânând majorat de 6,9 ori comparativ cu lotul martor. La finele curei de tratament, conținutul de IL-8 a diminuat de la $169,2 \pm 5,9$ până la $74,3 \pm 5,6$ EAC/ml sau de 2,3 ori ($p < 0,001$), comparativ cu datele inițiale.

Tratamentul cu fenspirid a avut un impact favorabil asupra evoluției POL-SAO și a funcției de transport gazos a sângelui. Peste 7 zile de tratament, DAM a diminuat de la $3,38 \pm 0,11$ până la $2,90 \pm 0,12$ nmol/ml ($p < 0,01$), peste 14 zile - până la $1,87 \pm 0,09$ nmol/ml ($p < 0,001$); SAO la ziua a 7-a de tratament s-a majorat de la $46,4 \pm 0,7$ până la $49,3 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$), iar la a 14-a - până la $51,0 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$). Activitatea catalazei a crescut la a 7-a zi de tratament de la $6,02 \pm 0,14$ până la $6,87 \pm 0,12$ mg/g Hb ($p < 0,001$) și la a 14-a zi - până la $7,01 \pm 0,09$ mg/g Hb ($p < 0,001$). Tratamentul cu fenspirid în asociere cu bronholitice a condus la o dinamică pozitivă a nivelului SOD, care la a 7-a zi de tratament s-a majorat de la $0,61 \pm 0,01$ până la $0,78 \pm 0,02$ mg/g Hb ($p < 0,001$), către finele curei de tratament - cu $59,0\%$ și a atins nivelul de $0,97 \pm 0,03$ mg/g Hb ($p < 0,001$). Pe fundalul tratamentului au

diminuat concentrația 2,3-difosfogliceratului (2,3-DFG) de la $5,08 \pm 0,17$ până la $4,03 \pm 0,13$ mcm/ml (cu 20,6%, $p < 0,001$) și nivelul citocromului P₄₅₀ de la $45,7 \pm 0,2$ până la $38,4 \pm 1,1$ (cu 15,9%, $p < 0,001$). Tratamentul administrat a contribuit la reducerea numărului de eritrocite de la $5,1 \pm 0,3$ până la $4,3 \pm 0,4 \cdot 10^{12}/l$ (cu 15,6%, $p < 0,05$) și a hemoglobinei – de la $145,9 \pm 4,1$ până la $141,3 \pm 3,7$ g/l (cu 3,2%, $p > 0,1$).

Pe fundalul tratamentului cu beclometazon dipropionat, la a 7-a zi de tratament DAM s-a redus de la $3,41 \pm 0,10$ până la $2,99 \pm 0,11$ nmol/ml ($p < 0,01$), la a 14-a zi – până la $2,01 \pm 0,12$ nmol/ml ($p < 0,001$); SAO a crescut de la $48,1 \pm 0,8$ până la $49,0 \pm 0,7\%$ ($p > 0,1$) la ziua a 7-a și până la $50,2 \pm 0,9\%$ ($p > 0,1$) la a 14-a zi; nivelul catalazei s-a majorat de la $6,04 \pm 0,12$ până la $6,61 \pm 0,11$ mg/g Hb ($p < 0,05$) la a 7-a zi și până la $6,71 \pm 0,10$ mg/g Hb ($p < 0,001$) la a 14-a zi de tratament. Terapia cu beclometazon dipropionat a contribuit la creșterea SOD la a 7-a zi de tratament de la $0,63 \pm 0,02$ până la $0,70 \pm 0,01$ mg/g Hb (cu 11,1%, $p < 0,01$), nivelul căreia, pe fundalul tratamentului, a continuat să crească până la a 14-a zi, constituind $0,77 \pm 0,02$ mg/g Hb (cu 22,2%, $p < 0,001$). Dinamica indicilor funcției de transport gazos a sângelui a fost mai puțin pronunțată în comparație cu indicii din I lot de pacienți. Astfel, concentrația de 2,3-DFG a scăzut de la $5,13 \pm 0,18$ până la $4,86 \pm 0,15$ mcm/ml (cu 5,3%, $p > 0,1$), iar nivelul citocromului P₄₅₀ – de la $44,9 \pm 0,17$ până la $40,4 \pm 0,15$ mmHg (cu 10,2%, $p < 0,001$). Tratamentul efectuat nu a asigurat reducerea veridică a numărului de eritrocite și cantității de hemoglobină.

Terapia de bază a avut și un efect pozitiv asupra dinamicii DAM, care peste 7 zile de tratament a diminuat de la $3,31 \pm 0,12$ până la $3,01 \pm 0,14$ nmol/ml (cu 9,1%, $p < 0,05$), peste 14 zile – până la $2,99 \pm 0,15$ nmol/ml (cu 9,7%, $p < 0,05$); mici schimbări ale SAO s-au produs atât la a 7-a, cât și la a 14-a zi de tratament. Peste 7 zile de tratament, catalaza s-a majorat de la $6,07 \pm 0,13$ până la $6,48 \pm 0,12$ mg/g Hb (cu 6,7%, $p < 0,05$), peste 14 zile – până la $6,54 \pm 0,11$ mg/g Hb (cu 7,7%, $p < 0,01$). Studiul efectuat a constatat, că pe fundalul tratamentului de bază nu s-a determinat o diferență semnificativă între concentrația 2,3-DFG și nivelul P₄₅₀ la începutul și sfârșitul curei de tratament, confirmând lipsa unei acțiuni de corijare asupra funcției de transport de gaze.

Reducerea semnelor clinice ale sindromului obstructiv pe fundalul administrării fenspiridului a fost însoțită de majorarea VEMS de la $56,9 \pm 2,3$ până la $64,3 \pm 2,1\%$ (cu 13,0%, $p < 0,05$), VEMS/CVP – de la $58,9 \pm 2,5$ până la $68,9 \pm 2,3\%$ (cu 16,9%, $p < 0,001$), CVP – de la $67,4 \pm 2,8$ până la $79,9 \pm 2,1\%$ (cu 18,5%, $p < 0,01$). Pe fundalul tratamentului cu fenspirid a fost stabilită creșterea indicelui mediu al distanței parcurse de la $427,5 \pm 12,8$ până la $562,4 \pm 12,7$ m (cu 31,5%, $p < 0,001$).

Includerea beclometazon dipropionatului în tratamentul complex a majorat VEMS de la $57,1 \pm 3,4$ până la $61,7 \pm 2,7\%$ (cu 8,0%, $p > 0,1$), VEMS/CVP – de la $59,1 \pm 2,4$ până la $65,2 \pm 2,7\%$ (cu 12,0%, $p > 0,1$), CVP – de la $68,1 \pm 2,4$ până la $75,7 \pm 2,8\%$ (cu 11,2%, $p < 0,05$), comparativ cu datele inițiale. Tratamentul administrat a contribuit la creșterea indicelui mediu al distanței parcurse de la $421,8 \pm 13,7$ până la $483,7 \pm 13,9$ m (cu 14,7%, $p < 0,001$).

Pe fundalul tratamentului cu bromură de tiotropiu au fost remarcate, de asemenea, schimbări pozitive ale FRE, dar acestea au fost mai puțin semnificative, comparativ cu lotul de pacienți, care au utilizat fenspirid și beclometazon dipropionat. Astfel, VEMS s-a majorat de la $57,4 \pm 3,2$ până la $62,9 \pm 2,7\%$ (cu 9,5%, $p > 0,1$), VEMS/CVP – de la $57,3 \pm 2,2$ până la $65,1 \pm 2,5\%$ (cu 13,6%, $p > 0,1$), CVP – de la $67,9 \pm 2,5$ până la $74,1 \pm 2,6\%$ (cu 9,1%, $p > 0,1$). Indicele mediu al distanței parcurse s-a majorat de la $419,9 \pm 12,5$ până la $465,3 \pm 14,5$ m (cu 10,8%, $p < 0,05$).

Concluzii

1. Includerea fenspiridului în tratamentul exacerbărilor BPCO sporește semnificativ eficiența tratamentului de bază, ce se manifestă prin micșorarea termenelor de regresivitate a simptomelor respiratorii ca urmare a efectului antiinflamator pronunțat, confirmat prin dinamica pozitivă a indicilor biochimici de activitate a inflamației și scăderea nivelului TNF α de 4,5 ori, IL-1 β de 4,8 ori și IL-8 de 2,5 ori.

2. Asocierea fenspiridului cu schema de tratament al exacerbărilor BPCO contribuie la dezvoltarea mai rapidă și manifestă a efectelor antitusiv și mucolitic, la micșorarea intensității dispneei, scăderea veridică a markerilor inflamației sistemice, ceea ce permite instalarea unui efect pozitiv stabil timp de 12 luni în 80,0% din cazuri, în timp ce tratamentul de bază – doar în 48,5% din cazuri.

3. Remediul antiinflamator fenspirid, inclus în tratamentul complex, are un impact pozitiv asupra manifestărilor clinice de bază ale exacerbărilor BPCO, ameliorează semnificativ componența gazelor și funcția de transport gazos al sângelui, contribuie la reducerea intensității lipoperoxidării și îmbunătățește în mod semnificativ protejerea contra radicalilor liberi.

Bibliografie

1. Bourbeau J, Christodoulopoulos P, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammations in COPD: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2007;62:938-943.
2. Irwin RS. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence – based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:1-292.
3. Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007;175:144-149.
4. Oaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med*. 2007;147:633-638.
5. Tribouilloy C, Rosinaru D, Mahjoub M, 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.
6. Авдеев СН. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007;2:104-116.
7. Шмелев ЕИ. Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни легких: эволюция взглядов. *Пульмонология*. 2008;5:108-112.
8. Шмелева НМ, Сидорова ВП, Белевский АС, и др. Хроническая обструктивная болезнь легких в амбулаторной практике. *Пульмонология*. 2008;6:29-33.
9. Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2008;2:5-11.
10. Чичерина УН, Малютин ОВ. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2009;2:18-20.

11. Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Москва: Атмосфера. 2007;270.
12. Синопальников АИ, Воробьев АВ. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы. Пульмонология. 2007;6:78-85.
13. Федорова ТА, Эккерт НВ., Чернеховская НЕ, и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2005;7:24-29.

Serghei Butorov

Catedra Farmacologie și farmacie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Malina Mică, 65

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Gastropatiile la pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă

S. Nichita, I. Butorov, V. Calancea

Catedra Medicină internă nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

Gastropathies in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chronic obstructive pulmonary disease is the fourth leading cause of death in the age group of 45 years and older, and it is a unique disease for which the death rate indicator continues to increase steadily. The inclusion of ozonotherapy in the complex treatment of acute erosion and peptic ulcers of gastroduodenal zones with a background of chronic obstructive pulmonary disease reduces length of ulcer erosions epithelization, reduces activity of inflammatory process in the mucous membrane of a stomach and promotes improvement of immune homeostasis indicators.

Key words: gastropathy, chronic obstructive pulmonary disease, ozonotherapy, immune homeostasis.

Гастропатии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает четвертое место в мире, как причина смерти лиц старше 45 лет и является единственным заболеванием, смертность от которого постоянно растет. Включение озонированного физиологического раствора в комплексное лечение острых эрозий и пептических язв gastroduodenальной зоны, ассоциированных с ХОБЛ, уменьшает продолжительность болевого и диспептического синдромов и эпителизации эрозивно-язвенных дефектов, снижает активность воспалительного процесса и ведет к нормализации показателей иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: гастропатия, легких болезни хронические обструктивные, озонотерапия, гомеостаз.

Introducere

Boala pulmonară cronică obstructivă (BPCO) se numără printre maladiile umane cu cea mai înaltă morbiditate, fapt datorat poluării mediului ambiant, fumatului de tutun și îmbolnăvirilor cu maladii infecțioase respiratorii repetate [1, 2]. În același timp se constată o tendință constantă de creștere a răspândirii BPCO, valabilă și pentru Republica Moldova. Dramatismul și actualitatea problemei este determinată nu doar de răspândirea largă a BPCO, dar și de mortalitatea înaltă, cauzată de această boală. În condițiile înrăutățirii stării ecologice și păstrării ritmului de creștere a fumatului, se estimează, că BPCO, fiind în rol de cauză a morții, se va ridica pe locul 3 mondial [1, 3]. Costurile în medicină, cauzate de morbiditatea și mortalitatea prematură, în caz de BPCO, constituie o problemă economică și socială majoră pentru organele sănătății populației [2, 3, 4]. În ultimii ani tot mai intens se discută manifestările extrapulmonare ale BPCO, care cuprind afectarea aparatului osteo-muscular, cardiovascular, urogenital și digestiv. Dezvoltarea acestora are o marcată influență negativă asupra calității vieții pacienților și stă la baza unui prognostic negativ. Gastropatiile sunt una

dintre manifestările extrapulmonare ale maladiei. În calitate de mecanisme de alterare a zonei gastroduodenale pe fundal de BPCO, conform mai multor autori, se numără hipoxia, hipercapnia, dereglarea microcirculației [2, 4, 5]. Stersul oxidativ joacă un rol de bază în fiziopatologia BPCO [5]. În rezultat are loc dereglarea funcționării sistemelor de apărare și lezarea oxidativă a țesuturilor, inclusiv și în zona gastroduodenală. Drept rezultat al duratei, intensității procesului inflamator și gradului de manifestare a hipoxiei, oxidarea peroxidică a lipidelor (OPL) se transformă, din etapă a lanțului de procese de adaptare, în verigă patogenetică de bază care determină profunzimea dereglărilor patologice [1, 3, 4]. În afară de aceasta, boala mai este însoțită de o cascadă de reacții inflamatorii și imune și de modificări în producerea mediatorilor inflamației, însă influența acestora asupra dezvoltării leziunilor din zona gastroduodenală nu este suficient studiată, iar informațiile existente sunt contradictorii. Toate cele expuse mai sus impun necesitatea continuării studiilor particularităților clinice și mecanismelor de dezvoltare a gastropatiilor în BPCO și căutarea a noi metode și mijloace fundamentate patogenetic de tratament ale acestora.

Scopul cercetării

Studiul particularităților clinice, indicilor statutului imunologic și citokinic în diverse variante de gastroduodenopatii pe fundal de BPCO și elaborarea unor metode efective de corecție a acestora.

Material și metode

Au fost examinați 100 pacienți cu BPCO, cu evoluție medie și gravă (lotul de studiu) aflați în staționar pentru tratamentul acutizării maladiei. Lotul de comparație a fost constituit din 50 pacienți cu boală ulceroasă. Lotul de control a fost constituit din 20 indivizi clinic sănătoși. Vârsta pacienților examinați varia între 35 și 60 de ani, media constituind $52,8 \pm 2,9$ ani. La cea mai mare parte dintre bolnavii examinați ($82 - 82,0\%$), vechimea BPCO a fost mai mare de 15 ani (vechimea medie $14,5 \pm 1,5$ ani). 87 (87,0%) din cei examinați, conform datelor anamnezei, fumează o perioadă îndelungată de timp (în mediu $23,8 \pm 2,0$ ani).

Verificarea diagnozei de BPCO și aprecierea gravității maladiei a fost efectuată în conformitate cu criteriile GOLD. Prezența BPCO trebuia confirmată anamnezic și instrumental ($VEMS_1/CVF \leq 70\%$, creșterea $VEMS_1 \leq 12\%$ sau ≤ 200 ml după efectuarea testului cu β_2 -agoniști). Din numărul total de examinați, 78 (78,0%) bolnavi aveau o formă de gravitate medie a maladiei ($VEMS_1/CVF \leq 70\%$ și $50\% \leq VEMS_1 \leq 80\%$ din valorile normale), la 22 (22,0%) s-a constatat forma gravă a maladiei ($VEMS_1/CVF \leq 70\%$ și $30\% \leq VEMS_1 \leq 50\%$ din valorile normale).

Toți pacienții au efectuat fibrogastroduodenoscopia cu biopsie țintită a mucoasei porțiunii antrale a stomacului, cu analiza histologică ulterioară a biopatelor. În timpul investigațiilor endoscopice se evaluau prezența, gradul de manifestare, extinderea și localizarea schimbărilor inflamator-distructive și atrofici ale mucoasei zonei gastroduodenale. Aprecierea morfologică a activității gastritei cronice și gradului de manifestare a proceselor atrofici din mucoasa gastrică, a fost efectuată conform sistemului Sidney, anul 1996. Detectarea prezenței *Helicobacter pylori* s-a efectuat prin metoda bacteriologică și cu ajutorul testului rapid ureazic.

Determinarea statutului imunologic a fost efectuată până la începutul tratamentului și la ziua 12-14 a acestuia. Se studiau populații și subpopulații de limfocite (CD_3+ , CD_4+ , CD_8+) cu ajutorul anticorpilor monoclonali, B-limfocite și nivelurile IgA, IgM, IgG (prin metoda imunodifuziei). Determinarea concentrației TNF- α , IL-1, IL-8, IL-10 s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatică, cu ajutorul analizatorului «ЭФОС».

Pentru aprecierea eficacității ozonoterapiei la pacienții cu BPCO și dereglărilor eroziv-ulceroase ale mucoasei zonei gastroduodenale, 29 de persoane au fost repartizate în 2 loturi. Lotul de bază l-au constituit 15 pacienți, la care concomitent cu tratamentul medicamentos a fost efectuată ozonoterapia. În lotul martor au fost incluși 14 pacienți, cărora le-au fost administrate preparate antisecretoare.

S-a utilizat metoda de aplicare a ozonului pe mucoasa gastrică, administrarea perorală 100-150 ml apă ozonată, pe nemâncate, de 2 ori în zi, timp de 10-14 zile. Ozonarea apei s-a efectuat cu ajutorul ozonatorului «KVAZAR».

Prelucrarea matematică a rezultatelor studiului a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe statistice «EXCEL» și «STATISTICA 6.0».

Rezultate și discuții

În funcție de variantele clinico-morfologice de afectare a mucoasei zonei gastroduodenale, pacienții cu BPCO au fost împărțiți în 2 loturi: I lot a fost constituit din pacienți cu diverse variante de gastrită cronică (71 de oameni), al II lot – cu leziuni eroziv-ulceroase a zonei gastroduodenale (29 de oameni).

Dintre 29 de pacienți cu BPCO, cu leziuni eroziv-ulceroase a zonei gastroduodenale, la 15 (51,7%) a fost stabilit ulcer gastric, iar la 6 (20,7%) – ulcer duodenal. În 37,9% cazuri au fost depistate eroziuni acute ale mucoasei stomacului și în 37,9% - eroziuni duodenale. Cicatrici postulceroase ale zonei gastroduodenale au fost depistate în 34,5% cazuri. La 65,5% dintre pacienți, schimbările eroziv-ulceroase ale zonei gastroduodenale au fost înregistrate pentru prima dată. În lotul pacienților cu BPCO s-au constatat dimensiuni semnificativ mai mari ale ulcerelor, comparativ cu pacienții lotului de comparație (ulcere cu dimensiuni mai mari de 2 cm au fost depistate la 4,0% bolnavi din lotul de comparație și la 19,0% pacienți cu BPCO, $p < 0,05$). Leziunile eroziv-ulceroase ale zonei gastroduodenale au fost semnificativ mai frecvente la bolnavii cu insuficiență respiratorie (IR) grad II (27,3% - în caz de IR grad I și 41,5% - IR grad II, $p < 0,05$). Leziunile eroziv-ulceroase ale zonei gastroduodenale la pacienții cu BPCO era însoțită de o mai mare activitate a procesului inflamator din mucoasa gastrică, comparativ cu gastritele cronice (gradul III de activitate a gastritei s-a înregistrat în respectiv 34,5% și 14,1% cazuri, $p < 0,05$). În cazurile asocierii BPCO cu afectarea eroziv-ulceroasă a zonei gastroduodenale, frecvența schimbărilor atrofici ale mucoasei a fost mai mare decât în cazul gastritei cronice (65,5% și 43,7% respectiv, $p < 0,05$).

Indicii statutului imun în gastropatii pe fon de BPCO sunt prezentate în tab. 1.

Din rezultatele prezentate în tab. 1, se poate observa, că inițial, la bolnavii cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase, cantitatea de limfocite a constituit $22,12 \pm 0,51$. În același timp, s-a constatat limfopenie la 34,5% examinați, niveluri scăzute de CD_3+ - $50,21 \pm 0,58\%$ ($p < 0,001$), CD_4+ - $39,51 \pm 0,43\%$ ($p < 0,001$), și predominarea CD_8+ - $28,19 \pm 0,31\%$ ($p < 0,001$), micșorarea cantității de IgA până la $1,42 \pm 0,03\%$ g/l și creșterea IgG și IgM până la $17,8 \pm 1,28\%$ g/l și $3,8 \pm 0,04\%$ g/l respectiv. Activitatea fagocitară a neutrofilelor a fost micșorată, ceea ce s-a manifestat prin reducerea Numărului Fagocitar - $4,5 \pm 0,28$. Dereglările depistate la bolnavii examinați indică o discordanță a funcționării celulelor imuno-competente, micșorarea activității proliferative și dereglarea interacțiunii cooperative a acestora. În lotul bolnavilor cu BPCO și gastrită cronică, limfopenia a fost constatată doar în 7,0% cazuri ($p < 0,02$), s-a observat o micșorare a nivelului de CD_3+ - $54,23 \pm 0,41\%$ ($p < 0,01$) și CD_4+ - $41,27 \pm 0,90\%$ ($p < 0,05$). Conținutul de B-limfocite și activitatea funcțională a acestora, precum și activitatea fagocitară a neutrofilelor, au fost păstrate ($p = 0,02$). La toți bolnavii cu BPCO schimbările

Tabelul 1

Indicii statutului imun în gastropatii pe fon de BPCO

Indicii statutului imun		Pacienți cu ulcer gastroduodenal (n = 50)	Pacienți cu BPCO și gastrită cronică (n = 71)	Pacienți cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a ZGD (n = 29)
Leucocite, 109/l		7,78 ± 0,15	9,21 ± 0,17*	9,38 ± 0,27*
Limfocite	%	27,31 ± 0,41	24,28 ± 0,35*	22,12 ± 0,51*#
	cel/μl	2135,43 ± 39,04	2232,19 ± 46,41	2069,63 ± 51,12#
CD3+	%	56,54 ± 0,47	54,23 ± 0,41*	50,21 ± 0,58*#
	cel/μl	1215,68 ± 40,57	1213,67 ± 28,97	1041,73 ± 41,16*#
CD4+	%	43,17 ± 0,43	41,27 ± 0,90*	39,54 ± 0,43*#
	cel/μl	924,58 ± 28,81	926,12 ± 24,03	822,79 ± 35,48*#
CD8+	%	25,36 ± 0,36	26,12 ± 0,25	28,19 ± 0,31*#
	cel/μl	542,03 ± 16,83	584,07 ± 15,78	585,24 ± 25,08
CD4/ CD8		1,72 ± 0,03	1,59 ± 0,02	1,41 ± 0,04*#
CD16(NK)	%	24,58 ± 0,36	21,16 ± 0,41*	18,91 ± 0,44*#
	cel/μl	532,98 ± 20,53	477,26 ± 15,41*	392,48 ± 17,21*#
IgA	g/l	1,84 ± 0,02	1,76 ± 0,03	1,42 ± 0,03
IgM	g/l	2,43 ± 0,01	2,62 ± 0,02	3,80 ± 0,04
IgG	g/l	23,10 ± 1,81	21,85 ± 1,74	17,80 ± 1,28
Indice Fagocitar	%	63,34 ± 1,94	60,73 ± 1,72	58,50 ± 3,2
Număr Fagocitar		5,78 ± 0,24	5,56 ± 0,27	4,50 ± 0,28

Notă: * - indicii în lotul pacienților cu BPCO și patologie a zonei gastroduodenale diferă veridic de valorile obținute în lotul pacienților cu boală ulceroasă; # - indicii în lotul pacienților cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a zonei gastroduodenale diferă veridic de valorile obținute la bolnavii cu BPCO și gastrită cronică.

imunității celulare au fost veridic mai pronunțate decât la pacienții cu boală ulceroasă. Dereglările imunității celulare la bolnavii cu BPCO în asociere cu leziuni eroziv-ulceroase ale mucoasei zonei gastroduodenale au fost mai pronunțate decât la bolnavii cu BPCO și gastrită cronică.

Conținutul de citokine în serul pacienților cu BPCO și diverse forme de gastropatii și la cei din lotul de comparație sunt prezentate în tab. 2.

Din rezultatele prezentate în tab. 2 poate fi observată o creștere mai mare, atât a nivelului IL-1 cât și a IL-10 la bolnavii cu BPCO, comparativ cu cei cu boală ulceroasă. De asemenea s-a constatat o dependență directă între creșterea nivelurilor tuturor citokinelor și gradului de manifestare a insuficienței respiratorii (IL-1 - r = 0,527; IL-2 - r = 0,576; THF- α - r = 0,564; IL-10 - r = 0,502). Trebuie menționat și faptul, că dezechilibrul citokinic este mai pronunțat în cazul

pacienților cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a mucoasei zonei gastroduodenale, decât la cei cu BPCO și gastrită cronică (p < 0,001).

Analizând nivelurile IL-1, poate fi observat conținutul crescut al acestui mediator la bolnavii cu BPCO din ambele grupuri, creșterea fiind însă mai pronunțată la pacienții cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a zonei gastroduodenale (363,99 ± 12,95 ng/ml pentru bolnavii cu BPCO și gastrită cronică și 504,52 ± 16,28 ng/ml - pentru bolnavii cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase ale zonei gastroduodenale). Micșorarea conținutului de IL-2 a fost observată în ambele grupuri de bolnavi cu BPCO și nivelul acestui mediator a fost semnificativ mai scăzut la bolnavii cu leziuni eroziv-ulceroase ale zonei gastroduodenale (154,52 ± 9,28 ng/ml și 138,27 ± 9,81 ng/ml respectiv). Nivelul de IL-1 RA a fost ridicat la examinați, însă diferențe veridice nu au fost constatate.

Tabelul 2

Conținutul de citokine în serul sangvin la bolnavii examinați

Indicii	Pacienți cu ulcer gastroduodenal (n = 50)	Pacienți cu BPCO și gastrită cronică (n = 71)	Pacienți cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a ZGD (n = 29)
IL-1 (norma - 292,51 ± 18,0 ng/ml)	249,82 ± 9,21	363,99 ± 12,95*	504,52 ± 16,28*#
IL-2 (norma - 204,5 ± 19,8 ng/ml)	208,75 ± 18,13	154,52 ± 9,28*	138,27 ± 9,81*#
IL-1 RA (norma - 685,2 ± 6,0 ng/ml)	691,87 ± 8,21	688,71 ± 9,81	693,80 ± 9,43
IL-10	88,49 ± 4,56	112,48 ± 3,73*	125,01 ± 4,49*#
TNF-α	19,81 ± 2,25	35,48 ± 2,16*	53,41 ± 5,84*#

Notă: * - indicii în lotul pacienților cu BPCO și patologie a zonei gastroduodenale diferă veridic de valorile obținute în lotul pacienților cu boală ulceroasă; # - indicii în lotul pacienților cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a zonei gastroduodenale diferă veridic de valorile obținute la bolnavii cu BPCO și gastrită cronică.

Tabelul 3

Dinamica gradului de accentuare (în puncte) a simptomelor respiratorii după 2 săptămâni de tratament

Simptome respiratorii în puncte	Lotul de bază (n = 15)		Lotul martor (n = 14)	
	Datele inițiale	După tratament	Datele inițiale	După tratament
Tusea	2,18 ± 0,14	0,84 ± 0,15***	2,21 ± 0,12	1,15 ± 0,15**
Expectorația sputei	2,12 ± 0,13	0,96 ± 0,11***	2,18 ± 0,15	1,17 ± 0,14***
Dispneea	2,09 ± 0,13	0,81 ± 0,12***	2,08 ± 0,14	1,20 ± 0,16***
Raluri uscate deasupra plămânilor	2,04 ± 0,18	0,54 ± 0,13***	2,07 ± 0,16	1,13 ± 0,15***
Simpomatologie nocturnă	1,08 ± 0,14	0	1,09 ± 0,15	0,33 ± 0,10***
Indice cumulativ	1,91 ± 0,13	0,71 ± 0,12***	1,93 ± 0,13	0,99 ± 0,14*

Notă: *** - p<0,001 diferența indicilor între datele inițiale și peste 14 zile de tratament este statistic veridică.

Pentru aprecierea eficacității terapiei administrate, s-au estimat termenii cicatrizării defectelor, dinamica activității gastritei cronice, de asemenea modificările indicilor imunității, în funcție de terapia utilizată.

Indicele cumulativ al simptomelor stadiului I și II a BPCO, înainte de tratamentul bolnavilor din lotul de bază și martor a constituit 1,73 ± 0,14 și 1,72 ± 0,12 puncte (p > 0,1), 1,91 ± 0,13 și 1,93 ± 0,13 puncte (p > 0,1) respectiv.

Datele despre gradul de accentuare a simptomelor respiratorii și dinamica acestora după 2 săptămâni de tratament, sunt prezentate în tab. 3.

Din datele prezentate în tabel poate fi remarcat, că la pacienții, care au aplicat ozonoterapia, deja la ziua a 7-a de tratament, se observă o scădere evidentă a gradului de accentuare a simptomelor respiratorii; la ziua a 14-a indicele cumulativ general s-a micșorat de la 1,91 ± 0,13 până la 0,71 ± 0,12 (p < 0,001). La bolnavii lotului martor, o diminuare veridică a simptomatologiei s-a observat doar la ziua a 14-a de tratament, iar indicele cumulativ general s-a micșorat de la 1,93 ± 0,13 până la 0,99 ± 0,14 (p < 0,05).

Pe fundalul aplicării terapiei standarde și administrării concomitente a ozonului, micșorarea sau diminuarea totală a sindromului algic peste 4-5 zile de la începutul tratamentului, s-a constatat la 3 (20,0%) pacienți, în lotul martor – la 1 (7,2%) pacient, micșorarea intensității sindromului dolor s-a constatat la 10 (66,6%) pacienți ai lotului de bază și la 7 (50,0%) pacienți ai lotului martor. În pofida terapiei medicamentoase utilizate, durerea a rămas la același nivel de intensitate la 6 (42,8%) pacienți ai lotului martor. Termenul mediu de jugulare a sindromului dolor la pacienții lotului de bază, a constituit 14,8 ± 0,9 zile, în lotul martor – 20,5 ± 0,7 zile; p < 0,001.

Manifestările principale ale sindromului dispepsiei gastrice, au dispărut la a 6-7-a zi de tratament la 11 (73,4%) pacienți din lotul de bază și la 6 (42,8%) pacienți din lotul martor, s-au micșorat la 2 (13,3%) și la 5 (35,7%) consecutiv, au rămas de aceeași intensitate la 2 (13,3%) pacienți ai lotului de bază și la 3 (21,5%) pacienți ai lotului martor. Durata medie de jugulare a sindromului dispeptic la pacienții lotului de bază a constituit 15,2 ± 0,8 zile, la pacienții lotului martor – 19,7 ± 0,6 zile; p < 0,001.

Eficacitatea clinică a diferitor scheme de tratament la pacienții lotului de bază și a lotului martor este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Eficacitatea clinică a diferitor scheme de tratament

Indicatori	Lotul de bază (n=15)	Lotul martor (n=14)
Durata medie de jugulare a sindromului dolor, zile	14,8 ± 0,9***	20,5 ± 0,7
Durata medie de jugulare a sindromului dispeptic, zile	15,2 ± 0,8***	19,7 ± 0,6
Cicatrizarea ulcerului peste 10 zile, % din lot	4 (26,7%)	2 (14,3%)
Cicatrizarea ulcerului peste 14 zile, % din lot	5(33,3%)	3 (21,4%)
Cicatrizarea ulcerului peste 21 zile, % din lot	6 (40,0%)	8 (57,1%)
În total, %	15(100%)	13 (92,8%)

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

Din datele ilustrate în tab. 4 este evident, că la pacienții lotului martor, dispariția sindromului dolor și dispeptic a fost observată cu 5-6 zile mai târziu, decât la pacienții lotului de bază. La a 10-a zi de tratament cicatrizarea defectului ulceros a fost constatată la 4 (26,7%) pacienți ai lotului de bază și la 2 (14,3%) pacienți ai lotului martor, la a 21-a zi de tratament, la toți pacienții lotului de bază și numai la 13 (92,8%) pacienți ai lotului martor, defectul ulceros s-a cicatrizat complet. În aceasta perioadă la 1 (7,2%) pacient al lotului martor cicatrizarea defectului ulceros a fost incompletă, ceea ce se explică prin prezența patologiilor respiratorii grave și eficacitatea insuficientă a terapiei antiulceroase.

Dinamica indicilor imunității celulare la pacienții cu BPCO și asocierea leziunilor eroziv-ulceroase ale zonei gastroduodenale la utilizarea diferitor forme de tratament, sunt ilustrate în tab. 5.

Concomitent cu efectul clinic pozitiv la pacienții ambelor loturi, s-au observat schimbări pozitive ale indicilor statutului imun (tab. 5). Așadar, în lotul pacienților, care au administrat ozonoterapia, conținutul relativ al limfocitelor statistic a crescut esențial, a fost stabilită creșterea semnificativă a cantității T-limfocitelor totale (p < 0,05), numărul relativ al T-limfocitelor active (p < 0,01). Măsurile efectuate au condiționat majorarea cantității CD4-limfocitelor (de la 39,31 ± 0,41 până la 41,99 ± 0,31; p < 0,01). Dinamica pozitivă a conținutului T-limfocitelor a fost însoțită de

Tabelul 5

Indicii imunității celulare la pacienții cu asocierea BPCO și a leziunilor eroziv-ulceroase a zonei gastroduodenale în procesul de tratament

Indicii imunității celulare		Lotul de bază (n = 15)		Lotul martor (n = 14)	
		Datele inițiale	După tratament	Datele inițiale	După tratament
Leucocite 10 g/l		9,35 ± 0,74	7,18 ± 0,83*	9,38 ± 0,43	7,24 ± 0,54*
Limfocite	%	22,21 ± 0,54	24,37 ± 0,59*	22,48 ± 0,37	23,43 ± 0,53
	cl/μl	2068,31 ± 43,81	2259,19 ± 43,17*	2064,78 ± 47,61	2174,49 ± 56,26
CD3	%	50,67 ± 0,69	54,83 ± 0,31*	50,27 ± 0,73	52,74 ± 0,43
	cl/μl	1063,47 ± 32,24	1284,71 ± 25,38*	1052,65 ± 46,71	1168 ± 35,28
CD4	%	39,31 ± 0,41	41,99 ± ,31*	39,75 ± 0,62	40,31 ± 0,46
	cl/μl	819,31 ± 27,19	948,41 ± 26,73*	833,15 ± 39,21	872,31 ± 33,19
CD8	%	28,45 ± 0,31	26,67 ± 0,42*	28,93 ± 0,29	27,11 ± 0,59
	cl/μl	569,38 ± 24,21	585,34 ± 25,04	579,54 ± 21,97	589,83 ± 23,98
CD4 / CD8		1,4 ± 0,04	1,62 ± 0,07*	1,46 ± 0,03	1,52 ± 0,06
CD16	%	18,99 ± 0,43	20,03 ± 0,49	18,55 ± 0,49	20,57 ± 0,29
	cl/μl	359,58 ± 19,07	449,15 ± 17,83	387,64 ± 18,37	438,21 ± 21,27

Notă: *** - p < 0,01 indicii între datele inițiale și după cura de tratament sunt statistic veridice.

Tabelul 6

Dinamica indicilor POL-SAO în timpul curei de tratament

Indici	Lotul de bază (n=15)		Lotul martor (n=14)	
	Datele inițiale	După tratament	Datele inițiale	După tratament
Dialdehida malonică	7,51 ± 0,21	5,21 ± 0,19***	7,62 ± 0,24	6,58 ± 0,21
Catalaza	11,28 ± 0,46	14,81 ± 0,52***	11,34 ± 0,51	12,51 ± 0,43
Superoxiddismutaza	3,04 ± 0,18	4,12 ± 0,17***	3,09 ± 0,21	3,76 ± 0,24

Notă: *p < 0,05; ** p < 0,01; ***p < 0,001 diferența indicilor între datele inițiale și peste 14 zile de tratament este statistic veridică.

majorarea indicelui imunoregulator, care s-a mărit de la 1,40 ± 0,04 până la 1,62 ± 0,07 (p < 0,001). Complexele imunocirculante s-au micșorat de la 118,3 ± 0,2un până la 97,5 ± 0,2un (p < 0,001), concentrația complementului s-a mărit de la 27,3 ± 0,2 până la 33,4 ± 0,1un (p < 0,001). În procesul tratamentului complex cu utilizarea ozonului, s-au observat schimbări pozitive ale indicilor imunoglobulinelor. Așadar, Ig M au scăzut de la 1,89 ± 0,04 g/l până la 1,64 ± 0,03 g/l; Ig G și Ig A - de la 13,24 ± 0,72 până la 9,0 ± 0,54 g/l, p < 0,01 și de la 3,9 ± 0,12 g/l până la 2,30 ± 0,01 g/l respectiv (p < 0,001). La pacienții lotului martor de asemenea se observau schimbări pozitive ale indicilor imunității celulare și umorale, dar diferența indicilor a fost statistic ne semnificativă.

Ozonoterapia a acționat favorabil asupra spectrului lipidic al sângelui, ceea ce s-a manifestat prin micșorarea nivelului colesterolului total de la 6,02 ± 0,38 până la 5,03 ± 0,18 mmol/l (cu 16,4%, p < 0,01), trigliceridelor de la 3,11 ± 0,21 până la 2,54 ± 0,15 mmol/l (cu 18,3%, p < 0,05). În lotul martor au fost observate schimbări pozitive analogice, datele fiind mai puțin exprimate: nivelul colesterolului total a scăzut de la 6,05 ± 0,27 până la 5,69 ± 0,31 mmol/l (cu 5,9%, p > 0,1), trigliceridele - de la 3,13 ± 0,19 până la 2,87 ± 0,25 mmol/l (cu 8,3%, p > 0,1). Includerea în tratamentul

de bază a ozonului a contribuit la schimbări veridice ale indicilor POL-SAO, în timp ce la bolnavii lotului martor s-a remarcat doar tendința spre ameliorare, fără schimbări semnificative (tab. 6)

După finalizarea tratamentului cu ozonoterapie la pacienții investigați s-au semnalat schimbări pozitive semnificative în sistemul POL-SAO și atingând nivelul normal. Astfel, nivelul DAM a diminuat de la 7,51 ± 0,21 până la 5,21 ± 0,19 nmol/ml (p < 0,001). În acest timp superoxidismutaza (SOD) s-a majorat de la 3,04 ± 0,18 până la 4,12 ± 0,17 un. convenționale (cu 25%, p < 0,01), iar catalaza - de la 11,28 ± 0,46 până la 14,81 ± 0,52 mg/g Hb (p < 0,001). La pacienții lotului martor, în această perioadă de supraveghere, indicii POL-SAO n-au înregistrat schimbări esențiale, dar totuși a fost o tendință ne semnificativă spre ameliorarea lor.

Diminuarea manifestărilor clinice ale maladiei, atât stabilizarea indicilor imunității celulare și umorale, cât și a sistemului antioxidant a organismului după ozonoterapie, s-au reflectat favorabil asupra indicilor calității vieții pacienților. Așadar, dinamica creșterii specifice a toleranței la efort fizic s-a mărit de la 35,92 ± 2,40 până la 45,21 ± 2,55, Δ% + 25,91; activitatea fizică avea o tendință spre majorare de la 32,12 ± 2,38 până la 44,38 ± 2,70, Δ% + 38,16; starea generală a sănătății s-a schimbat de la 32,48 ± 2,65 până la 36,81 ± 3,10,

$\Delta\%$ + 13,33. În lotul martor schimbări semnificative în indicii calității vieții nu au fost realizate.

Așadar, administrarea ozonoterapiei în tratamentul complex al eroziunilor acute și ulcerelor peptice ale zonei gastroduodenale pe fundal BPCO, micșorează perioada epitelizării defectelor eroziv-ulceroase, reduce activitatea procesului inflamator în mucoasa gastrică și duce la ameliorarea indicilor homeostazei imune.

Concluzii

1. Leziunile eroziv-ulceroase ale mucoasei zonei gastroduodenale pe fundal de BPCO, cauzează dereglări mai pronunțate ale indicilor statutului imunologic și citokinic, comparativ cu gastrita cronică pe fundal de BPCO.

2. Incluziunea serului fiziologic ozonat în tratamentul complex al eroziunilor acute și ulcerelor peptice ale zonei gastroduodenale, asociat cu BPCO, reduce termenii de jugulare a sindromului algic și a sindromului dispeptic și duce la epitelizarea defectelor eroziv-ulceroase.

3. Administrarea ozonului influențează pozitiv asupra principalelor simptome clinice ale BPCO și contribuie la normalizarea indicilor sistemului POL-SAO.

Bibliografie

1. Agusti AG, Noguera A, Saulea I, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007;21:347-360.
2. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005;2:367-370.
3. Andreassen H, Vestbo I. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur. Respir. J.* 2003;22(suppl. 46):2s-4s.
4. Авдеев СН. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология.* 2007;2:104-116.
5. Чучалин АГ, Белевский АС, Черняк БА, и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ». *Пульмонология.* 2005;1:93-101.

Svetlana Nichita, dr., asistent universitar

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. A. Pușkin, 51

E-mail: svetlana.nichita@yahoo.com

Recepționat 16.04.2010

Factori de prognostic ecoendoscopici și citologici la pacienții cu cancer de pancreas

T. Ciurea, D. I. Gheonea, A. Săftoiu, S. Cazacu

Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

Endoscopic and Cytological Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Cancer

The incidence of pancreatic cancer is increasing and is usually diagnosed in advanced stages. The study included 72 patients diagnosed with pancreatic cancer in the Department of Gastroenterology, University of Medicine and Pharmacy, Craiova. We selected only patients who were not undergoing palliative or curative surgery because of advanced disease, comorbidities, poor functional status or patient refusal of surgery. All selected patients received the same type of chemotherapy. Current pre-clinical evaluation by endoscopic ultrasonography and fine aspiration may provide some important information for the prognosis of patients. For the development of a complex system of prognostic extensive randomized studies are needed conducted by multidisciplinary teams as well as modern methods of multivariate analysis.

Key words: endoscopic ultrasonography, pancreatic cancer.

Эндоскопические и цитологические прогностические факторы у больных раком поджелудочной железы

Заболеваемость раком поджелудочной железы увеличивается и, как правило, диагностируется в поздних стадиях заболевания. В исследование были включены 72 пациента из отделения гастроэнтерологии Университета Медицины и Фармации, Крайова (Румыния), которые не были оперированы из-за поздних стадий, сопутствующих заболеваний, плохого функционального состояния пациента или отказа от операции. Все больные получали одинаковую химиотерапию. Обследование с помощью эндоскопической ультрасонографии и аспирационной пункции предоставило важную информацию для прогнозирования течения заболевания. Для разработки комплексной системы прогнозирования необходимы обширные рандомизированные исследования, проведенные междисциплинарными группами с применением современных методов одномерного и многомерного анализа.

Ключевые слова: эндоскопическая ультрасонография, рак поджелудочной железы.

Introducere

Incidența cancerului pancreatic este în continuă creștere, fiind diagnosticat de obicei în stadii avansate, în ciuda

progresului tehnic al metodelor de diagnostic. Aproximativ 40% din pacienții cu cancer pancreatic se prezintă la medic într-un stadiu avansat local, nerezecabil, iar restul - cu deter-

minări secundare la distanță. Pentru rezecția chirurgicală cu tentă curativă sunt candidați doar 20% dintre pacienții nou diagnosticați [1]. Mulți pacienți considerați a fi într-un stadiu rezecabil sunt depistați în timpul intervenției chirurgicale cu boală nerezecabilă. Invazia tumorală a arterei mezenterice superioare, a trunchiului celiac sau prezența metastazelor sunt considerate indicii, care contraindică intervenția chirurgicală radicală [2]. Pentru acești pacienți opțiunile terapeutice sunt radioterapia, chimioterapia sau combinația ambelor, deși studiile recente au demonstrat, că radioterapia nu îmbunătățește prognosticul [3].

Au fost raportați numeroși factori de prognostic, bazați pe aspectul anatomopatologic macroscopic sau microscopic al tumorilor pancreatice, care influențează supraviețuirea pe termen lung. Totuși, nu au fost publicate studii privind factorii de prognostic în funcție de analizele citologice ale materialului biologic, obținut prin puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic. Majoritatea autorilor au considerat supraviețuirea la 3 ani ca supraviețuirea pe termen lung, datorită prognosticului foarte prost al cancerului pancreatic. În realitate, majoritatea pacienților, care au supraviețuit la 3 ani după operație prezentau boală recurentă.

Datorită simptomelor și diagnosticului tardiv ale cancerului pancreatic, doar 10 până la 20% din pacienți sunt candidați pentru rezecție completă cu intenție curativă. Această realitate impune descoperirea de noi markeri, care să stratifice pacienții în categorii de risc bine definite și să permită regimuri de tratament foarte bine individualizate. Evaluarea prognosticului este esențial pentru alegerea unui tratament individualizat pentru pacienți la momentul diagnosticului.

Pacienți și metodă

Studiul a inclus 72 de pacienți, diagnosticați cu cancer pancreatic în Departamentul de Gastroenterologie și Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova. Au fost selectați doar pacienții, care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale paliative sau curative, datorită bolii avansate, comorbidităților, statusului funcțional precar sau refuzului pacientului de a fi operat. Toți pacienții selectați au primit același tip de chimioterapie cu 5-Fluorouracil (5-FU). În toate situațiile, pacienții cu suspiciunea de formațiune tumorală pancreatică au fost evaluați prin ecoendoscopie în mod power Doppler, urmată de puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic. Pentru aprecierea cu exactitate a stadiului M înaintea tratamentului au fost utilizate examenul tomografic al abdomenului și radiografia toracică, care să evalueze extensia locală sau prezența metastazelor.

Fiecare pacient a fost evaluat conform unui protocol predefinit. Datele stocate au inclus: vârsta, sexul, rezultatele ecoendoscopiei și ale puncției fine aspirative, stadiul TNM, tipul chimioterapiei, durata supraviețuirii și diagnosticul definitiv (Tab. 1).

Examinările ecoendoscopice cu puncție fină aspirativă ecoghidată au fost realizate conform unui protocol comun. Pacienții au fost poziționați în decubit lateral stâng și anesteziați cu propofol sau midazolam. Diagnosticul final de

Tabelul 1

Caracteristici ecoendoscopice și citologice introduse în modelul Cox pentru aprecierea supraviețuirii pacienților cu cancer de pancreas.

Factori	n	Model Cox
Sex		
Masculin	39	1
Feminin	33	2
Vârsta medie (ani)	60.65	
Caractere ecoendoscopice		
Localizarea tumorii la nivelul pancreasului		
Cap	48	1
Corp	18	2
Coadă	6	3
Mărimea medie a tumorii (mm)	38.88	
Invazia venei porte	48	0 - Nu, 1 - Da
Semnal Power Doppler EUS în interiorul formațiunii tumorale	6	0 - Nu, 1 - Da
Circulație colaterală peripancreatică	25	0 - Nu, 1 - Da
Semne de pancreatită cronică	13	0 - Nu, 1 - Da
Clasificarea T		
T0	2	0
T1	2	1
T2	9	2
T3	12	3
T4	47	4
Clasificarea N		
N0	33	0
N1	39	1
Caractere citologice EUS-FNA		
Atipii nucleare		
Ușoare	24	1
Moderate	20	2
Severe	6	3
Date lipsă	22	
Hipertrofie nucleară		
Ușoară	14	0
2 - 3 ori	12	1
4 - 5 ori	18	2
Mai mult de 5 ori	6	3
Date lipsă	22	
Pleomorfism nuclear		
Absent	15	0
Ușoare	11	1
Moderate	18	2
Severe	6	3
Date lipsă	22	
Raport nucleocitoplasmatic		
Ușor crescut	19	0
Semnificativ crescut	31	1
Date lipsă	22	
Condensarea cromatinei		
Absentă	23	0
Ușoară	17	1
Moderată	8	2
Severă	2	3
Date lipsă	22	

cancer pancreatic a fost susținut prin combinația rezultatelor explorărilor imagistice (ecografie transabdominală, tomografie computerizată, ecoendoscopie, puncție fină aspirativă și confirmarea citologică a malignității) cu examenul clinic și urmărirea evoluției pacienților, cel puțin 6 luni.

Ecoendoscopia

Examinările ecoendoscopice au fost realizate, utilizând un ecoendoscop liniar (GF-UCT 140 AL 5; Olympus Optical Co, Ltd, Tokio, Japonia) cuplat cu sistemul ecografic corespondent (ProSound 5000; Aloka Co, Ltd, Tokio, Japonia). Din momentul identificării leziunii țintă, stadializarea locală s-a efectuat conform clasificării TNM, utilizând ecografia în mod power Doppler pentru identificarea caracteristicilor vasculare în interiorul tumorii și invaziei structurilor vasculare adiacente.

Puncția fină aspirativă și examenul citologic

Puncțiile fine aspirative au fost realizate conform unui protocol comun, care a inclus minim 3 pasaje pentru ganglionii limfatici suspecți și leziunile pancreatice [4]. Examenul citologic standard la toți pacienții a cuprins cel puțin 2 frotiuri monostrate colorate May-Grunwald-Giemsa (pentru diagnosticul rapid) și minim 2 frotiuri colorate Papanicolau (pentru o mai bună examinare a detaliilor nucleilor). Frotiurile obținute prin puncție fină aspirativă din nodulii limfatici au fost interpretate ca fiind benigne sau maligne. Pentru includerea tuturor datelor obținute în analiza statistică, caracteristicile examenului citologic au fost clasificate (Tab. 1) după cum urmează: atipii nucleare (ușoare:1, moderate:2, severe:3), hipertrofie nucleară (ușoară: 0, 2-3x: 1, 3-5x:2, > 5x:2), pleomorfism nuclear (absent: 0, ușor: 1, moderat: 2, sever: 3), raport nucleu/citoplasmă (ușor crescut: 0, semnificativ crescut: 1), condensarea cromatinei (absentă: 0, ușoară: 1, moderată: 2, severă: 3).

Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată folosind programul *Statistic Package for the Social Sciences (SPSS)*, versiunea 10.0.1. Unitatea statistică de bază a fost pacientul. Statistica descriptivă s-a bazat pe procente pentru datele categorice și pe medie cu sau fără deviația standard, pentru variabilele

continue. Toate datele pacienților, incluși în studiu, au fost analizate pentru a identifica factorii care influențează prognosticul. Durata supraviețuirii s-a estimat din momentul ecoendoscopiei până la data survenirii decesului, sau până la ultima evaluare de la care datele au fost cenzurate. Pentru evaluarea factorilor de prognostic asociați cu supraviețuirea, a fost utilizată analiza regresiei multivariate, proporționale, aleatorii (*Backward Stepwise- Conditional LR Method*) cu covariabile (Tab. 1). Analiza multivariată efectuată a inclus atât caracteristicile ecoendoscopice (localizarea tumorii în pancreas, invazia venei porte, prezența semnalului power Doppler în interiorul tumorii și a circulației colaterale pancreatice, semnele pancreatitei cronice, stadializarea T și N) cât și citologia frotiurilor obținute prin puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic (atipii nucleare, hipertrofia nucleară, prezența pleomorfismului, raportul nucleu-citoplasmatic și condensarea cromatinei). Valoarea semnificativă statistic pentru p a fost considerată mai mică de 0,05.

Rezultate și discuții

În acest studiu au fost incluși 72 de pacienți, între 30 și 79 de ani, cu o vârstă medie de 60,65 ani și o deviație standard de 11,57 ani. Dintre cei 72 de pacienți, 39 au fost bărbați. Principalele semne și simptome au fost reprezentate de icter, dureri abdominale, alterarea stării generale și scăderea ponderală. Alte manifestări au fost diabetul zaharat instalat recent, vărsăturile, pancreatita acută, diareea, constipația, angiolocolita acută, disfagia, transpirațiile sau palparea unei formațiuni tumorale epigastrice.

Criteriile de includere în studiu au fost: diagnosticul de cancer pancreatic dovedit prin combinarea tehnicilor imagistice, incluzând puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic și examenul citologic pozitiv, urmărirea clinică, laparotomia diagnostică, rezultatele necropsiilor, lipsa tratamentului chirurgical sau al radioterapiei, folosirea aceluiași tip de agent chimioterapeutic (5-FU). Nici unul dintre pacienții incluși nu a supraviețuit mai mult de 5 ani. Localizarea formațiunii tumorale a fost la nivelul capului de pancreas și procesului uncinat în 66,6% din cazuri, la nivelul corpului în 25% din cazuri și la nivelul cozii la 8,3% din pacienți. Aspectul imagistic al tumorilor pancreatice a fost cel de mase hipocogene, neomogene de dimensiuni între 17 și 70 de mm (media±deviație standard $38,88\pm 12,44$ mm) și în cele mai multe cazuri fără existența de semnal power Doppler (91,66%) (Fig. 1). 54,16% din pacienți au prezentat în momentul diagnosticului invazia ganglionilor limfatici regionali. 13 pacienți (18,05%) au avut criterii ecoendoscopice de pancreatită cronică. Invazia venei porte a fost depistată la 48 de pacienți (66,66%), iar la 25 de pacienți (34,72%) a fost identificată prezența circulației colaterale peripancreatice (Fig. 2). Puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic a fost efectuată la 50 de pacienți (Fig. 3, 4), citologia fiind pozitivă la 33 de cazuri (Fig. 5, 6) și fals negativă la 17 cazuri. Au fost necesare între 3 și 6 pasaje ale acului pentru obținerea de material suficient. Nu au existat complicații.

Toți parametrii ecoendoscopici și cei citologici, obținuți prin analiza materialului biologic prelevat prin puncție fină

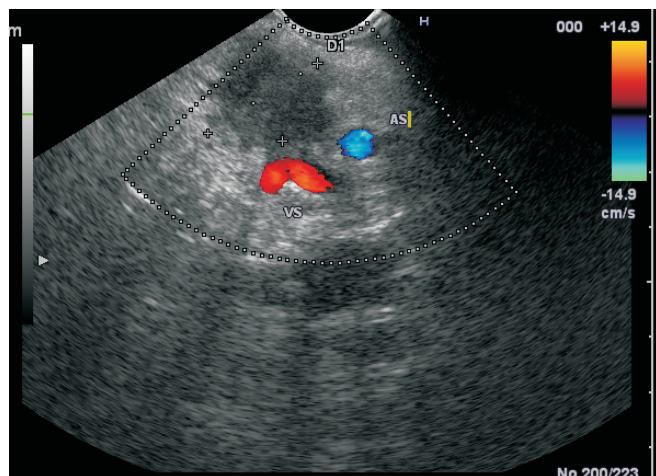


Fig. 1. Ecoendoscopie – formațiune tumorală hipocogenă, neomogenă de 24 mm, fără semnal Doppler, localizată la nivelul capului de pancreas în vecinătatea arterei și venei splenice, pe care nu pare să le invadeze.

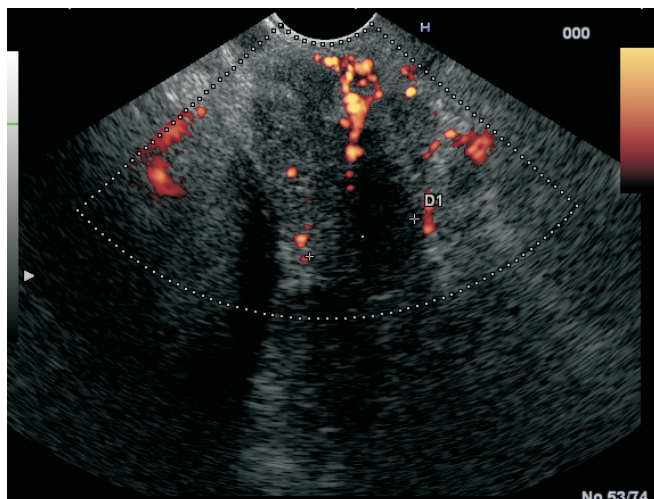


Fig. 2. Ecoendoscopie în mod power Doppler – circulație colaterală peripancreatică.

aspirativă ghidată ecoendoscopic, împreună cu durata supraviețuirii din momentul diagnosticului au fost introduși într-un model de regresie Cox cu mai multe variabile proporționale și aleatorii. Modelul a avut un p semnificativ de 0,032. Cei 3 factori, care au avut un impact semnificativ în durata de supraviețuire, au fost reprezentați de invadarea ganglionilor limfatici regionali ($p = 0,029$), prezența pleiomorfismului nuclear ($p = 0,037$) și hipertrofia nucleară ($p = 0,019$).

Apresiasi supraviețuirii pacienților cu cancer de pancreas este deosebit de dificilă. Cu siguranță, doar stadializarea TNM nu are acuratețe suficientă pentru a realiza un prognostic exact. De aceea, au fost studiați numeroși factori cu potențial în influențarea supraviețuirii: caracteristicile demografice și socio-economice, ocupația, aspectul tumorii, markerii serici și genetici.

Scopul principal al acestui studiu a fost reprezentat de identificarea de noi factorii de prognostic și aprecierea contribuției lor relative la durata de supraviețuire a pacienților, tratați doar prin chimioterapie. Conform analizei statistice,

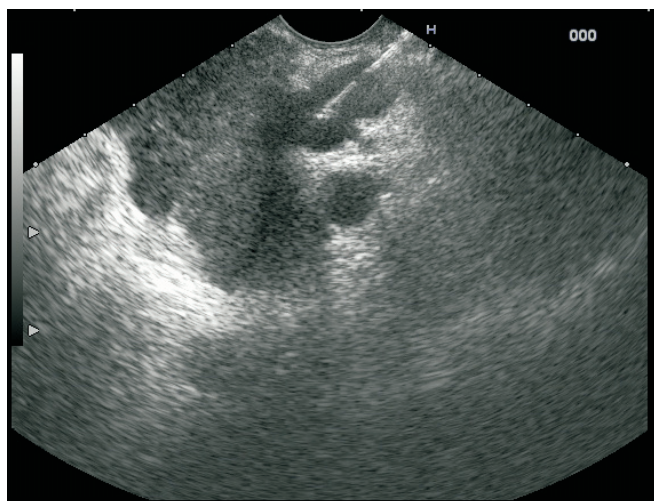


Fig. 4. Puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic din adenopatie peripancreatică la un pacient cu cancer de pancreas.

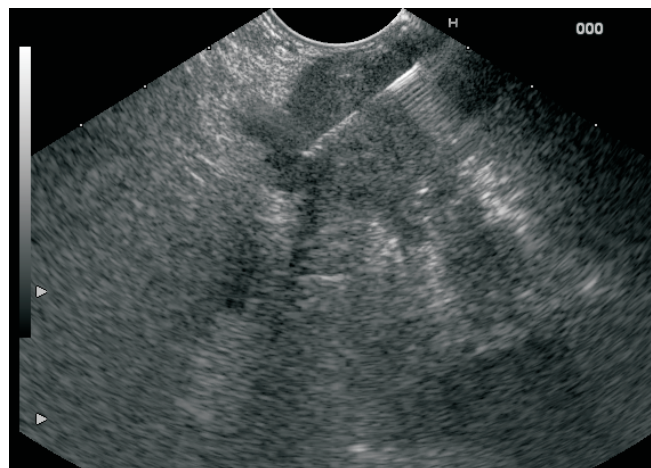


Fig. 3. Puncție fină aspirativă ghidată EUS din formațiunea tumorală situată la nivelul capului de pancreas utilizând ac de 22 G.

vârsta și sexul s-au dovedit a nu influența durata de supraviețuire, fapt demonstrat și de marea majoritate a studiilor, care au arătat lipsa oricărei valori în prognostic. Este necesară analiza factorilor imagistici și citologici, ca și clasificarea TNM pentru înțelegerea caracteristicilor tumorilor și pentru a prezice diagnosticul.

Decizia intervenției chirurgicale cu intenție curativă se realizează de către medicul chirurg, luând în considerare factori legați de pacient, de formațiunea tumorală și totodată de instituția și personalul medical, care va asigura îngrijirea pacientului. Determinarea rezecabilității depinde în mare măsură de examenele imagistice. Prima tehnică imagistică, utilizată la pacienții suspecți de carcinom pancreatic, este ecografia transabdominală. Ea s-a impus datorită disponibilității și a costului redus, în ciuda informațiilor limitate pe care le oferă. Principalii factori, care influențează diagnosticul realizat prin această metodă, sunt reprezentați de meteorismul abdominal excesiv și experiența medicului ecografist. Examenul computer tomografic cu substanță de contrast a fost considerată

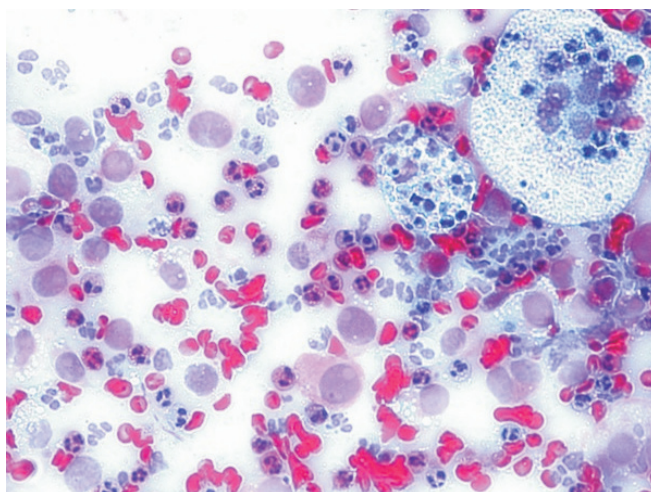


Fig. 5. Examen citologic din PFA-EUS la nivelul formațiunii tumorale pancreatice: multiple celule atipice, hematii și granulocite (frotiu pozitiv).

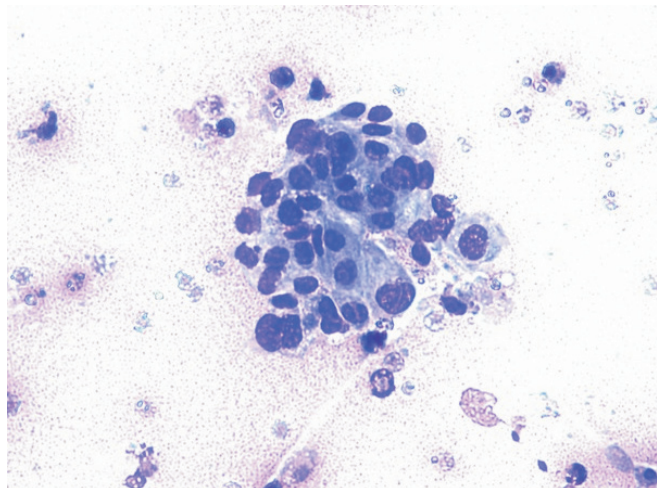


Fig. 6. Frotiu preparat din produsul obținut prin EUS-FNA a unui ganglion peritumoral – celule atipice înconjurate de eritrocite și limfocite (N1).

cea mai bună metodă pentru diagnosticul și stadializarea adenocarcinomului de pancreas [6]. Ecoendoscopia poate avea o mai mare acuratețe decât examenul CT pentru vizualizarea venei porte, aprecierea invaziei arteriale putând astfel îmbunătăți diagnosticul și stadializarea cancerului pancreatic. Puncția fină aspirativă ecoghidată este de asemenea utilă în diagnostic, în determinarea stadiului N [7] și în precizarea duratei de supraviețuire. Citologia negativă a puncției fine aspirative nu exclude diagnosticul de adenocarcinom datorită rezultatelor fals negative.

Prin prisma acestor date din literatura de specialitate, caracteristicile utilizate pentru analiza duratei de supraviețuire a pacienților, incluși în studiu, au fost obținute prin ecoendoscopie și puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic. Au fost incluși în studiu doar pacienții, la care nu s-a practicat intervenție chirurgicală sau radioterapie. Nici un pacient nu a supraviețuit mai mult de 5 ani. De altfel, toate studiile publicate apreciază o supraviețuire la 5 ani ca fiind excepțională. Conform modelului Cox creat, localizarea tumorii nu este un factor predictiv pentru supraviețuire, astfel pacienții cu formațiuni tumorale situate la nivelul cozii pancreasului au o durată de supraviețuire similară cu a celor cu tumori ale capului pancreatic, în ciuda faptului că prima categorie au avut formațiuni cu dimensiuni mai mari în momentul diagnosticului [8].

Diagnosticul preoperator al invaziei venei porte de către carcinomul pancreatic este greu de realizat și se bazează de obicei pe studiul imagistic. Rezecția venei porte este importantă în obținerea unei margini de rezecție curate, neinvadate tumoral [9]. În studiul nostru, durata de supraviețuire a pacienților, cu sau fără invazie tumorală a venei porte, apreciată ecoendoscopic nu a fost statistic diferită. Aceste observații au fost similare cu alte date raportate anterior în studiile de specialitate [9, 10, 11]. Din aceste motive, invazia venei porte evidențiată prin diverse metode imagistice, trebuie considerată ca o barieră anatomică pentru rezecția tumorii și nu ca o contraindicație absolută.

Studiul vascularizației intratumorale și peripancreatice se realizează în mod curent prin ecoendoscopie în mod power

Doppler. Singura informație considerată utilă a fost în diagnosticul diferențial al formațiunilor tumorale pancreatice (pancreatită cronică pseudotumorală și cancer pancreatic) și a prezenței hipertensiunii portale segmentare stânga, considerată semn de invazie vasculară. Rezultatele noastre au fost similare cu cele din studiile anterior publicate, care au evidențiat un *pattern* hipovasculare al cancerului pancreatic, ca și dezvoltarea circulației colaterale în cazurile avansate cu invazia venei splenice sau a venei porte [13]. Prezența semnelor de pancreatită cronică, evidențiate ecoendoscopic a adus informații doar despre factorii de risc pentru cancerul pancreatic, fără a putea fi realizată o corelație statistică între existența pancreatitei cronice și supraviețuirea pacienților, care au dezvoltat și cancer de pancreas.

Clasificarea T și N a pacienților incluși în studiu s-a realizat în conformitate cu *Sixth Edition of the AJCC Staging Manual* [10]. Stadiile T și N au fost stabilite prin ecoendoscopie și puncție fină aspirativă. Modelul Cox construit nu a relevat o corelație semnificativă între stadiul T și durata de supraviețuire, deși majoritatea studiilor au evidențiat o asociere între dimensiunile tumorii și pronostic. Cercetările recente au identificat mai multe cauze ale impactului negativ al dimensiunilor tumorale mari în supraviețuirea pacienților. În primul rând, tumorile de dimensiuni mari au o mai mare probabilitate de diseminări la distanță microscopică și de diseminare pe cale limfatică în momentul diagnosticului, datorită prezenței îndelungate a bolii maligne. De asemenea, o tumoră de dimensiuni mari prezintă un fenotip mai agresiv și, nu în ultimul rând, este mai greu de obținut o rezecție chirurgicală completă. Tumorile mai mici de 2 cm în diametru au o probabilitate mai mare de a nu prezenta invadarea ganglionilor limfatici (stadiu N0), sunt mai bine diferențiate și au o rată mai mică de invazie perineurală decât tumorile mici.

În studiul nostru invazia ganglionilor limfatici a fost singurul element evidențiat ecoendoscopic, care a fost asociat cu prognosticul nefavorabil. Studiile de specialitate din literatură au precizat, că pacienții stadializați N1 au avut o supraviețuire medie cu aproximativ un an mai mică decât pacienții N0. Astfel, statusul ganglionilor limfatici a reprezentat un factor predictiv al supraviețuirii, atât evidențiat prin analiză univariată cât și multivariată. Diagnosticul diferențial între ganglionii limfatici benigni și cei maligni este de obicei dificil, de aceea cea mai mare parte a autorilor sunt de acord în ceea ce privește valoarea predictivă pozitivă mică oferită de criteriile clasice (neomogenitatea, hipocogenitatea, forma rotundă și dimensiunile mai mari de 1 cm). Problemele apar datorită posibilității existenței de ganglioni mari, reactivi, inflamatorii în vecinătatea pancreasului, fără a fi invadați tumoral. Puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic a crescut acuratețea diagnosticului ganglionilor limfatici maligni cu o specificitate apropiată de 100% [7]. Selecția ganglionilor, din care se va efectua puncția fină aspirativă rămâne totuși dificilă la pacienții cu mai mulți ganglioni suspecti. Elastografia ecoendoscopică a fost propusă de curând ca o metodă diagnostică utilă în diferențierea adenopatiilor benigne de cele maligne cu sensibilitate și specificitate mari, oferind astfel informații complementare ecoendoscopiei clasice. Cu toate acestea, în

aproximativ 80% din cazuri, ganglionii limfatici peripancreatici rezecați chirurgical s-au dovedit microscopic pozitivi. În prezent, nu există nici o dovadă că limfadenectomia extinsă ar avea un rol prognostic major în chirurgia pancreasului.

În multe instituții de referință, puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic a devenit o tehnică standard pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Interpretarea corectă a froturilor realizate din aspiratul obținut prin puncție fină aspirativă, nu pune de obicei probleme unui anatomopatolog experimentat. Cele mai importante criterii în diagnosticul adenocarcinomului de pancreas, folosind puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic sunt: pierderea aspectului de fagure de miere al celulelor epiteliale ductale, prezența celulelor anucleate, contur nuclear neregulat, mărirea dimensiunilor nucleului (de două sau de trei ori dimensiunea unui neutrofil sau creșterea raportului nucleu/citoplasmă), condensarea cromatinei, prezența macronucleolilor, polimorfismul nuclear și prezența necrozei. În ciuda rolului incontestabil în diagnosticul de malignitate nu au fost publicate studii, care să arate implicarea acestor criterii în evaluarea prognosticului.

Dintre acești factori citologici au fost considerați importanți pentru agravarea prognosticului prezența pleomorfismului nuclear și creșterea dimensiunilor nucleilor. Este important de reținut faptul, că existența celulelor anucleate, pleomorfismul nuclear și membrana nucleară neregulată pot apărea și în adenocarcinoame de pancreas bine diferențiate, unde hipertrofia nucleară implică de obicei un întreg grup de celule epiteliale ductale maligne. Nici unul dintre aceste criterii, când este prezent singur nu este patognomic pentru cancerul pancreatic. Mărirea dimensiunilor nucleilor este de obicei observată în anumite stări reactive, ca pancreatita cronică, dar sunt întotdeauna absenți nucleii cu dimensiuni și forme diferite și, totodată, neregularitățile membranei nucleare (șanțuri și incizii adânci, în formă de *popcorn*).

În concluzie, majoritatea pacienților cu cancer, incluși în studiu, s-au aflat deja într-un stadiu nerezecabil la momentul diagnosticului, datorită bolii avansate local sau prezenței metastazelor. La acești pacienți, un prognostic adecvat este esențial datorită disponibilității limitate a opțiunilor terapeutice. Evaluarea curentă pre-terapeutică prin ecoendoscopie și puncție fină aspirativă poate oferi pentru aprecierea evoluției

ulterioare a pacienților câteva informații importante (invadarea ganglionilor limfatici regionali, pleomorfismul nuclear și hipertrofia nucleară). Pentru punerea la punct a unui sistem complex de prognostic sunt necesare studii extensive, randomizate realizate de echipe multidisciplinare și, totodată, de metode moderne de analiză univariată și multivariată.

Bibliografie

1. Mancuso A, Calabro F, Sternberg CN. Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Haematol*. 2006;58:213-241.
2. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg*. 1995;221:133-48.
3. Kure S, Kaneko T, Takeda S, et al. Analysis of long-term survivors after surgical resection for invasive pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2005;7:129-134.
4. Vilmann P, Hancke S. A new biopsy handle instrument for endoscopic ultrasound guided biopsy. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:238-242.
5. Nakachi K, Furuse J, Ishii H, et al. Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:114-120.
6. Freny PC. Computed tomography in the diagnosis and staging of cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma. *Ann Oncol*. 1999;10:12-17.
7. Harewood GC, Wirsema MJ. Cost analysis of endoscopic ultrasound in evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2651-2656.
8. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, et al. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP*. 2008;9:99-132.
9. Nakao A, Harada A, Nonami T, et al. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery*. 1995;117:50-55.
10. Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology*. 1993;40:426-429.
11. Ozaki H, Takehisa H, Mizumoto R, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg Today*. 1999;29:16-22.
12. Adham M, Mirza DF, Chapuis F, et al. Results of vascular resections during pancreatectomy from two European centres: an analysis of survival and disease-free survival explicative factors. *HPB (Oxford)*. 2006;8:465-473.
13. Săftoiu A, Popescu C, Cazacu S, et al. Power Doppler endoscopic ultrasonography for the differential diagnosis between pancreatic cancer and pseudotumoral chronic pancreatitis. *J Ultrasound Med*. 2006;25:363-372.

Tudorel Ciurea, dr., profesor

Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie
 Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

Recepționat 16.04.2010



Relevanța penicilinorezistenței *in vitro* în cadrul pneumoniilor pneumococice

T. Dumitraș, S. Matcovschi, N. Draguța, N. Florea, V. Catruc, E. Ignatiuc

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

Relevance of *in Vitro* Penicillin Resistance in Pneumococcal Pneumonia

The study included 250 patients aged between 18 and 59 years. The patients underwent clinical, biological, radiological, microbiological and immunological examinations. The antibacterial sensitivity of the isolated stems of micro-organisms was tested by diffuse-metrical method and were considered resistant if the penicillin inhibition zone diameter was less than 20 mm. Cases of *S. pneumoniae* pneumonias were analyzed retrospectively to penicillin sensitivity. Pneumonias caused by penicillin sensitive *S. pneumoniae* frequently begins with a typical acute fever, cough, stabbing chest pain, a more pronounced systemic inflammatory response, but a slower involution of clinical symptoms and suppurative complications are more characteristic for community-acquired pneumonia caused by penicillin resistant *S. pneumoniae*.

Key words: penicillin resistance, *S. pneumoniae*.

Результаты определения пенициллинорезистентности *in vitro* при пневмококковых пневмониях

Исследование включало 250 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет. Пациенты прошли клиническое, биологическое, радиологическое, микробиологическое и иммуносерологическое обследования. Антибактериальная чувствительность изолированных штаммов микроорганизмов была выявлена методом диффузометрии и считалась стойкой к пенициллину, если зона ингибиции была диаметром менее 20 мм. Был проведен ретроспективный анализ случаев пневмококковой пневмонии в зависимости от чувствительности к пенициллину. Внебольничная пневмония, вызванная пенициллин чувствительным *S. pneumoniae* часто начинается с типичной острой лихорадки, кашлем, колющими болями в груди, более выраженным синдромом системного воспалительного ответа, в то время как медленная инволюция клинических симптомов и гнойных осложнений более характерны для внебольничной пневмонии вызванной пенициллинустойчивым *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: пенициллин, резистентность, пневмококк.

Introducere

Conform studiilor europene, publicate în ultimii ani *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) rămâne agentul cauzal principal al pneumoniilor comunitare (PC). Datele despre rezistența *S. pneumoniae* la pacienții cu PC și impactul clinic al penicilinorezistenței, variază de la un studiu la altul, în funcție de regiunea geografică, vârsta pacienților, prezența comorbidităților.

Scopul studiului. Evidențierea particularităților clinico-evolutive ale pneumoniilor comunitare, cauzate de *Streptococcus pneumoniae* în funcție de sensibilitatea *in vitro* la penicilină.

Material și metode

În studiu au fost incluși 250 pacienți, cu vârstele cuprinse între 18 și 59 ani, internați cu pneumonii comunitare în Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, în perioada anilor 2003-2007. Pacienții au fost supuși unui examen clinic, biologic, radiologic, microbiologic (sputocultura, hemocultura, în-sămânțarea lichidului pleural), imunoserologic. Sensibilitatea la antibacteriene a tulpinelor izolate a fost testată prin metoda difuziometrică, microorganismul a fost considerat rezistent la penicilină, dacă diametrul zonei de inhibiție era sub 20 mm. Au fost analizate retrospectiv cazurile de PC, cauzate de *S. pneumoniae* în funcție de sensibilitatea la penicilină.

Rezultate și discuții

În studiul nostru 20 din 47 izolate ale *S. pneumoniae* (42,6%) au fost rezistente *in vitro* la penicilină. Am analizat

39 de cazuri de monoinfecție: 20 de cazuri de PC prin *S. pneumoniae* sensibil la penicilină (lotul SPSP) și 19 cazuri de PC, cauzate de *S. pneumoniae* rezistent la penicilină (lotul SPRP), media de vârstă a constituit $40,1 \pm 3,3$ ani și $44,1 \pm 3,1$ ani, respectiv ($p > 0,05$).

Dintre factorii de risc cunoscuți ai penicilinorezistenței, BPCO a fost prezentă la 4/20 (20%) pacienți din lotul SPSP și la 3/19 (15,8%) pacienți din lotul SPRP. Abuzul cronic de alcool a fost stabilit la 3/20 (15%) pacienți din lotul SPSP și la 2/19 (10,5%) din lotul SPRP. Administrarea antibacterienelor în ultimele 3 luni anterioare spitalizării a fost evidențiată la 1/20 (5%) pacienți din lotul SPSP și la 3/19 (15,8%) pacienți din lotul SPRP ($p > 0,05$).

Debutul acut tipic - cu febră, tuse, junghi toracic - a fost apreciat la 8/20 (40%) pacienți cu SPSP vs 1/19 (5,3%) pacienți cu SPRP ($p < 0,05$). Pneumonia a fost apreciată ca și severă la 4/20 (20%) pacienți cu SPSP și la 2/19 (10,5%) pacienți cu SPRP. Infiltratul de tip alveolar a predominat în ambele loturi: 19/20 (95%) cazuri din lotul SPSP vs 15/19 (78,9%) cazuri din lotul SPRP. Răspunsul inflamator sistemic a fost mai pronunțat în cadrul pneumoniilor cauzate de pneumococ sensibil la penicilină, în special proteina C-reactivă $66,3 \pm 14,0$ mg/l în lotul SPSP vs $33,5 \pm 8,2$ mg/l ($p > 0,05$) și devierea formulei leucocitare în stânga - în 95% (19/20) vs 57,9% (11/19), respectiv ($p < 0,05$).

Eșecul antibioterapiei de prima linie a fost atestat la 4/20 (20%) pacienți din lotul SPSP și la 11/19 (57,9%) pacienți din lotul SPRP. Durata medie a antibioterapiei a constituit $12,6 \pm 1,1$ zile în lotul SPRP vs $10,8 \pm 0,5$ zile în lotul SPSP ($p > 0,05$).

Tusea a regresat în $12,5 \pm 0,4$ zile în lotul SPSP vs $16,3 \pm 1,5$ zile în lotul SPRP, frison – în $3,3 \pm 0,3$ zile vs $5,3 \pm 0,5$ zile, respectiv ($p < 0,05$), dispneea - peste $6,7 \pm 0,5$ zile vs $8,4 \pm 0,8$ zile, stabilizarea temperaturii a avut loc peste $4,4 \pm 0,3$ zile în lotul SPSP vs $6,4 \pm 1,1$ zile în lotul SPRP, sindromul de impregnare infecțioasă a cedat peste $9,1 \pm 0,8$ zile vs $10,4 \pm 0,9$ zile, respectiv ($p > 0,05$).

În loturile comparate nu a avut loc nici un caz letal, abcedarea și empiemul pleural au fost înregistrate doar la pacienți cu *S. pneumoniae* rezistent la penicilină - în 10,5% și 5,3% cazuri, respectiv. Evoluția trenantă cu resorbția infiltratului peste 4 săptămâni a fost apreciată în 3/20 (15%) cazuri în lotul SPSP și în 5/19 (26,3%) cazuri în lotul SPRP ($p > 0,05$).

Concluzii

Pneumoniile comunitare, cauzate de *S. pneumoniae* sensibil la penicilină mai frecvent debutează acut, tipic cu febră, tuse, junghi toracic, cu sindrom de răspuns inflamator sistemic mai pronunțat, iar o involuție mai lentă a simptomelor clinice și prezența complicațiilor supurative sunt mai caracteristice

pentru pneumoniile comunitare, cauzate de *S. pneumoniae* penicilinorezistent.

Bibliografie

1. Slavcovici A, Tomescu Ș, Lupse M, ș. a. Pneumoniile acute comunitare: aspecte epidemiologice, etiologice și terapeutice. *Revista Română de Boli Infecțioase*. 2003;6(2):123-126.
2. Bonnard P, Lescure FX, Douadi Y, et al. Community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia in adults: effect of diminished penicillin susceptibility on clinical outcome. *J Infect*. 2005;51(Supl.1):69-76.
3. Aspa J, Rajas O, De Castro FR, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis*. 2004;38(6):787-798.
4. Bishai WR. Clinical significance of pneumococcal resistance and factors influencing outcomes. *Treat Respir Med*. 2005;4(Supl.1):19-23.

Tatiana Dumitraș, dr., asistent universitar

Catedra Medicină internă nr. 5

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. Alecu Russo, 11

Tel.: 442073

E-mail: tatiana_dumitras@yahoo.com

Recepționat 16.04.2010

Характеристика и эпидемиологическая модель формирования контингентов больных хроническими формами туберкулеза легких в Кишиневе

В. Болотникова, А. Брумару, Л. Яворский, О. Емильянов, В. Дегтярёв, Е. Куницкий, И. Мичурина, М. Четулян, С. Александру, В. Чеботарь, Н. Киприк

Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

V. Bolotnicova, A. Brumaru, C. Iavorschii, O. Emilianov, V. Degtiarev, E. Cunițchii, I. Miciurina, M. Cetulean, S. Alexandru, V. Cebotaru, N. Chipric

Characteristics and Epidemiologic Model of Patients with Chronic Forms of Pulmonary Tuberculosis in the Municipality of Chișinău

This study is based on the data regarding 1796 adult patients with pulmonary tuberculosis reported in 2007-2008 in mun. Chișinău. The patients were divided into 4 groups: group 1 – 1441 new cases of tuberculosis; group 2 – 355 relapse cases, group 3 – included 8 previously diagnosed patients, which interrupted chemotherapy for 2 or more months; group 4 – 33 patients with fibro-cavernous tuberculosis, which evolved from other forms of pulmonary tuberculosis due to the failure of their treatment. The presented data indicate the seriousness and the practical importance of this entire problem which requires a more complete study in order to improve prognosis of chronic forms of tuberculosis and the economic and social effects of therapy.

Key words: chronic forms of pulmonary tuberculosis, epidemiologic model, municipality Chișinău.

Реферат

Было обследовано 1796 пациентов с туберкулезом лёгких, зарегистрированных в 2007-2008 годах в Кишиневе. Для изучения пациенты были разделены на 4 группы: I – 1441 пациент с новым случаем туберкулеза; II – 355 пациентов с рецидивом туберкулеза; III – 8 пациентов из ранее поставленных на учет и прервавших лечение химиотерапией на 2 и более месяцев, которые были вновь поставлены на учет в 2007-2008 году; IV – 33 пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом, который развился из других форм легочного туберкулеза в связи с неудачным лечением. Представленные данные свидетельствуют о серьезности и практической важности этой проблемы, и диктуют необходимость её изучения с целью улучшения динамического наблюдения при хронических формах туберкулеза и повышения медицинского, экономического и социального эффекта.

Ключевые слова: хронические формы легочного туберкулеза, эпидемиологическая модель, Кишинёв.

Введение

В период эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу возрастает актуальность проблемы хронического туберкулеза легких. По данным отечественных и зарубежных исследователей [1, 2, 3], это основной резервуар туберкулезной инфекции, поддерживающий напряженность эпидемиологической ситуации. Современные дефиниции хронического туберкулеза легких включают фиброзно-кавернозный туберкулез как новый случай или рецидив, а также туберкулез, развившийся из любой формы легочного туберкулеза, когда больной остался или вновь стал бактериовыделителем после окончания полного повторного курса химиотерапии под контролем, так называемый хронический случай.

Доказано, что несвоевременная диагностика и неадекватное лечение приводят к хронизации специфического процесса и созданию условий для развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Существенным фактором, способствующим хроническому течению туберкулеза, являются сопутствующие заболевания и общий дистресс, а также низкая комплаентность этой категории больных.

Как следует из литературы [4, 5], частота фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, среди впервые выявленных больных, составляет 2-3%, а среди лиц, состоящих на учете у фтизиатра, 10 и более процентов.

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в последнее десятилетие привлек к себе внимание специалистов еще и по другим причинам. Это связано с современными особенностями патогенеза, разнообразием вариантов течения процесса, наличием тяжелых осложнений и инвалидизацией, трудностями лечения и часто неблагоприятными исходами. Вместе с тем, несмотря на значительный социальный и эпидемиологический масштаб проблемы, требующей новых решений, ей не уделяется должного внимания.

Все вышеизложенное побудило нас провести изучение современного состояния указанной проблемы в мун. Кишинев.

Цель работы

Когортный анализ больных туберкулезом органов дыхания и выявление особенностей эпидемиологии, структуры, причин формирования хронических форм туберкулеза и исходов заболевания.

Материал и методы

В основу настоящего исследования положены данные о 1796 взрослых больных туберкулезом органов дыхания, зарегистрированных в 2007-2008 годах в Кишиневе. Была изучена амбулаторно-стационарная медицинская документация на этих больных, учетно-отчетные официальные статистические данные.

Для анализа больные были разделены на 4 группы: I группа – 1441 новый случай туберкулеза; II группа – 355 рецидивов туберкулеза; III группа – 8 больных из числа ранее взятых на учет, которые прерывали химиотерапию на 2 и более месяцев и были вновь зарегистрированы в

2007-2008 годы; IV группа – 33 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, который развился из других форм легочного туберкулеза, вследствие неудачи их лечения.

Результаты и обсуждение

Среди больных 1-й группы диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза был установлен в 25 (1,7%) случаях, во 2-й группе – в 16 (4,5%) случаях. Из числа впервые выявленных больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких мужчин было 19, женщин – 6. В возрасте до 30 лет – 4 человека, от 31 до 50 лет – 16, от 51 года и старше – 5. Социальный статус был следующим: безработные – 20, из них 5 были лица без определенного места жительства («бомжи»), студенты – 2, пенсионеры по возрасту – 2, инвалиды по общему заболеванию – 1. У подавляющего большинства (20 человек) были неудовлетворительные материально-бытовые условия. Двое больных находились в местах тюремного заключения, один прибыл из-за рубежа. Контакт с больным туберкулезом в семье установлен у 2 пациентов. Отягощенность по сопутствующим заболеваниям не была чрезмерно выраженной: у 1 больного был сахарный диабет, 4 – страдали алкоголизмом и у 1 больного был хронический гепатит.

Бацилловыделение установлено в 100% случаев этой группы больных, при этом первичная резистентность микобактерий отмечена у 3 больных (по одному случаю с моно, поли- и множественной лекарственной устойчивостью). У подавляющего большинства больных при выявлении определялись преимущественно распространенные поликавернозные процессы, наблюдались выраженные симптомы туберкулезной интоксикации.

Характеризуя клиническую картину у наблюдаемых нами больных, следует обратить внимание на пути выявления туберкулеза. Установлено, что заболевание было выявлено при обращении с жалобами к семейному врачу у 13 пациентов, непосредственно к фтизиатру – у 5, к другим специалистам – у 5 и при профилактическом осмотре – у 2.

Результаты лечения по микроскопии мокроты у больных данной группы были следующими: эффективный курс химиотерапии отмечен у 6, неэффективный – у 2. Умерли от прогрессирования процесса 7 больных, умерли не от туберкулеза – 1. Досрочное прекращение курса химиотерапии – у 7 и продолжают лечение по индивидуальной схеме – 2 человека.

Примерно та же картина наблюдалась и у больных 2-й группы. Также, как и в 1-й группе преобладающее большинство составляли мужчины самого трудоспособного возраста, проживающие в неудовлетворительных бытовых условиях, неработающие или находящиеся на инвалидности. Двое больных были в тюрьме, 2 – страдали алкоголизмом. Бацилловыделителями были 9 больных, при этом множественная лекарственная устойчивость наблюдалась у 2. Умерло из них 5.

Третья группа была самой малочисленной. Всего 8 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких было зарегистрировано за эти годы.

Особый интерес представляли больные 4-й группы. Результаты клинического наблюдения показали, что 31

больной с инфильтративным и 2 больных с диссеминированным туберкулезом легких, зарегистрированные как новые случаи, трансформировались в фиброзно-кавернозную форму или перерегистрированы как хронический случай. В отличие от данных других исследователей нами не установлено развитие фиброзно-кавернозного туберкулеза из очаговой или других форм. При этом установлено, что причины, способствующие хроническому течению впервые выявленного туберкулеза легких, можно увидеть в следующих наиболее значимых моментах: несвоевременное выявление и диагностика туберкулеза, поздно начатое лечение, перерывы в лечении из-за недисциплинированности части больных и их отказом от сотрудничества с врачами, сопутствующие заболевания, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, тяжелый социальный статус. Таковы некоторые причины развития фиброзно-кавернозного туберкулеза, по нашим данным, определяющие его эпидемиологию на современном этапе.

Таким образом, в настоящее время фиброзно-кавернозный туберкулез легких развивается в основном двумя путями. Во-первых, в результате прогрессирования деструктивного процесса еще до выявления и начала лечения. Во-вторых, при многократном, но безуспешном лечении новых случаев заболевания, а также при рецидивировании туберкулеза легких. При этом следует отметить, что среди больных с рецидивами туберкулеза фиброзно-кавернозный туберкулез легких обнаруживается значительно чаще.

Констатируя невысокий удельный вес фиброзно-кавернозного туберкулеза легких среди впервые выявленных больных, мы, тем не менее, считаем необходимым подчеркнуть большую эпидемическую опасность этих случаев из-за неизвестности давности заболевания. Кроме того, больные с впервые диагностированным туберкулезом легких, которые живут одиноко и принадлежат к контингенту социально-дезадаптированных лиц, после окончания стационарного лечения часто не имеют ни бытовых условий, ни средств для осуществления мероприятий, направленных на предупреждение обострений или рецидивов болезни. Как правило, у этих больных формируются хронические формы легочного процесса. Весьма отрицательно сказывается на результатах лечения туберкулеза наличие у больного таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, алкоголизм, хронический гепатит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

По данным статистических отчетов о распространенности (болезненности) фиброзно-кавернозного туберкулеза легких установлено, что на начало 2009 года состояло на учете у фтизиатра 83 больных, из них 7 были «бомжами». При этом максимальный срок наблюдения (15 лет) отмечен лишь у 1 больного, 8-летний срок наблюдения – у 2 больных, 7-летний – у 5 больных, 6-летний – у 2, 5-летний – у 4, у остальных 69 человек от 4-х до 1 года. Среди состоящих на учете 26 человек (31,3%) относились к молодому возрасту - до 30 лет, 45 человек (54,2%) были лица в возрасте 31-50 лет, а старше 50 лет было 12 человек (14,5%). Наблюдались и гендерные различия: женщин было – 12, мужчин – 71.

Таким образом, формирование распространенных форм туберкулеза, в том числе фиброзно-кавернозного, во многом объясняется снижением качества проводимых противотуберкулезных мероприятий прежде всего общей лечебной сетью. Невысокая эффективность противотуберкулезной помощи, оказываемой данной категории больных на поликлиническом и стационарных этапах, обусловлена как патоморфозом туберкулеза, так и недостатками организации стратегии выявления, обследования и лечения.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о серьезности и практической важности всей этой проблемы и диктуют необходимость еще более полного ее изучения с целью улучшения прогноза течения и исходов хронических форм туберкулеза, повышения медицинского, экономического и социального эффекта.

Когортный анализ, являясь ключевым средством оценки эффективности борьбы с туберкулезом в любом городе или районе, делает возможным идентификацию проблем. В связи с чем, расширение исследований в этом направлении представляет несомненный научный и практический интерес.

Очевидна также целесообразность учета выявленных особенностей в эпидемической модели формирования когорты больных хроническими формами туберкулеза при проведении противотуберкулезных мероприятий. В настоящее время практическое здравоохранение нуждается в научно обоснованной концепции оказания противотуберкулезной помощи больным с хроническими формами легочного туберкулеза. Наряду с совершенствованием системы выявления, мониторинга туберкулеза, она должна включать обеспечение эффективного лечения. С этой целью должен быть строгий контроль за приемом противотуберкулезных препаратов, создание мотивации к лечению у больных, оказание социальной поддержки нуждающимся, соблюдение преемственности в лечении между стационарным и амбулаторным этапами.

Литература

1. Хайдарлы ИН. Некоторые особенности при патоморфологии пневмофиброзов при туберкулезе. *Проблемы туберкулеза*. 2003;3:63-64.
2. Саин ДЮ, Рывняк ЛП, Хайдарлы ИН, и др. Рецидивы туберкулеза легких и варианты их лечения. III Конгресс евроазиатского респираторного общества. Сборник трудов конгресса. Астана, Казахстан. 2007; 428.
3. Нечаева ОБ, Скачкова ЕИ. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в Свердловской области. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;9:22-25.
4. Мишин ВЮ, Казенный БЯ, Хорошутин ВВ. Эффективность химиотерапии у больных с осложненным течением впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;6:17-19.
5. Halpern AV, Spalatelu L, Ciontu M. Assotiates disceaces and chronic tuberculosis. *Europ. Resp. Journ*. 2003; 22(45):154.

Corresponding author

Constantin Iavorschii, M.D., Ph. D., Professor
 Director of Institute of Phthiopolmonology „Chiril Draganiuc”
 Chisinau, str. C. Varnav, 13
 Tel.: 738328

Manuscript received April 16, 2010; revised manuscript May 3, 2010

Bio-R – oportunitate eficientă de tratament al ulcerului duodenal

V. Butorov¹, S. Butorov², L. Anghel², I. Coșciug³

¹Catedra Medicină internă nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

Bio-R – Efficient Opportunities of Treatment of Duodenal Ulcer

In order to achieve the objective, 65 patients (mean age – 46.8 ± 2.5 years) with chronic duodenal ulcer in acutisation were examined. Patients were examined by traditional and special clinical methods. Obtained data show that in the examined patients a veridical increase in the concentration of POL products was determined, as well as early increase of MDA, DC and CT, and a reduction of the activity of catalase and superoxide dismutase enzymes indicating the exhaustion of the antioxidant system. It was established that there is a more pronounced imbalance of the antioxidant system in patients with duodenal ulcer larger than 1 cm, which is an important argument for the usage of Bio-R due to its positive action on the components of the antioxidant system.

Key words: Bio-R, duodenal ulcer, antioxidative system.

Bio-R - возможность эффективного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

В исследование были включены 65 больных (средний возраст 46,8 ± 2,5 лет) с хронической язвой двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. У обследованных больных до лечения определялось достоверное повышение концентрации показателей ПОЛ с ранним повышением МДА, СД и КТ, снижение активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, что указывало на снижение ферментов системы ПОЛ. Было установлено, что существует более выраженный дисбаланс антиоксидантной системы у больных с язвой двенадцатиперстной кишки более 1 см, что обосновывает использование Bio-R из-за его положительного действия на показатели антиоксидантной системы.

Ключевые слова: Bio-R, язва двенадцатиперстной кишки, антиоксидантная система.

Introducere

Ulcerul gastric și duodenal este o afecțiune, care afectează întregul organism și apare ca rezultat al dezechilibrului dintre factorii subtili lezionali pe de o parte, și la fel de subtili factori sanogeni, de protecție, pe de altă parte. Interacțiunea complexă dintre factorii etiopatogenetici și sanogeni duce la dezvoltarea treptată a defectului mucoasei stomacului sau duodenului sau a defectului cu localizare combinată, care de rând cu complexul de simptome clinice, se include în conceptul de exacerbare a maladiei. În exacerbarile bolii ulceroase se efectuează, în staționar sau ambulator (în funcție de datele clinice și endoscopice), o terapie triplă, general acceptată și individual adaptată, sau cvadruplă îndreptată spre eradicarea *H. pylori* și cuparea simptomelor clinice [1, 2, 3]. Pe lângă tratamentul medicamentos, în maladia dată sunt indicate preparatele cu acțiune citoprotectoare. În ultimii ani, în practica medicală este utilizat preparatul Bio-R, eficiența căruia a fost demonstrată în diverse patologii ale organelor interne. Referitor la acest fapt, în literatura mondială de specialitate sunt date despre eficiența înaltă a preparatului citoprotector Bio-R în diverse patologii. Însă, nu am găsit lucrări care ar descrie eficiența preparatului Bio-R în practica gastroenterologică și acest fapt a servit drept argument pentru efectuarea studiului respectiv.

Scopul studiului – aprecierea influenței preparatului Bio-R asupra indicilor clinico-funcționali și imunologici la bolnavii cu ulcer duodenal.

Material și metode

Pentru realizarea scopului studiului au fost examinați 65 pacienți (vârsta medie – 46,8 ± 2,5 ani) cu ulcer cronic duo-

denal în acutizare. La investigarea bolnavilor au fost utilizate metode clinice tradiționale de examinare: anamneza, diagnosticul de laborator. Concomitent cu metodele clinice generale de examinare au fost utilizate următoarele metode speciale: videoesofagogastroduodenoscopia, examinarea secreției gastrice. Video EGDS s-a efectuat cu aparatul firmei “Olimpus” Japonia, tipurile GYF-K2 și GYF-XQ-10. Concomitent s-a efectuat biopsia porțiunilor antrală și a fundului gastric, precum și a marginilor defectului ulceros cu scopul studierii stării morfologice a mucoasei. Studiarea stării de oxidare peroxidică a lipidelor (POL) și protecția antioxidantă (PAO) a serului sangvin, s-au determinat prin metoda de spectrofotometrie după Iu. A. Vladimirov, M. G. Șerșteanov, 1989. S-a investigat conținutul dialdehidei malonice (DAM), al conjugatelor dienice (CD), bazele Shiff (BSh), superoxidismutazei (SOD), glutationperoxidazei (GPO), catalazei, ceruloplasminei (CP). Determinarea *H. pylori* s-a efectuat prin metode citologice și de determinare a activității ureazice a bioplatului, prelevat din mucoasa stomacului și duodenului. Efectele preparatului Bio-R, suplimentat la tratamentul complex al ulcerului duodenal, s-au apreciat la 30 pacienți (lotul de bază), iar lotul martor a constituit 35 bolnavi, tratați în regimuri de cură antiulcer ordinare. Diametrul mediu al ulcerului a constituit 1,3 ± 0,2 cm și 1,2 ± 0,1 cm.

Analiza statistică s-a efectuat cu utilizarea programului de calculator Statistica 5.

Rezultate și discuții

Datele obținute au arătat, că la bolnavii examinați se determină o creștere veridică până la tratament a concentra-

ției produselor POL cu elevarea precoce a DAM, CD și CT, micșorarea activității catalazei și superoxidismutazei, care indica epuizarea enzimelor sistemului PAO. Până la începutul tratamentului, concentrația produselor POL era de 2 ori mai mare, iar activitatea catalazei- micșorată de 1,5 ori ($p < 0.05$). Evaluând rezultatele analizei imunologice, s-a constatat, că faza acută a bolii este însoțită de micșorarea numărului total al populației de T-limfocite (CD3) și un dezechilibru al subpopulațiilor de celule T cu micșorarea helperilor (CD4) și creșterea supresorilor (CD8); a fost înregistrată o micșorare la fel de veridică a indicelui imunologic CD4/CD8. În exacerbarea ulcerului duodenal putea fi observată o diminuare veridică a nivelurilor de IgA și IgG, ceea ce indică dereglări ale verigii umorale a imunității.

Rezultatele cercetărilor intra- și postcurative au relevat la bolnavii cu ulcer duodenal, la care în tratamentul complex a fost inclus Bio-R, regresia mult mai rapidă a manifestărilor clinice, în comparație cu indicii de control, evoluție care se exprimă prin ameliorarea mai precoce a stării generale, jugularea unui șir de semne obiective și subiective ale maladiei, prin cicatrizarea mai rapidă a defectului ulceros, readaptarea fizică și regresarea statutului psihopatologic. Pe fundalul tratamentului cu asocierea Bio-R, efect pozitiv a fost marcat la toți pacienții, în medie la a 12 – 13-a zi de tratament. Dispariția totală a durerii peste 3 zile de la începutul tratamentului au relevat 18 (51,5%) pacienți, diminuarea intensității durerii s-a determinat la 13 (37,2%) pacienți, durerea a persistat la 4 (11,3%) pacienți. După finisarea curei de tratament de eradicare a *H. pylori* durerea a dispărut la 32 (91,4%) pacienți și continuă să persiste la 3 (8,6%) pacienți. Media termenilor de suprimare a sindromului algic a constituit $9,1 \pm 0,1$ zile ($p < 0,001$). Gradul mediu de gravitate (GMG) a sindromului dolor, înainte de tratament a constituit 1,93, după tratamentul efectuat cu terapie tradițională în combinație cu IILS – s-a micșorat până la 0,83. Dispariția totală a durerii peste 3 zile de la începutul tratamentului au marcat 6 (20,0%) pacienți din lotul martor, diminuarea intensității durerii – 16 (53,4%) pacienți, continua să persiste la 8 (26,6%) pacienți. După finisarea curei de tratament de eradicare a *H. pylori* durerea a dispărut la 18 (60,0%) pacienți și continua să persiste la 12 (40,0%) pacienți. Media termenilor de suprimare a sindromului algic în lotul martor a constituit $13,8 \pm 0,2$ zile ($p < 0,001$). GMG al sindromului dolor la pacienții din lotul martor până la tratament a constituit 1,97, după cura de tratament antiulceros, efectuată tradițional, durerea a diminuat până la 1,19. La pacienții lotului de bază, pe fundalul tratamentului efectuat, semnele dispeptice au diminuat în medie la a 5-a zi. Către acest termen de tratament sindromul dispeptic a dispărut la 7 (23,3%) pacienți, a diminuat la 12 (40,0%) și persista cu aceeași intensitate la 2 (6,7%) pacienți. După finisarea terapiei de eradicare (la a 7-a zi), sindromul dispeptic a dispărut la 16 (53,3%) pacienți, intensitatea a diminuat la 3 (10,0%) pacienți. Media termenilor de suprimare a sindromului dispeptic la pacienții din lotul de bază a constituit $11,2 \pm 0,3$ zile. La evaluarea gradului mediu de gravitate al sindromului dispeptic a fost stabilit, că GMG pe parcursul tratamentului a diminuat de la 1,51 până la 0,72. La pacienții lotului martor, la a 5-a zi

de tratament sindromul dispeptic a dispărut doar la 5 (14,3%) pacienți, considerabil a diminuat la 10 (28,6%) pacienți și persista cu aceeași intensitate la 20 (57,1%) pacienți. După finisarea tratamentului de eradicare a *H. pylori*, sindromul dispeptic continua să persiste la 14 (40,0%) pacienți. Media termenilor de suprimare a sindromului dispeptic la pacienții lotului martor a constituit $16,6 \pm 0,4$ zile ($p < 0,001$). Terapia efectuată standard a contribuit la diminuarea GMG al sindromului dispeptic de la 1,71 până la 0,94. Incluziunea IILS în tratamentul standard a influențat favorabil asupra dinamicii sindromului dolor și dispeptic, în același timp la pacienții care au fost tratați cu terapia standard aceste schimbări au fost mai puțin exprimate. La bolnavii din lotul de studiu sub acțiunea tratamentului respectiv, dispariția durerilor la palpate și percuția peretelui abdominal (semnul Mendel) s-a produs în mediu după $10,4 \pm 0,3$ zile, în lotul martor – după $15,5 \pm 0,6$ zile de tratament ($p < 0,05$). La pacienții din lotul de bază, la a 14-a zi de la începutul tratamentului cicatrizarea ulcerului s-a evidențiat la 24 pacienți, ceea ce a constituit 80,0% și în mediu la a 21-a zi a tratamentului cicatrizarea a fost evidențiată în 100% cazuri. În lotul martor, la ziua a 14-a a tratamentului pe fundalul terapiei standard, ulcerul s-a cicatrizat la 22 de bolnavi, ceea ce a constituit 62,0%, către ziua a 21-a cicatrizarea completă a defectului ulceros nu s-a evidențiat la 1 (2,9%) pacient. Este necesar de menționat, că la bolnavii din lotul de bază nu s-au constatat deformații cicatriciale pronunțate ale mucoasei duodenale. La bolnavii din lotul martor deformații cicatriciale ale mucoasei duodenale s-au observat la 5 (14,3%) pacienți. Datele obținute demonstrează, că la pacienții, în tratamentul complex al cărora a fost inclusă IILS, sanarea defectului ulceros s-a efectuat de 1,5 ori mai rapid, decât în lotul martor și a constituit $8,18 \pm 0,7$ și $11,8 \pm 1,2$ zile (cu 44,3%, $p < 0,001$) corespunzător. Termenii medii ai apariției granulării și debutului epitelizării la pacienții lotului de bază a constituit $8,84 \pm 0,6$ și $9,18 \pm 0,9$ zile, în lotul martor – $12,5 \pm 1,3$ și $14,7 \pm 1,2$ zile, corespunzător ($p_1 < 0,01$ și $p_2 < 0,001$). Media termenilor de cicatrizare a defectului ulceros în lotul de bază a constituit $13,42 \pm 0,7$ zile ($p < 0,01$) versus $16,5 \pm 0,8$ zile în lotul martor.

Terapia triplă în asociere cu IILS a contribuit la dispariția refluxului duodeno-gastral la majoritatea pacienților lotului de bază (24 din 30 – 80%), în același timp la pacienții lotului martor refluxul duodeno-gastral după tratamentul efectuat a dispărut la 10 (28,6%) pacienți. Pe fundalul tratamentului, cu aplicarea IILS s-a produs diminuarea considerabilă a modificărilor inflamatorii intens exprimate și manifeste în mucoasa gastrică de la $20,0 \pm 0,5$ și $16,0 \pm 0,6$ la $4,0 \pm 0,1$ și $8,0 \pm 0,3$ corespunzător ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), cele moderate fiind diminuate de la $48,0 \pm 0,4$ până la $28,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$), în același timp a avut loc diminuarea considerabilă a modificărilor inflamatorii intens exprimate și manifeste în mucoasa duodenului de la $20,0 \pm 0,3$ și $30,0 \pm 0,1$ până la $8,0 \pm 0,3$ și $12,0 \pm 0,4$ corespunzător ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$); diminuarea modificărilor inflamatorii moderate în duoden de la $32,0 \pm 0,2$ până la $24,0 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). În lotul martor s-a evidențiat diminuarea modificărilor inflamatorii moderate în stomac de la $48,0 \pm 0,4$ până la $44,0 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) și diminuarea în

duoden de la $36,0 \pm 0,2$ până la $24,0 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), modificarea altor indici a avut tendință pozitivă, însă divergențele nu au fost statistic veridice. Comparând rezultatele eradicăției infecției *H. pylori* în lotul pacienților, care au efectuat IILS și tratamentul standard s-a evidențiat, că la pacienții lotului de bază procentul eradicării a constituit 93,3%, la pacienții lotului martor – 91,4%. Terapia efectuată a produs practic aceeași acțiune de inhibare a secreției gastrice la pacienții lotului de bază și lotului martor. Producția acidă bazală a diminuat de la $4,08 \pm 0,32$ până la $1,68 \pm 0,29$ mmol ($p < 0,001$) la pacienții lotului de bază și de la $4,28 \pm 0,32$ până la $1,76 \pm 0,28$ mmol ($p < 0,001$) în lotul martor. Nivelul de creatinină, bilirubină, glucoză ș.a., pe fundalul tratamentului, cu aplicarea IILS la pacienții cu ulcer duodenal nu a constatat devieri statistice semnificative de la cadrul normativ.

Includerea IILS în tratamentul standard antiulceros la pacienții cu ulcer duodenal, a contribuit la ameliorarea indicilor metabolismului lipidic. Pe parcursul tratamentului cu aplicarea IILS a diminuat veridic nivelul colesterolului total cu 14,8% (de la $1137,0 \pm 4,1$ la $967,8 \pm 4,3$ mmol/l, $p < 0,05$), LDL cu 20,9% (de la $991,5 \pm 5,2$ la $784,0 \pm 4,7$ mmol/l, $p < 0,05$), trigliceridelor cu 19,6% (de la $238,4 \pm 4,8$ la $191,5 \pm 4,8$ mmol/l, $p > 0,05$). Paralel la pacienții investigați s-a evidențiat dinamica pozitivă în indicii HDL, care s-au majorat cu 41,3% (de la $44,8 \pm 1,3$ la $63,3 \pm 1,4$ mmol/l, $p < 0,001$). În lotul martor, pe fundal de terapie triplă, s-a observat dinamica pozitivă analogică indicilor metabolismului lipidic, dar diferențele dintre datele esențiale și după tratament nu au fost statistic veridice.

Determinarea indicilor POL-SAO s-a efectuat prin studierea atât a peroxidării lipidelor, cât și a activității sistemului antioxidant. În acest context s-a investigat conținutul

dialdehidei malonice, activitatea superoxidismutazei și a catalazei. Activitatea enzimelor care caracterizează starea sistemului antioxidant s-au studiat în sânge, în mucoasă și în sucul gastric.

Cercetările efectuate au demonstrat, că nivelul DAM în mucoasă la pacienții din lotul martor până la începutul tratamentului a constituit $26,23 \pm 0,74$ nmol/g, și a diminuat după tratament până la $23,49 \pm 0,77$ nmol/g (cu 10,4%, $p < 0,02$). La pacienții din lotul de bază, conținutul DAM în mucoasă s-a redus de la $24,95 \pm 1,53$ nmol/g până la $18,91 \pm 1,41$ nmol/g (cu 24,2%, $p < 0,001$) după cura de tratament. Datele studiului au arătat diminuarea mai intensă a dialdehidei malonice la pacienții din lotul de bază, care au suplimentat preparatul Bio-R la schema clasică de tratament (tab. 1).

În condiții clinice, la bolnavii cu ulcer duodenal s-a depistat o reducere a activității sistemului antioxidant, relevată prin micșorarea nivelului superoxidismutazei în mucoasă. Cercetările efectuate au remarcat, că tratamentul complex a cauzat creșterea activității SOD în mucoasa gastrică (tab. 1). La începutul tratamentului SOD în mucoasă gastrică la pacienții din lotul martor a constituit $2,18 \pm 0,03$ uc/g, dar care s-a majorat după tratament până la $2,45 \pm 0,07$ uc/g (cu 12,3%, $p < 0,001$). La pacienții din lotul de bază, conținutul enzimei a crescut de la $2,73 \pm 0,18$ uc/g până la $3,44 \pm 0,18$ uc/g (cu 15,3%, $p < 0,001$). Majorarea SOD a decurs paralel cu diminuarea DAM în mucoasa gastrică, ceea ce indică la anihilarea stresului oxidativ local.

La utilizarea schemei standarde s-a determinat micșorarea nivelului CAT în mucoasa gastrică la pacienții din lotul martor de la $24,28 \pm 1,41$ mmol/g până la $20,19 \pm 0,87$ mmol/g (cu 16,8%, $p < 0,05$). Suplimentarea Bio-R la schema triplă a pacienților din lotul de bază a contribuit la diminuarea

Tabelul 1

Influența tratamentului antiulceros asupra dinamicii parametrilor POL-SAO în mucoasă

Indice	Lotul de bază (n = 28)		Lotul martor (n = 22)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/g	$24,95 \pm 0,83$	$18,91 \pm 0,84^{***}$	$26,23 \pm 0,74$	$23,49 \pm 0,77^{**}$
SOD, uc/g	$2,73 \pm 0,18$	$3,44 \pm 0,18^{**}$	$2,18 \pm 0,03$	$2,45 \pm 0,07^{***}$
CAT, mmol/g	$18,18 \pm 0,83$	$14,77 \pm 0,78^{**}$	$24,28 \pm 1,41$	$20,19 \pm 0,87^*$

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

Tabelul 2

Modificarea indicilor POL-SAO la bolnavii cu defecte ulceroase de diferite dimensiuni sub influența diferitor scheme de tratament

Indice		Lotul de bază (n = 28)		Lotul martor (n = 22)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/g	<1 cm	$23,40 \pm 0,24$	$17,49 \pm 0,53^{***}$	$24,85 \pm 0,34$	$22,67 \pm 0,50^{***}$
	>1 cm	$26,51 \pm 0,13$	$20,33 \pm 0,31^{***}$	$27,61 \pm 0,40$	$24,31 \pm 0,27^{***}$
SOD, uc/g	<1 cm	$3,30 \pm 0,11$	$3,92 \pm 0,12^{***}$	$2,30 \pm 0,20$	$2,59 \pm 0,02^{***}$
	>1 cm	$2,16 \pm 0,15$	$2,98 \pm 0,06^{**}$	$2,06 \pm 0,25$	$2,32 \pm 0,05^{***}$
CAT, mmol/g	<1 cm	$17,10 \pm 0,52$	$14,31 \pm 0,34^{***}$	$22,35 \pm 0,80$	$19,24 \pm 0,61^*$
	>1 cm	$19,26 \pm 0,41$	$15,23 \pm 0,44^{***}$	$26,21 \pm 0,90$	$21,15 \pm 0,26^*$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ -diferența indicilor până și după tratament.

conținutului CAT de la $18,18 \pm 1,19$ mmol/g până la $14,77 \pm 1,04$ mmol/g (cu 20,1%, $p < 0,01$) (tab. 1).

Datele obținute demonstrează intensificarea activității sistemului antioxidant și diminuarea celui prooxidant la pacienții, care au asociat Bio-R la medicația clasică a ulcerului duodenal, preparat cu proprietăți citoprotectoare.

Rezultatele investigațiilor efectuate în dereglările sistemului POL-SAO și dinamica lor sub influența schemelor curative, la bolnavii cu defecte ulceroase cu dimensiuni până la 1 cm, și mai mult de 1 cm, au arătat că DAM, SOD, CAT s-au modificat în măsură mai mică la bolnavii cu defecte ulceroase până la 1 cm, decât la cei cu dimensiunile de peste 1 cm (tab. 2).

Din datele prezentate în tabel se observă, că până la începutul tratamentului conținutul DAM la bolnavii din lotul martor, cu dimensiuni ale defectului ulceros mai mici de 1 cm, a constituit $24,85 \pm 0,34$ nmol/g și a diminuat până la $22,67 \pm 0,50$ nmol/g (cu 8,7%, $p < 0,001$), iar la pacienții cu ulcere de peste 1 cm – de la $27,61 \pm 0,40$ până la $24,31 \pm 0,27$ nmol/g (cu 11,9%, $p < 0,001$). La pacienții din lotul de bază, cu dimensiunile defectului ulceros mai mici de 1 cm, DAM a constituit $23,40 \pm 0,24$ nmol/g și a diminuat până la $17,49 \pm 0,53$ nmol/g (cu 25,2%, $p < 0,001$), iar la cei cu ulcere de peste 1 cm – de la $26,51 \pm 0,13$ până la $20,33 \pm 0,31$ nmol/g (cu 23,3%, $p < 0,001$).

Concomitent, activitatea inițială a SOD la pacienții lotului martor a constituit $2,30 \pm 0,20$ uc/g la bolnavii cu defecte ulceroase de până la 1 cm și s-a majorat până la $2,59 \pm 0,02$ uc/g (cu 12,6%, $p < 0,001$), la cei cu diametrul de peste 1 cm a crescut de la $2,06 \pm 0,25$ până la $2,32 \pm 0,05$ uc/g (cu 12,6%, $p < 0,001$). La pacienții din lotul de bază, cu dimensiunile defectului ulceros mai mici de 1 cm, a constituit $3,30 \pm 0,11$ uc/g și a crescut până la $3,92 \pm 0,12$ uc/g (cu 18,8%, $p < 0,001$), iar la cei cu ulcere de peste 1 cm – de la $2,16 \pm 0,15$ până la $2,96 \pm 0,06$ uc/g (cu 37%, $p < 0,001$).

Rezultate similare au fost obținute și la determinarea CAT la pacienții lotului martor de $22,35 \pm 0,80$ mmol/g la bolnavii cu defecte ulceroase de până la 1 cm și s-a micșorat până la $19,24 \pm 0,61$ mmol/g (cu 13,9%, $p < 0,05$), la cei cu diametrul de peste 1 cm – de la $26,21 \pm 0,90$ până la $21,15 \pm 0,26$ mmol/g (cu 19,3%, $p < 0,05$). La pacienții din lotul de bază cu dimensiunile defectului ulceros mai mici de 1 cm, CAT a constituit $17,10 \pm 0,52$ mmol/g și a diminuat până la $14,31 \pm 0,34$ mmol/g (cu 16,3% $p < 0,05$), iar la cei cu ulcere de peste 1 cm – de la $19,26 \pm 0,41$ până la $15,23 \pm 0,44$ mmol/g (cu 20,9%, $p < 0,001$).

Până la începutul tratamentului, conținutul DAM la bolnavii cu dimensiunea defectului ulceros mai mică de 1 cm a constituit $24,85 \pm 0,34$ nmol/g, iar la cei cu ulcere de peste 1 cm – $27,61 \pm 0,4$ nmol/g (cu 11,1% mai mult, $< 0,01$). Concomitent, nivelul inițial al SOD era de $2,3 \pm 0,2$ uc/g la bolnavii cu defecte ulceroase de până la 1 cm și $2,06 \pm 0,25$ uc/g la cei cu diametrul de peste 1 cm (cu 10,4%, $p < 0,001$). Rezultate similare au fost obținute și la determinarea CAT, când conținutul era mai mare ($22,35 \pm 0,8$ mmol/g) la bolnavii cu defectul ulceros mai mare de 1 cm și mai mic ($26,21 \pm 0,9$ mmol/g) la cei cu ulcere de până la 1 cm (cu 17,2%, $p < 0,05$).

Cercetările clinice efectuate au demonstrat o eficiență mai mare la bolnavii, în terapia complexă a cărora a fost inclus

preparatul citoprotector Bio-R, comparativ cu cei, care au urmat doar tratament standard.

La utilizarea Bio-R în asociere cu terapia standard a avut loc activizarea sistemului de protecție antioxidantă, despre ce măritușește majorarea AAT generale a serului sanguin de la $4,21 \pm 0,18$ până la $6,02 \pm 0,21$ u.c., (cu 43,0%, $p < 0,001$), majorarea superoxidismutazei de la $3,43 \pm 0,24$ până la $4,79 \pm 0,25$ u.c (cu 39,6%, $p < 0,001$), glutationreductaza s-a majorat de la $19,1 \pm 0,98$ până la $26,15 \pm 0,97$ un.dens.opt/mg (cu 36,9%, $p < 0,001$), CP de la $3,18 \pm 0,23$ până la $4,08 \pm 0,16$ mg/1 (cu 28,3%), catalaza – cu 66,2% (de la $4,12 \pm 0,27$ la $6,85 \pm 0,31$ mk.mol./min, $p < 0,001$). La bolnavii lotului martor, pe fundalul terapiei triple s-au evidențiat modificări analogice în activizarea indicilor sistemului de protecție antioxidantă, dar au fost mai puțin pronunțate, comparativ cu lotul de bază. Astfel activitatea antioxidantă plasmatică s-a mărit de la $4,02 \pm 0,21$ până la $4,08 \pm 0,22$ (cu 1,5%, $p > 0,1$). SOD s-a diminuat de la $3,44 \pm 0,25$ la $3,40 \pm 0,27$ (cu 1,1%, $p > 0,1$), glutationreductaza s-a majorat la pacienții din lotul martor de la $18,7 \pm 0,38$ până la $18,9 \pm 0,31$ un.dens.opt/mg (cu 1,1%, $p > 0,1$), CP de la $3,08 \pm 0,27$ la $3,11 \pm 0,26$ mg/1, $p > 0,1$, catalaza de la $4,10 \pm 0,26$ la $4,12 \pm 0,27$, $p > 0,1$. Analizând influența diverselor scheme de terapie asupra activității SOD, s-a stabilit că lotul de pacienți cu tratament tradițional au prezentat o oarecare creștere neveridică a activității acestui ferment către sfârșitul studiului ($p > 0,1$). Luând în considerare lipsa efectului corector al terapiei tradiționale asupra altor indici ai metabolismului eritrocitelor, se poate concluziona că, deși tratamentul a fost efectuat, în condițiile hipoxiei la acești pacienți persistă dezechilibrul sistemului antioxidant și are loc epuizarea mecanismelor compensatorii ale sistemului antioxidant plasmatic.

Monitoringul indicilor imunologici indică la faptul, că la bolnavii cărora li s-a administrat Bio-R, s-a constatat o ameliorare a indicilor imunității celulare. Astfel, T-limfocitele au crescut de la $54,2 \pm 0,5\%$ până la $65,1 \pm 0,2\%$, $p < 0,001$; T-helperii (CD4) – de la $26,4 \pm 0,2\%$ până la $39,1 \pm 0,2\%$, $p < 0,001$; T-limfocitele citotoxice (CD8) – de la $19,1 \pm 0,4\%$ până la $26,5 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$; B-limfocitele s-au majorat de la $12,1 \pm 0,2\%$ până la $19,1 \pm 0,1\%$, $p < 0,001$. La bolnavii, în tratamentul complex al cărora a fost inclus Bio-R, s-a observat o schimbare pozitivă a indicilor imunității umorale. Astfel, conținutul IgG în sânge s-a micșorat cu 40,5%, IgM – cu 28,1% în lotul de bază și cu 13,3% și 10,4%, respectiv, în lotul martor.

Pacienții lotului de bază, care au administrat terapia standard în asociere cu Bio-R, au prezentat recidive ale bolii timp de 12 luni, în 12% cazuri, în timp ce în lotul martor – 28% cazuri. Administrarea Bio-R pacienților cu ulcer duodenal, permite obținerea unei vindecări în termeni mai mici și micșorarea frecvenței recidivelor. Efectele secundare în administrarea terapiei triple au fost observate cu aceeași frecvență în ambele loturi studiate și au constituit 12,0%, au fost nesemnificative și nu au necesitat sistarea tratamentului.

Rezultatele studiului efectuat au demonstrat, că utilizarea Bio-R are o influență pozitivă și o acțiune optimizantă asupra sistemului POL-SAO. Combinarea eficienței înalte, inofensivității și a comodității administrării permite de a considera Bio-R ca fiind înalt eficient în tratamentul ulcerului duodenal.

Concluzii

1. Includerea Bio-R în schema triplă de tratament a ulcerului duodenal contribuie la stoparea mai rapidă a sindroamelor algic și dispeptic și accelerarea semnificativă a termenilor de cicatrizare a defectelor mucoasei.

2. Asocierea Bio-R la terapia standard a ulcerului duodenal permite obținerea unei dinamici pozitive mai pronunțate a manifestărilor clinice ale bolii, contribuie la micșorarea termenilor proceselor reparative și are o influență favorabilă asupra proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor și protecție antioxidantă.

3. Eficacitatea clinică înaltă a Bio-R, inofensivitatea și lipsa reacțiilor adverse sunt dovezi certe pentru utilizarea largă a lui în terapia complexă a ulcerului duodenal.

4. S-a stabilit, că are loc un dezechilibru mai pronunțat al sistemului antioxidant la pacienții cu ulcer duodenal de dimensiuni mai mari de 1 cm, fapt care argumentează utili-

zarea Bio-R prin acțiunea pozitivă a acestuia asupra indicilor sistemului antioxidant.

Bibliografie

1. Орзиев ЗМ. Эффективность эрадикационной антигеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью при различном режиме приема препаратов. *Клин. мед.* 2003;6:48-49.
2. Шептулин АА. Современный алгоритм лечения язвенной болезни. *Клин.мед.* 2004;1:57-60.
3. Циммерман ЯС. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению. *Клин. мед.* 2004;2:9-15.

Valentina Butorov, dr., conferențiar
Catedra Medicină internă nr. 3
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Sf. Arhanghel Mihail, 2
Tel.: 295568

Recepționat 16.04.2010

Eficacitatea remediului Medicas în tratamentul complex al pacienților cu ciroză hepatică

V. Butorov

Catedra Medicină internă nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”

Effectiveness of the Drug Medicas in the Complex Treatment of Patients with Liver Cirrhosis

The study was conducted to evaluate the efficacy and safety of the drug Medicas on 34 patients (23 men and 11 women with mean age 57 ± 8 years) with liver cirrhosis. Viral etiology of the cirrhosis was established in 11 patients, alcoholic etiology in 9 patients and mixed etiology in 14 patients. Analysis of the survey results showed that the treatment program including Medicas had a more pronounced influence on the regression of the illness' symptoms. The remedy does not cause side effects and has a good tolerance.

Key words: Medicas, liver cirrhosis.

Эффективность препарата Medicas в комплексном лечении больных циррозом печени

Было проведено исследование оценки эффективности и безопасности использования препарата Medicas у 34 больных циррозом печени (23 мужчин и 11 женщин, средний возраст 57 ± 8 лет). Цирроз печени вирусной этиологии был выявлен у 11 больных, алкогольной этиологии у 9 больных, смешанной этиологии у 14 больных. Анализ результатов исследования показал, что схемы лечения с использованием препарата Medicas привели к более быстрой и выраженной регрессии клинических симптомов заболевания. Препарат не вызывал побочных эффектов и хорошо переносился.

Ключевые слова: Medicas, цирроз печени.

Introducere

În ultimii ani, de rând cu creșterea afecțiunilor acute hepatice, crește rata afecțiunilor hepatice cronice. În structura afecțiunilor hepatice un rol principal îl deține hepatita cronică și ciroza hepatică. Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, letalitatea prin ciroză hepatică este în creștere continuă [2]. În SUA mortalitatea prin ciroză hepatică a crescut mai semnificativ, comparativ cu alte maladii. În țările economic dezvoltate, ciroza hepatică este una din cele 6 cauze primare de deces [3]. În Republica Moldova situația este și mai

gravă [Statistica medicală 2002. Centrul de Sănătate Publică și Management Sanitar. Chișinău 2003]. După datele statistice 290 de persoane din 10.000 populație suportă ciroză hepatică. În localitățile rurale mortalitatea prin ciroză hepatică se situează pe locul 3 printre cauzele de deces. La 70 % pacienți cu ciroză hepatică este prezentă encefalopatia hepatică cu grad divers de manifestare. Encefalopatia hepatică latentă este prezentă la 51%-62% dintre bolnavii cu ciroză hepatică. Circa 30 % dintre cei cu ciroză hepatică decedează de encefalopatie hepatică severă [1].

Scopul studiului: studierea eficacității sorbentului Medicas în tratamentul bolnavilor cu ciroză hepatică.

Material și metode

S-a efectuat un studiu deschis de evaluare a eficacității și inofensivității remediului Medicas. Au fost examinați 34 de pacienți cu ciroză hepatică (23 bărbați și 11 femei, cu vârsta medie 57 ± 8 ani). Ciroza hepatică, de etiologie virală, a fost stabilită la 11 pacienți, de etiologie alcoolică - la 9 pacienți și etiologie mixtă - la 14 pacienți. Diagnosticul de ciroză hepatică s-a bazat pe datele clinice, de laborator și rezultatele examenului ecografic. Programul de investigații a inclus: hemograma, urograma, concentrația bilirubinei și urobilinei în urină, concentrația bilirubinei și a fracțiilor ei în serul sangvin, a proteinei generale și a fracțiilor proteice, ureea, creatinina, activitatea transaminazelor, fosfatazei alcaline, γ -glutamyltranspeptidazei, probei cu sublimat, coagulogramei, β -lipoproteidelor, complexii imuni circulanți, imunoglobulinele clasa A, M, G, marcherii serologici ai hepatitelor virale, FEGDS, examenul ultrasonor al ficatului, splinei, căilor biliare, scintigrafia ficatului. Bolnavii au fost randomizați în 2 loturi. Lotul de bază (I lot) a inclus 18 pacienți, în programul de tratament al cărora a fost inclus Medicas, lotul de control (lotul II) a fost format din 14 pacienți tratați tradițional, fără a fi indicat Medicas. Loturile au fost omogene după sex, vârstă, durata anamnezei. Indicații pentru utilizarea Medicasului în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică au fost: activitatea procesului inflamator în ficat, insuficiența hepato-celulară, sindromul de hipertensiune portală, de colestază. Medicas a fost administrat în doze de 0,5-1,0 g pe kg masă corporală, subdivizate în 3 prize peste 1,5-2ore după mese și utilizarea medicamentelor. Doza medie diurnă a constituit 40-60 g. Toți pacienții au fost atenționați despre limitarea în rațion a proteinelor, lipidelor, alcoolului și a altor hepatotoxice, limitarea efortului fizic. Eficacitatea Medicasului s-a evaluat după dinamica semnelor subiective și obiective ale maladiei, rezultatelor examenului ultrasonor al ficatului, indicilor biologici și funcționali ai ficatului. La evaluarea probelor hepatice, pe fundalul tratamentului administrat, s-a atras atenție în special la modificarea nivelului bilirubinei și a fracțiilor ei, γ -glutamyltranspeptidazei, a trigliceridelor, colesterolului, fermenților citotoxici (ALAT, ASAT). Examenul ultrasonor a vizualizat dimensiunile și ecostructura marginii ficatului, ecogenitatea parenchimului hepatic și a vaselor, dimensiunile splinei, v. portae, v. lienalis. Examinarea pacienților, conform programului expus, s-a efectuat precurativ și la finele a 3 săptămâni de la tratament. Rezultatul tratamentului s-a considerat bun pentru o jugulare completă a semnelor maladiei, normalizarea indicilor biologici ai ficatului și ameliorarea rezultatelor ecografice ale ficatului. Rezultat satisfăcător al tratamentului s-a constatat în cazul micșorării intensității și frecvenței simptomelor clinice, ameliorării indicilor biologici și ecografici ai ficatului. Rezultat nesatisfăcător al tratamentului a fost considerat cazul, când nu s-a obținut regresivitatea semnelor clinice ale maladiei, indicilor de laborator și ecografici. Datele de laborator și clinice au fost prelucrate în programul «Statistic 5a», cu utilizarea testelor T-Student. Diferențele cu

$p < 0,05$ au fost considerate autentice din punct de vedere statistic.

Rezultate și discuții

Examenul primar a demonstrat la pacienții ambelor loturi prezența sindroamelor de hepatosplenomegalie, de hipertensiune portală (circulație venoasă colaterală abdominală, ascită, mărirea diametrului venei porte și lienale), sindromului algic (durere sau senzație de greutate în hipocondriul drept), sindromului dispeptic (grețuri, scăderea poftei de mâncare, senzație de amărăciune în gură, eructații cu aer), sindrom asteno-vegetativ (astenie, fatigabilitate, irascibilitate), sindrom de insuficiență hepato-celulară (stigme hepatice, steluțe vasculare, eritroză palmară, buze roșietice, foetor hepaticus, sindrom hemoragic, icter, sindrom edematos-astenic), sindrom de encefalopatie hepatică. După finisarea tratamentului, la majoritatea pacienților s-a constatat regresivitatea simptomelor clinice. La finele curei de tratament în ambele loturi s-a constatat scăderea statistic concludentă a numărului de pacienți cu simptome clinice, care caracterizează activitatea procesului patologic în ficat. La majoritatea pacienților a fost jugulat sindromul algic și senzația de greutate în hipocondriul drept, la fel și fenomenele dispeptice. Sindromul algic și dispeptic s-au păstrat la 3 (16,7%) și respectiv 4 (22,2%) pacienți ai lotului I și la 4 (28,6%) și 6 (42,9%) pacienți ai lotului II, dar sindroamele descrise au scăzut în intensitate marcat și practic nu au influențat calitatea vieții pacienților. La finele curei de tratament sindromul de encefalopatie hepatică și astenovegetativ au fost cupate la 12 (66,7%) și 14 (77,8%) pacienți ai lotului I și la 6 (42,9%) și 7 (50%) pacienți ai lotului II. La ceilalți pacienți a persistat diminuarea minoră a activității fizice și intelectuale. Hepatosplenomegalia a persistat la toți pacienții, incluși în studiu, dar dimensiunile ficatului s-au micșorat la 13 (72,2%) pacienți ai lotului I și 8 (57,1%) pacienți ai lotului II, micșorarea dimensiunilor splinei s-a constatat la 9 (50%) pacienți ai lotului I și 5 (35,7%) pacienți ai lotului II. Dinamica pozitivă a 2 și mai multe criterii ecografice s-a constatat la 72,2% pacienți din lotul de bază și la 57,1% pacienți ai lotului de control. Toți pacienții precurativ au avut mărită activitatea transaminazelor hepatice. Dinamica indicilor biologici ai ficatului pre- și postcurativ este reprezentată în tab. 1.

Analiza rezultatelor, prezentate în tab. 1 a demonstrat, că programul de tratament cu utilizarea Medicasului a influențat mai pronunțat regresivitatea majorității semnelor biologice, în comparație cu lotul de control. Normalizarea activității ALAT s-a obținut la 13 (81,3%) pacienți ai lotului de bază și la 7 (50,0%) pacienți ai lotului de control, AsAT - 12 (92,3%) pacienți ai lotului de bază și la 6 (66,7%) pacienți ai lotului de control. La majoritatea pacienților examinați s-a înregistrat normalizarea nivelului de bilirubină: în lotul I la 13 (86,7%) pacienți, în lotul II - 7 (50,0%). La unii pacienți a diminuat nivelul colesterolului, trigliceridelor, dar aceste date au fost statistic neconcludente. Creșterea nivelului albuminei s-a constatat la 8 (57,1%) pacienți ai lotului I și la 6 (42,8%) pacienți ai lotului II. Pe toată cura de tratament, toleranța preparatului a fost bună, reacții adverse nu s-au înregistrat. La finele tratamentului, eficacitate curativă bună a preparatului s-a constatat pentru lotul I la 8 (47,5%) pacienți și

Tabelul 1

Dinamica indicilor biologici ai ficatului pe fundalul tratamentului

Indicele evaluat	I lot (n = 18)				II lot (n = 14)			
	Precurativ		Postcurativ		Precurativ		Postcurativ	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Nivelul bilirubinei								
în normă	8	44,4	13	86,3	6	42,9	7	50,0
majorat	10	55,6	5	13,3	8	57,1	7	50,0
Activitatea ALAT, total	18	100						
până la 2 norme	4	11,1	5	18,7				
↑ de 2 norme	16	88,9	-	-	14	100	-	-
în limitele normei	-	-	13	81,3	11	78,5		
Activitatea AsAT, total	18	100			14	100		
până la 2 norme	5	27,8	6	7,7	-	-	8	57,2
↑ de 2 norme	13	72,2	-	-	9	64,3	-	-
în limitele normei	-	-	12	92,3	-	-	6	42,8
Indicele protrombinic								
în normă	-	-	10	55,6	1	7,1	6	42,8
micșorat	18	100	8	44,4	13	92,9	8	57,2
Nivelul albuminei								
în normă	4	22,2	8	57,1	4	28,6	7	50,0
micșorat	14	77,8	10	42,9	10	71,4	7	50,0
Nivelul γ-GTP								
în normă	4	22,2	9	50,0	4	28,6	5	35,1
majorat	14	77,8	9	50,0	10	71,4	9	64,9
Nivelul colesterolului								
în normă	6	33,3	13	72,2	5	35,1	6	42,8
majorat	12	66,7	5	27,8	9	64,9	8	57,2

lotul II – la 4 (28,6%) pacienți, eficacitate curativă satisfăcătoare - la 7 (38,9%) pacienți ai lotului I și 6 (42,9%) pacienți ai lotului II, efect curativ nu s-a obținut - la 3 (16,7%) pacienți ai lotului I și la 4 (35,7%) pacienți ai lotului II.

Concluzii

1. Medicas este un remediu efectiv, ce poate fi inclus în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică.
2. Remediu Medicas nu provoacă reacții adverse și are o toleranță bună.

Bibliografie

1. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of 1 H-magnetic

resonance abnormalities after liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2001;35:598-604.

2. Khazanov ȘI, Janashia OE, Nekrasov NH. Cauzele de deces și a mortalității în boli ale sistemului digestiv în Federația Rusă și țări europene. *Ross. J. Gastroenterol. Gepatol.* 1996;3(6):14-19.
3. Павлов ЧС, Бакулин ИГ. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач*. 2007;3:24-28.

Valentina Butorov, dr., conferențiar
 Catedra Medicină internă nr. 3
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Sf. Arhanghel Mihail, 2
 Tel.: 292674

Recepționat 16.04.2010



Acțiunea preparatului Bio-R în eficacitatea imunoreabilitării pacienților cu hepatită cronică virală B

S. Ghinda, V. Rudic, V. Ouatu, A. Moraru, L. Gribineț, A. Luchian, N. Rotaru

Laboratorul Imunologie și Imunochimie, Institutul de Ftiziopulmonologie, Chișinău

Immune Rehabilitation Efficacy of Bio-R in Patients with Chronic Hepatitis B

The study included 2 groups of patients: the main group - 20 who received traditional treatment and Bio-R, and the control group - 20 patients who received only traditional treatment. Our findings correspond with findings of other authors about the possibility of administering plant preparations (quercetin) for immune rehabilitation after several diseases, including viral hepatitis B. The applied immune rehabilitation has led to a positive immune cell correlation and function, which increased patients' quality of life.

Key words: Bio-R, chronic hepatitis B, immune rehabilitation.

Иммунореабилитационная эффективность препарата Био-Р у больных с хроническим гепатитом В

В исследование были включены 2 группы больных: основная группа – 20 человек, которые получали традиционную терапию и Био-Р и контрольная группа – 20 пациентов, получавших только традиционное лечение. Наши результаты соответствуют данным других авторов о возможности применения фитопрепаратов (кверцетин) для иммунокорекции при ряде заболеваний, в том числе вирусного гепатита В. Предлагаемая схема иммунокорекции оказывает положительное влияние на корреляцию и функцию иммунных клеток, что повышает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: Био-Р, гепатит В, хронический, иммунотерапия, реабилитация.

Introducere

Hepatita virală B rămâne o problemă importantă mondială, atât în plan medical, cât și social-economic. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății aproximativ 2 miliarde persoane sunt infectate cu virusul hepatic B, 350 milioane sunt purtători cronici ai acestui virus. Anual aproximativ 500-700 mii persoane decedază în urma consecințelor hepatitei virale B, de hepatocarcinom sau ciroză hepatică. (J.H. Kao, D.S. Chen, 2002).

Anual în Republica Moldova sunt înregistrați aproximativ 7000 cazuri de hepatită cronică, ciroză hepatică și hepatocarcinom primar. Dacă în anul 1989, în instituțiile medicale au fost depistați 33610 bolnavi cu hepatită cronică, ciroză hepatică, atunci în anul 2007 cifra medie a bolnavilor cu hepatită cronică și ciroză hepatică a constituit 66107 cazuri (A. Vranceanu-Beneș, 2009).

Actualmente metodele de imunoreabilitare ating aspecte clinice ale tuturor patologiilor de bază. În scop de reabilitare se utilizează o gamă întreagă de remedii, inclusiv și preparate de origine vegetală (V.A. Cozlov, 1995).

A fost demonstrat (pe exemplul a 118 copii cu pneumonie trenantă), că la administrarea repetată (în cazul ineficienței unei cure de tratament) prin metoda de imunocorecție cu Quercitină, Nucleinat de sodiu, terapie cu laser, a crescut eficacitatea metodei, dar spectrul de acțiune a fost păstrat. Adăugător, s-a normalizat concentrația atât a limfocitelor T și B, cât și a imunoglobulinelor clasei IgM, care la internare erau dereglate (A.M. Zemscov ș.a., 1995).

N. L. Avanian, ș.a. (1998) după examenul imunologic anterior al bolnavilor cu forme cronice de hepatită virală B, a administrat terapie de imunocorecție cu preparate de timus, interferonogeni, inhibitorii prostaglandinelor, antioxidante, corespunzător cu progresele individuale în sistemul imun.

Imunoreabilitarea efectuată a determinat progrese pozitive în corelații și funcții ale celulelor immune, totodată crescând nivelul calității vieții pacienților.

Remediile, extrase din biomasele algelor *Spirulina platensis* au o acțiune reglatoare asupra sistemului imun și o rezistență naturală a organismului (V. Rudic ș. a., 2004; S. Ghinda ș. a., 2004; C. Girardin-Andreani, 2005).

Diferite acțiuni neuroreglatoare la una sau altă funcție a celulelor imunocompetente, se dublează cu mulți neurotransmițători și neuropeptide, ce asigură siguranța reglării nervoase a funcției de apărare imunologică. Reglatorii dublori pot asigura posibilitatea compensării insuficienței a unor sau altor hipersecreții fiziologice ale substanțelor active. Astfel, la moment este imposibil de studiat mecanismele de cooperare ale celulelor imunocompetente fără a lua în calcul procesele de interacțiune ale sistemelor imun, nervos și endocrin. (G.N. Crijanovschii ș.a., 2003).

Scopul lucrării actuale a fost studierea acțiunii preparatului BioR în eficacitatea imunoreabilitării bolnavilor cu hepatită virală B.

Materiale și metode

În studiu au fost incluse 2 grupe de pacienți: grupa experimentală – 20, care au administrat tratament tradițional plus BioR și grupa de control – 20 pacienți, care au urmat doar tratament tradițional.

A fost analizată dinamica sindromului asteno-vegetativ și indicii imunității celulare. Examenul a fost efectuat până la tratament, peste 15 zile de tratament și peste 1 lună după tratament.

Reacția de rozettransformare a fost efectuată pentru determinarea concentrației limfocitelor T, B și a subpopulațiilor lor (S. S. Ghinda, 1988).

La prelucrarea statistică a materialului au fost utilizate criteriile statistice Student ș.a. (V. L. Voznesenshii, 1969).

Rezultate și discuții

Unul dintre semnele sindromului asteno-vegetativ este astenia fizică, care a fost prezentă aproximativ în aceeași proporție în ambele grupe, la toate etapele de imunoreabilitare (tab. 1). Însă, dacă t între 1 și a 2 investigație a grupei experimentale era 3,91, iar între 1 și a 3 investigație a grupei experimentale era 7,00, atunci între bolnavii grupei de control, acești indici au fost corespunzător 2,22 și 5,24. Aceasta vorbește despre un nivel de coborâre veridică a frecvenței cazurilor de astenie fizică în dinamică la bolnavii, care au administrat preparatul BioR.

Surmenajul a fost înregistrat aproximativ cu aceeași frecvență în ambele grupe, la toate etapele de imunoreabilitare. Iar în grupa experimentală, deja la a doua examinare, a fost înregistrată o îmbunătățire veridică a acestui simptom, între 1 și a 2 investigație t = 3,70, iar între 1 și a 3 investigație t = 4,36. În grupa de control, cedarea veridică a semnelor de surmenaj a fost înregistrată doar după a 3 investigație t, între 1 și a 3 investigație t = 2,09.

Semnul reducerii capacității de muncă la bolnavii din grupa experimentală a fost treptat diminuat veridic de la o examinare la alta. Între 1 și a 2 examinare a grupei de control t era 4,86, iar între 1 și a 3 examinare a fost 3,57. La bolnavii din grupa de control deasemenea este înregistrat în dinamică

diminuarea capacității de muncă, dar aceste deosebiri nu au atins nivelul veridic.

Nervozitatea, ca semn al sindromului asteno-vegetativ, a fost întâlnit aproximativ cu aceeași frecvență în ambele grupe la toate etapele de imunoreabilitare. A fost înregistrată în dinamică o coborâre veridică a acestui simptom în ambele grupe. Între 1 și a 2 examinare a grupei experimentale t era 3,96, iar între 1 și a 3 examinare a grupei experimentale a fost 5,24. Între 1 și a 2 examinare a grupei de control, t prezenta 2,27, și între 1 și a 3 examinare a grupei de control, a fost 4,54. Aici iarăși observăm, că în grupa experimentală la bolnavii, care au administrat preparatul BioR a fost înregistrat un grad mai înalt veridic de cedare a simptomului de nervozitate în dinamică.

Astfel, acuzele sindromului asteno-vegetativ, care până la tratament au fost întâlnite în ambele grupe cu aceeași frecvență, în dinamică au diminuat veridic sau chiar au dispărut la bolnavii din grupa experimentală, care au administrat preparatul BioR.

Concentrația limfocitelor T (tab. 2) la internare, în ambele grupe, a fost mai coborâtă față de persoanele sănătoase. În procesul de reabilitare în ambele grupe a avut loc creșterea concentrației limfocitelor T. Însă, la bolnavii din grupa experimentală, deja la a 2 investigație concentrația limfocitelor T a crescut veridic și a depășit nivelul persoanelor sănătoase. După a 3 investigație acest indice a rămas crescut veridic, dar

Tabelul 1

Dinamica sindromului asteno-vegetativ până și după administrarea preparatului BioR

Indici și grupe		1 investigație	2 investigație	3 investigație
Astenie fizică	E	0,95 ± 0,051	0,45 ± 0,117°	0,20 ± 0,094◊
	C	0,90 ± 0,071	0,60 ± 0,115°	0,25 ± 0,102◊
Surmenaj	E	0,60 ± 0,115	0,10 ± 0,071°	0,05 ± 0,051◊
	C	0,30 ± 0,108	0,10 ± 0,071	0,05 ± 0,051◊
Micșorarea activității de muncă	E	0,65 ± 0,112	0,05 ± 0,051°	0,15 ± 0,084◊
	C	0,50 ± 0,118	0,40 ± 0,115	0,15 ± 0,084
Nervozitate	E	0,75 ± 0,102	0,20 ± 0,094°	0,10 ± 0,071◊
	C	0,75 ± 0,102	0,40 ± 0,115°	0,15 ± 0,084◊

Notă: diferență veridică; • – diferență între grupa experimentală și de control; ° – 1 și 2 investigație; ◊ – 1 și 3 investigație.

Tabelul 2

Dinamica concentrației limfocitelor B, T și a subpopulațiilor lor până și după imunoreabilitarea cu preparatul BioR

Indici și grupe		1 investigație	2 investigație	3 investigație
Limfocite T	S	60,2 ± 0,75		
	E	56,6 ± 0,80	62,1 ± 1,10°	61,5 ± 0,70◊
	C	57,3 ± 0,89	58,4 ± 0,67•	59,3 ± 0,57•
Limfocite T-h	S	43,7 ± 0,85		
	E	35,7 ± 0,96	39,6 ± 0,87°	40,4 ± 0,83◊
	C	35,5 ± 1,13	35,9 ± 0,82•	36,1 ± 0,67•
Limfocite T-s	S	16,6 ± 0,72		
	E	20,9 ± 0,70	22,6 ± 0,70	21,1 ± 0,99
	C	22,0 ± 1,02	22,5 ± 0,84	23,2 ± 0,58
T-h/T-s	S	3,0 ± 0,17		
	E	1,8 ± 0,09	1,8 ± 0,07	2,0 ± 0,14
	C	1,7 ± 0,17	1,6 ± 0,09	1,6 ± 0,06
Limfocite B	S	24,9 ± 0,70		
	E	29,4 ± 0,41	26,9 ± 0,43°	25,7 ± 0,43◊
	C	29,6 ± 0,36	29,1 ± 0,83•	28,6 ± 0,26•

Notă: diferență veridică • – diferență între grupa experimentală și de control; ° – 1 și 2 investigație; ◊ – 1 și 3 investigație.

avea tendință spre coborâre, comparativ cu indicii din a 2 investigație. La bolnavii din grupa de control, creșterea nivelului nu a fost veridică și nu a ajuns la nivelul celor sănătoși chiar și după a 3 investigație.

Concentrația limfocitelor T helperei la internare, a fost mai coborâtă față de persoanele sănătoase. La a 2 și a 3 investigație a fost determinată o creștere veridică a concentrației limfocitelor T helperei în grupa experimentală. În grupa de control, după reabilitare a fost înregistrată doar o tendință spre creșterea concentrației limfocitelor T helperei.

Concentrația limfocitelor T supresori la începutul tratamentului a fost mai coborâtă în ambele grupe, față de limitele normei. Pe parcursul întregului termen de reabilitare, acest indice nu s-a schimbat veridic în ambele grupe.

Indexul T helperei/T supresori de asemenea a fost mai coborât în ambele grupe la internare. Însă, la bolnavii din grupa experimentală în dinamică, el a avut tendința spre creștere și la ultima investigație a fost veridic mai înalt, comparativ cu grupa de control.

Concentrația limfocitelor B până la începutul investigației a fost crescută în ambele grupe. La pacienții din grupa experimentală, deja la a 2 investigație a fost înregistrată o coborâre veridică a concentrației limfocitelor B, și în continuare a fost observată o coborâre a limfocitelor B până la limita normei. În grupa de control s-a observat doar o tendință spre coborâre a concentrației limfocitelor B.

Analizând investigațiile efectuate, s-a ajuns la următoarele concluzii:

- administrarea preparatului BioR în metodele complexe de reabilitare a bolnavilor cu hepatită virală B a dus la normalizarea atât a sindromului asteno-vegetativ; cât și a indicilor de reactivitate imunologică în termen mai scurt și cu o mai mare eficacitate;
- preparatul BioR se administrează oportun întru creșterea eficacității imunoreabilitării bolnavilor cu hepatită virală B.

Concluzii

Concluziile noastre corespund cu concluziile altor autori despre posibilitatea administrării fitopreparatelor (quercitin), adaptogenilor (obligeană rădăcini) pentru imunoreabilitarea mai multor patologii, inclusiv și hepatita virală B (E. C. Anhimova ș.a., 1995; A. M. Zemscov ș.a., 1995). Imunoreabilitarea efectuată a condus la un progres pozitiv în corelația și

funcția celulelor imune, atât în studiile autorilor susnumiți, cât și în studiul nostru, care totodată crește calitatea vieții pacienților.

Astfel, o normalizare mai evidentă și stabilă a indicilor sindromului asteno-vegetativ și a imunității celulare în grupa experimentală, unde a fost administrat preparatul BioR, vorbește despre o imunoreabilitare mai efektivă, comparativ cu bolnavii din grupa de control.

Bibliografie

1. Ghinda S, Rudic V, Darii V, ș. a. Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară *in vitro*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (științe biologice, chimice și agricole)*. 2004;3(294):100-107.
2. Girardin-Andreani C. Spiruline: systeme sanguin, systeme immunitaire et cancer. *Phytotherapie*. 2005;4:158-161.
3. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2002;2(7):395-403.
4. Rudic V, Bulimaga V, Ghinda S, ș. a. Tehnologiile de obținere a noi biomedii imunomodulatoare de origine algală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (științe biologice, chimice și agricole)*. 2004;3(294):95-100.
5. Vrâncănu-Beneș A. Contribuții la evaluarea și optimizarea imunizării împotriva hepatitei virale B: Teză de doctor în medicină. Chișinău. 2009;116.
6. Аваян НЛ, Ануфриенко ВФ, Вагнер ВП, и др. Иммунореабилитация больных с заболеванием печени. *International journal on immunorehabilitation*. 1998;8:59.
7. Анхимова ЕС, Беберашвили РА, Ланцов АА, и др. Фитоадаптогены как средства реабилитации при заболеваниях ЛОР-органов. *International journal on immunorehabilitation*. 1995;1:57.
8. Вознесенский ВЛ. Первичная обработка экспериментальных данных. Ленинград: Наука. 1969;84.
9. Гинда СС. Значение количественного определения Т- и В-лимфоцитов в пери-ферической крови человека для диагностики и контроля за лечением больных с патологией органов дыхания. В: Клинические и инструментальные методы диагностики и лечения заболеваний легких различной этиологии. Кишинев: Штиинца. 1988;59-64.
10. Земсков АМ, Земсков ВМ, Платонова ВА, и др. Эффективность иммунокорректоров при многократном применении. *International journal on immunorehabilitation*. 1995;1:189.
11. Козлов ВА. Проблемы иммунореабилитации в клинике основных заболеваний человека. *International journal on immunorehabilitation*. 1995;1:45.
12. Крыжановский ГН, Магаева СВ, Макаров СВ, и др. Нейроиммунопатология. Руководство. Москва. 2003;438.

Sergiu Ghinda, dr. h., profesor cercetător
Șef Laboratorul Imunologie și Imunochimie
Institutul de Ftiziopulmonologie
Chișinău, str. C. Vârnav, 13
Tel.: 899078

Recepționat 16.04.2010



Aspecte actuale de diagnostic al yersiniozelor în Republica Moldova

V. Evtodienco, A. Buzatu

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Chișinău

Current Issues in Diagnosis of Yersiniosis in the Republic of Moldova

In this work we present the results of 8784 examined patients (4410 by microbiological and 4374 by serological method), 5348 samples (intestine and other internal organs) of more than 35 thousand small mammals, 247 samples of fish, 298 vegetable and fruit washes, 790 ambient samples washes, 328 animals from the Chisinau zoo and 253 of other substrates to identify yersiniosis. It was established that in Moldova yersiniosis is a local natural infection with all features of epizootic process in small mammals and requires active epizootic and epidemiological surveillance, it has a wide spread in the human population, attacks all age groups and manifests in different syndromes of infectious and somatic diseases, which lead to essential errors in the preliminary diagnosis of the disease.

Key words: yersiniosis, diagnosis, Moldova.

Актуальные вопросы диагностики йерсиниоза в Республике Молдова

Были обследованы на выявление йерсиниоза 8784 пациентов (4410 микробиологическим и 4374 серологическим методом), 5348 образцов (кишечник и другие внутренние органы) более 35 тысяч мелких млекопитающих, 247 проб воды, 298 промывок овощей и фруктов, 790 промывок образцов окружающей среды, 328 животных зоопарка Кишинева, 253 других субстратов. Было установлено, что в Молдове йерсиниоз является инфекцией с природным очагом, со всеми характеристиками эпизоотического процесса у мелких млекопитающих и требует активного эпизоотического эпидемиологического надзора. Йерсиниоз часто встречается у людей, поражает все возрастные группы и проявляется различными синдромами инфекционных и соматических заболеваний, что приводит к существенным отклонениям от истинного диагноза.

Ключевые слова: йерсиниоз, диагностика, Молдова.

Introducere

Yersinioza este una din cele mai răspândite și insuficient cunoscute infecții atât de populație, cât și de opinia medicală. Fiind o infecție zooantroponoză ea posedă unele particularități, care o prezintă ca pe o maladie unică. În primul rând, maladia are un caracter infecțios-alergic cu evoluție generalizată a infecției și se caracterizează printr-un polimorfism extrem de variat al manifestărilor clinice. În al doilea rând, yersinioza în republică poartă un caracter de infecție cu focalitate naturală, cu toate legitățile procesului epizootic la mamiferele mici, la care agentul cauzal este pe larg răspândit practic pe tot teritoriul republicii. Și în al treilea rând, agentul cauzal nu numai, că persistă îndelungat în mediul ambiant, dar și se multiplică activ în produsele alimentare, apă la temperaturi joase (la frigider), ceea ce activează procesul epidemic al yersiniozei.

Aprecierea incorectă a manifestărilor clinice și a rezultatelor investigațiilor clinico-diagnostice generează diagnosticuri neargumentate. Depistarea bolnavilor cu suspiecții la yersinioză și investigarea insuficientă a lor prin metodele de laborator a admis caracter cronic din cauza cunoștințelor insuficiente ale medicilor curativi.

Material și metode

În perioada studiului, la yersinioze au fost examinați 8784 pacienți (4410 prin metoda microbiologică și 4374 – prin metoda serologică), 5348 probe (intestinul și organele interne) de la peste 35 mii mamifere mici, 247 probe de apă, 298 lavaje de pe legume și fructe, 790 lavaje din mediul înconjurător, 328 probe de la animalele grădinii zoologice Chișinău, 253 de alte substraturi.

Investigațiile microbiologice au fost efectuate prin metoda clasică, utilizând mediile de cultură și preparate de diagnostic comerciale. Investigațiile serologice au fost efectuate în reacția de hemaglutinare pasivă (RHAP) și reacția de aglutinare Vidal cu 16 diagnostici corpusculari de diferite variante serologice de *Y. pseudotuberculosis* (2) și *Y. enterocolitica* (12), *Y. kristensenii* și *Y. intermedia* produși în laborator.

Rezultate și discuții

În comunicările precedente noi am argumentat focalitatea naturală a yersiniozei în Republica Moldova. Am stabilit că yersinioza are o răspândire esențială practic pe tot teritoriul republicii. Am constatat [1-3], că focalitatea naturală a maladii este determinată de circulația agentului cauzal în populația mamiferelor mici (exantropie) din spațiile naturale cu toate legitățile procesului epizootic (răspândirea esențială și migrarea agentului cauzal în teritoriu, sezonabilitatea specifică pentru maladiile cu focalitate naturală și periodicitatea procesului epizootic).

Am stabilit, că în perioada migrării sezoniere a mamiferelor sinantropie (șobolanul cenușiu și șoarecele de casă), acestea se infectează de la mamiferele exantropie și importă infecția în localități și întreprinderi pentru prelucrarea și păstrarea produselor alimentare, cu formarea focarelor de infecții antropurgice. Am prezentat și particularitățile clinico-epidemiologice ale infecției [4-7].

În Republica Moldova studiul procesului epidemic și epizootic a fost început în anul 1980. La începutul studiului se considera, că în republică situația epidemiologică la yersinioză este favorabilă. Însă deja primele investigații ale obiectivelor mediului ambiant și a bolnavilor au dat rezultate pozitive.

Primele cazuri de yersinioze au fost depistate în anul 1980 și înregistrate numai în anul 1988. Conform datelor oficiale, pe parcursul anilor 1988-2009 în total în republică au fost înregistrate 69 cazuri de pseudotuberculoză și 920 cazuri de yersinioză intestinală, incidența morbidității variind de la 0,05 până la 3,95 la 100 mii populație. Au fost înregistrate și erupții epidemice de pseudotuberculoză și yersinoză intestinală.

În anii 1998 - 2004 în republică s-a început diagnosticul activ al maladiei actuale și în acești ani s-au înregistrat 695 cazuri de yersinioză intestinală și 32 cazuri de pseudotuberculoză. Însă, mai târziu înregistrarea cazurilor de maladie s-a redus esențial – în anii 2005-2009 s-au înregistrat numai 199 cazuri de yersinioză intestinală și 3 cazuri de pseudotuberculoză. Reducerea morbidității prin yersinioze este determinată de recunoașterea insuficientă a problemei la toată scara de asistență medicală, nivelul jos de cunoștințe a particularităților clinico-epidemiologice ale maladiei și examinarea insuficientă a bolnavilor.

Rezultatele investigațiilor, efectuate în scop de stabilire a factorilor etiologici ai yersiniozelor sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor la yersinioză efectuate în anii 1980-2009

Denumirea materialului	Probe investigate	Probe pozitive	%±m
1. Investigații bacteriologice	11674	720	6,2 ± 0,2
1.1. mase fecale de la bolnavi	4410	122	2,8 ± 0,3
1.2. materiale de la mamiferele mici*	5348	514	9,6 ± 0,4
1.3. materiale din gradina zoologică	328	19	5,8 ± 1,3
1.4. lavaje de legume, fructe	298	27	9,1 ± 1,7
1.5. obiective din mediul ambiant	790	17	2,2 ± 0,5
1.6. apă	247	16	6,5 ± 1,6
1.7. alte materiale	253	5	2,0 ± 0,8
2. Investigații serologice	4374	3416	78,1 ± 0,7

* în probă a câte 1-10 exemplare.

Tabelul 2

Rezultatele investigațiilor pacienților cu suspexii la yersinioze în anii 1980-2009

Anul	Total investigații			Metoda bacteriologică			Metoda serologică		
	Investigați	Pozitivi	%	Investigați	Pozitivi	%	Investigați	Pozitivi	%
1980	227	9	4,0	227	9	4,0	-	-	-
1981	335	6	1,8	335	6	1,8	-	-	-
1982	114	6	5,3	114	6	5,3	-	-	-
1983	177	4	2,3	177	4	2,3	-	-	-
1984	282	16	5,7	282	16	5,7	-	-	-
1985	295	5	1,7	295	5	1,7	-	-	-
1986	184	2	1,1	184	2	1,1	-	-	-
1987	119	4	3,4	119	4	3,4	-	-	-
1988	255	8	3,1	230	5	2,2	25	3	12,0
1989	798	49	6,1	634	9	1,4	164	40	24,2
1990	338	26	7,7	281	9	3,2	57	17	29,8
1991	339	52	15,3	195	9	4,6	144	43	39,9
1992	3	1	33,3	2	0	0	1	1	100,0
1993	133	11	8,3	111	0	0	22	11	50,0
1994	64	5	6,3	58	3	5,3	6	2	33,3
1995	66	7	10,6	65	7	10,8	1	0	0
1996	35	3	8,6	35	3	8,6	0	0	0
1997	66	5	7,6	63	2	3,2	3	3	100,0
1998	70	24	34,4	41	1	2,4	29	23	91,3
1999	359	95	26,5	218	4	1,8	141	91	64,5
2000	332	149	44,9	82	3	3,7	250	146	58,4
2001	438	272	43,0	127	9	7,9	311	263	84,6
2002	744	606	81,0	85	2	2,4	659	604	91,7
2003	688	527	76,6	140	3	2,1	548	524	95,6
2004	556	422	75,9	106	0	0	450	422	93,8
2005	448	369	82,4	44	0	0	404	369	91,3
2006	288	193	67,0	28	1	3,6	260	192	73,8
2007	339	231	68,1	12	0	0	327	231	70,6
2008	307	205	66,8	13	0	0	294	205	69,7
2009	285	226	79,3	7	0	0	278	226	81,3
Total	8784	3538	40,3	4410	122	2,8	4374	3416	78,1

Tabelul 3

Vârsta pacienților cu rezultatele pozitive la yersinioză obținute în anii 1980-2009

	Total	În grupele de vârstă (ani)								
	pozitive	>1	1-4	4-8	8-14	14-20	21-30	31-40	41-50	>51
Perioada preced	1323	1	95	195	290	191	179	153	111	90
2003	517	2	26	56	88	66	69	73	82	55
2004	414	1	18	43	68	74	43	50	66	51
2005	275	1	23	25	39	42	15	44	42	44
2006	132	0	3	14	20	20	18	20	17	20
2007	173	0	11	11	15	27	28	19	22	40
2008	180	0	6	19	14	24	31	30	30	26
2009	196	2	21	16	21	30	23	32	26	25
Total	3210	7	203	379	555	474	406	421	396	351
Cazuri la un an de vârstă		7,0	50,7	94,7	92,5	79,0	40,6	42,1	39,6	35,1

Datele tabelului demonstrează, că în republică yersinioza are o răspândire esențială. Agentul cauzal a fost izolat din 9,6% probe de la mamiferele mici, 5,8% de la animalele grădinii zoologice Chișinău (a fost înregistrată o epizootie acută), din 9,1% probe de pe legume și fructe, 6,5% probe de apă din bazinele deschise, 2,2% lavaje din mediul înconjurător.

Rezultatele investigațiilor pacienților cu suspiecții la yersinioze sunt prezentate în tab. 2.

Datele tab. 2 demonstrează, că de la pacienții cu manifestări suspecte la yersinioze în mediu pe perioada studiată, agentul cauzal a fost izolat la 2,8% pacienți. Indicii mici de depistare a agenților microbieni în comparație cu indicii de depistării anticorpilor contra agenților *Yersinia* probabil depind nu de calitatea investigațiilor microbiologice, ci de doza mică a agentului pătruns în intestine (ca la febra tifoidă). Implementarea diagnosticilor existenți (*Y. enterocolitica* O₃ și O₉ și *Y. pseudotuberculosis*) în mare măsură a majorat stabilirea diagnosticului clinic.

Însă, utilizarea diagnosticelor eritrocitare nu reflectă realitatea din cauza existenței a mai multor variante serologice de specii *Yersinia* patogene. Implementarea diagnosticelor corpusculare de 16 variante serologice, produse în laborator (*Y. enterocolitica* O₁, O₃, O₅, O_{5,8}, O_{6,30}, O_{6,31}, O₈, O₁₀, O₁₂, O₁₄, O₁₆, O₁₈, O₂₂, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. kristensenii*, *Y. intermedia*) – agenți mai frecvent izolați în republică și, în cazuri necesare, suplimentar 22 tulpini de *Y. enterocolitica* de alte variante serologice, în mare măsură a majorat indicii obținerii rezultatelor pozitive. Utilizând metoda serologică, rezultate pozitive au fost obținute în mediu pe perioadă la 78,1% pacienți.

Vârsta pacienților cu rezultate pozitive la yersinioze, anchetați în anii 2003-2009 este prezentată în tab. 3.

Datele tab. 3 demonstrează, că rezultate pozitive la yersinioze (depistarea agentului microbial și reacții serologice în titru diagnostic), au fost obținute în toate grupele de vârstă (de la 7 luni până la 79 ani), însă mai frecvent maladia a fost stabilită în grupele de vârstă 4-20 ani. La vârsta de 4-8 ani s-au înregistrat 94,7 cazuri, la 8-14 ani – 92,5 cazuri și la 14-20 ani – 79,0 cazuri.

Testarea serologică a tulpinilor de yersinii efectuată în Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Pestei (Rostov pe Don), a stabilit că în republică circulă mai multe variante serologice de agenți *Yersinia*.

În total au fost tipizate 612 tulpini (20 de *Y. pseudotuberculosis* și 592 – de *Y. enterocolitica*). Agenții *Y. pseudotuberculosis* aparțin la 3 variante serologice, *Y. enterocolitica* depistate din mediul ambiant - la mai mult de 45 (mai frecvent O_{6,30}, O₁₄, O₁₆, O_{16,29}, O₅, O₃), iar tulpinile depistate de la bolnavi – la 17 variante serologice (mai frecvent O₃, O₅, O_{6,30}, O₁₄). Reacții serologice pozitive au fost obținute la 27 variante de antigeni corpusculari *Y. enterocolitica* (mai frecvent O₁, O₃, O₅, O_{5,8}, O_{16,29}, O₁₈, O₂₂, O₃₄) și cu 3 antigeni de *Y. pseudotuberculosis*.

O clasificare unică a manifestărilor clinice ale yersiniozelor nu există. Însă, predomină o clasificare conform căreia, în baza patogenezei și clinico-patogenezei, se deosebesc trei forme: locală (gastro-intestinală), forma generalizată cu toxicoză și manifestări clinice complexe extrem de variate asociate cu stări septice (sepsis, hepatită, meningită, pneumonie, pielonefrită, ș. a.) și forma nodulară secundară (artrita, eritema nodoasă, sindromul Reiter, miocardita, enterocolita, tireoidita, ș. a.).

Maladia poate evolua ușor, de o gravitate medie și gravă. Adesea ea poate evolua și fără manifestări clinice, inclusiv și ca purtători de infecție.

Datele noastre confirmă pe cele din literatura de specialitate [8,9], precum că yersinioza evoluează prin manifestări clinice extrem de variate, ce provoacă stabilirea incorectă a diagnosticului preliminar al maladii.

Diagnosticul preliminar la pacienții investigați sunt prezentate în tab. 4.

Datele acestui tabel demonstrează, că yersinioza s-a manifestat cu sindrom local, ceea ce presupune: dizenterie acută, gastroenterită acută, salmoneloză, toxiiinfecție alimentară, infecție enterovirală. Maladia a evoluat și cu afecțiuni ale căilor respiratorii: pneumonie, angină, IRVA.

Yersinioza s-a manifestat prin sindroame ale diferitor maladii infecțioase cum ar fi rujeola și rubeola, scarlatina, mononucleoza infecțioasă, hepatita virală A, B, C, D, febra tifoidă și paratifoasă, leptospiroză. Adesea ea s-a înregistrat sub semne de sepsis și septicemie, febră de etiologie nede-

Tabelul 4

Diagnosticul preliminar la bolnavii investigați la yersinioză în anii 1980-2009

Nr. d.r.	Diagnosticul preliminar	Bacteriologică		Serologică		Total	
		bolnavi investigați	% cu rezultate pozitive	bolnavi investigați	% cu rezultate pozitive	bolnavi investigați	% cu rezultate pozitive
1	Yersinioza intestinală	180	18	1267	1010	1397	73,6
2	Pseudotuberculoza	45	8	32	30	77	49,4
3	Febra tifoidă și paratifoidă	60	0	10	9	70	12,9
4	Sepsis, septicemie	12	5	40	24	52	55,8
5	Febră cu etiologie nedeterminată	0	0	83	61	83	73,5
6	Angina	136	4	26	7	162	6,8
7	Hepatita virală A	321	7	300	239	621	39,6
8	Hepatita virală B,C,D	1	1	34	28	35	82,9
9	Hepatita cronică	35	0	28	20	63	31,7
10	Scarlatina	109	1	84	52	193	27,5
11	Mononucleoza infecțioasă	21	2	23	18	44	45,5
12	Rujeola, rubeola	9	5	32	25	41	73,2
13	Infecția rotavirală acută	3	0	35	20	38	52,6
14	Dizenteria acută	269	8	20	14	289	7,6
15	Salmoneloza	1	0	8	7	9	7
16	Toxicoinfecția alimentară	167	2	39	19	206	10,2
17	BDA cu etiologie nedeterm	243	0	0	0	243	0
18	Gastroenterita acută	801	38	127	58	928	10,3
19	Poliartrita	25	1	48	38	73	53,4
20	Osteomieliita	0	0	20	19	20	95,0
21	Pielonefrita	0	0	16	14	16	87,5
22	Meningita	4	0	23	19	27	70,4
23	IRVA	76	2	51	46	127	37,8
24	Pneumonia	5	0	25	22	30	73,3
25	Leptospiroza	0	0	35	23	35	65,7
26	Apendicita acută	157	2	4	4	161	3,7
27	Infecție enterovirală	3	0	79	31	82	37,8
28	Investigație diagnostică	161	17	171	129	332	44,0
29	Contacti cu bolnavi de yersinioze	573	3	1	1	574	0,7

terminată, poliartrită, osteomieliită, pielonefrită, meningită, pneumonie, apendicită acută.

Actualitatea problemei yersiniozelor se majorează și din punct de vedere al finalizării formelor generalizate și cele nodulare secundare ale yersiniozelor.

Conform datelor H. Д. Ющук și И. В. Шестакова [10], forma generalizată și cea nodular secundară a yersiniozei intestinale și a pseudotuberculozei, duce la însănătoșirea completă corespunzător în 52,7% și 12,6% cazuri, la trecerea în forma cronică – 13,0% și 22,5%, formarea maladiei autoimune – 9,2% și 18,0%, acutizarea altor maladii – 6,0% și 17,1%, formarea maladiilor cu component infecțios inflamator – 10,9% și 17,1% cazuri, fenomene reziduale – la 8,2% și 12,6% cazuri. Datele autorilor atrag atenția la faptul, că forma nodular secundară duce la însănătoșire mai rar ca cea generalizată, mai des trece maladia în forma cronică.

Concluzii

1. Yersinioza în Republica Moldova poartă caracter de infecție cu focalitate naturală, cu toate particularitățile procesului epizootic la mamiferele mici și necesită o supraveghere epidemiologică epizootologică activă;

2. Yersinioza în republică are o răspândire esențială în populația umană, atacă toate grupele de vârstă;

3. Yersinioza la om se manifestă prin diferite sidroame, maladii infecțioase și somatice, ceea ce duce la erori esențiale în stabilirea diagnosticului preliminar al maladii cu lipsa investigațiilor necesare pentru confirmarea diagnosticului de yersinioză.

Bibliografie

1. Evtodienco V, Buzatu Ana. Particularitățile epizootologice ale iersiniozelor în Republica Moldova. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. 2. Probleme de sănătate publică (igienice, epidemiologice și management), 17-18 octombrie, Chișinău. 2001;161-166.

- Evtodienco V, Buzatu Ana. Yersinioza în Republica Moldova – infecție cu focalitate naturală. Materialele Congresului V al igieniştilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, 25-26 septembrie 2003. Vol. 2b. Epidemiologia, microbiologia, parazitologia. Chişinău. 2003;179-181.
- Yersinioza în Republica Moldova: 25 ani de examinare a problemei: teze ale Conferinței științifico-practice consacrate jubileului de 60 ani a Serviciului sanitaro-epidemiologic de stat și 10 ani de activitate a CNŞPMP: „Medicina preventivă – strategie oportună a sistemului de sănătate”. 2005;140-145.
- Evtodienco V, Buzatu Ana. Particularitățile clinico-epidemiologice a yersiniozelor în Republica Moldova. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. „Probleme de sănătate publică (igienice, epidemiologice și management)”, 17-18 octombrie, Chişinău. 2001;166-171.
- Evtodienco V, Buzatu Ana. Conferința a V-a a infecționiștilor din Republica Moldova. Particularitățile clinico-epidemiologice ale yersiniozelor în Republica Moldova: „Probleme actuale în patologia infecțioasă” (4-5 octombrie 2001). Chişinău. 2001;118-122.
- Evtodienco V, Buzatu Ana. Particularitățile clinico-epidemiologice a iersiniozelor în Republica Moldova. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. „Probleme de sănătate publică (igienice, epidemiologice și management)”, 17-18 octombrie, Chişinău. 2001;166-171.
- Evtodienco V, Buzatu Ana. Particularitățile clinico-epidemiologice ale yersiniozelor în Republica Moldova. Materialele Congresului V al igieniştilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, 25-26 septembrie 2003. Vol. 2b. Epidemiologia, microbiologia, parazitologia. Chişinău. 2003;181-183.
- Рахманов Аза, Неверов Владимир. Иерсиниоз и псевдотуберкулез. *Медицинская газета*. 2000;71. <http://rusmedserv.com/article/articleprint/966/-1/211/>
- Лучшев Владислав, Володина Вера, Соколова Любовь. Иерсиниозы. *Медицинская газета*. 2002;57. <http://rusmedserv.com/article/articleprint/504/-1/70/>
- Ющук НД, Шестакова ИВ. Особенности течения и отдаленные исходы генерализованной и вторично-очаговой формы иерсиниозной инфекции. *Лечащий врач*. 2008.

Vasile Evtodienco

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă
Chişinău, str. Gh. Asachi, 67a
Tel.: 729612

Recepționat 16.04.2010

Boala diareică acută: probleme și perspective

V. Evtodienco, R. Cojocar, O. Burduniuc, A. Buzatu, O. Coteț, S. Șevciuc

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Chişinău

Acute Diarrheal Disease: Problems and Prospects

In order to determine etiologic factors of acute intestinal infections in the years 2007-2009, 7076 patients (adults and children) were examined for pathogenic flora (1518 patients), intestinal microflora (conditioned pathogenic; 5092 patients) and intestinal dismicrobism (466 patients). The study showed that acute diarrhea is caused by both pathogenic and conditioned pathogenic agents. Conditioned pathogenic agents may cause acute diarrhea in both microbial associations and as a single causative agent. Acute diarrhea can be caused by hemolytical microbial agents that need to be evaluated as pathogens. Diagnosis of “intestinal dismicrobism” can be considered as an intestinal syndrome only in cases when microbial agents are not detected in diagnosing titres.

Key words: acute diarrhea, pathogenic and conditioned pathogenic flora.

Острая диарея: проблемы и перспективы

В целях определения этиологических факторов острых кишечных инфекций в 2007-2009 годах было обследовано 7076 пациентов (взрослых и детей), из них 1518 на патогенную флору, 5092 на кишечную микрофлору (условно патогенную) и 466 на кишечный дисмикробизм. Исследование показало, что острые диарейные заболевания обусловлены как патогенными, так и условно патогенными микроорганизмами. Условно патогенная флора вызывает острые диарейные заболевания, как при микробных ассоциациях, так и в случае выявления только одного возбудителя. Острая диарея может быть вызвана гемолитическими микробными агентами, которые должны быть оценены как патогенные организмы. Диагноз «кишечный дисмикробизм» может считаться кишечным синдромом только в тех случаях, когда патогенные микробы не обнаруживаются в диагностическом титре.

Ключевые слова: острая диарея, патогенная флора, дисмикробизм.

Introducere

În Republica Moldova permanent se efectuează măsuri profilactice și antiepidemice în maladiile diareice acute (BDA), precum și în diagnosticul de laborator al infecțiilor acestora. În pofida acestui fapt morbiditatea prin bolile diareice acute rămâne a fi înaltă și se plasează pe una din primele poziții în patologia infecțioasă și prezintă o problemă actuală pentru sănătatea publică.

Morbiditatea înaltă a maladiei intestinale acute este determinată de mai multe cauze. Una din ele, de importanță majoră, este efectuarea cât mai rapidă și calitativă a investigațiilor microbiologice diagnostice, determinarea rezistenței agenților depistați la antibiotice, eficacitatea tratamentului etiotrop în conformitate cu sensibilitatea agenților cauzali ai maladii.

Material și metode

În scopul stabilirii factorilor etiologici ai infecțiilor intestinale acute, în anii 2007-2009 au fost examinați 7076 pacienți, inclusiv la 1518 flora patogenă, 5092 (toți internați în Spitalul clinic de boli infecțioase la copii, mun. Chișinău) - la microflora intestinală (condiționat patogenă) – și 466 - la dismicrobismul intestinal (maturi și copii).

A fost utilizată metoda tradițională de investigații [1-5], perfecționată în laborator în scopul accelerării ei, medii de cultură și preparate de diagnostic comerciale.

Rezultate și discuții

În urma investigațiilor efectuate la flora patogenă la 122 pacienți (8,0%) a fost depistată *Sh. sonnei*, la 147 (9,7%) - *Salmonella spp.*, inclusiv *S. enteritidis* – la 106 (7,0%), *S. typhimurium* – la 16 (1,1%) și alte specii – la 25 (1,6%).

Rezultatele investigațiilor, efectuate la flora microbiană (condiționat patogenă) sunt prezentate în tab. 1, 3, 4.

Datele tab. 1 demonstrează, că în perioada studiului agenții cauzali ai infecțiilor intestinale acute au fost stabiliți la 67,9% pacienți. Ca și în anii precedenți, la bolnavii cu boala diareică acută au fost depistați atât un agent, cât și asociații microbiene (2-5 agenți bacterieni). La 14,5% pacienți au fost depistați fungii *Candida*.

Acești tablou se urmărește în urma investigațiilor microbiologice ale pacienților la dismicrobism intestinal (Tab. 2).

Ca și la pacienții cu boala intestinală acută, la pacienții

investigați la dismicrobismul intestinal indicii depistării agenților cauzali au fost destul de esențiali și au atins în mediu 68,2%. Diferența statistică a indicilor comparați este neveridică ($t=0,2$).

Și la această categorie de bolnavi au fost depistați atât un agent, cât și asociații microbiene (2-4 agenți). De la 12,3% bolnavi au fost depistați fungii *Candida*.

Agenții cauzali, depistați la bolnavii cu maladia diareică acută sunt prezentați în tab. 3.

Datele tabeli demonstrează, că la bolnavii cu boala diareică acută pe larg se depistează un număr mare de agenți microbieni. La această categorie de bolnavi, indicii depistării agenților patogeni au fost esențial mai mici: în anii 2007-2009 *Sh. sonnei* a fost izolată de la 1,9%, iar *Salmonella spp.* – de la 2,8% pacienți. Diferența indicilor izolării agenților patogeni de la bolnavii investigați la flora patogenă și de la bolnavii investigați la microflora condiționat patogenă a fost esențială: pentru *Shigella* - $t=7,6$ și pentru *Salmonella spp.* - $t=11,5$.

Diferența dintre indicii depistării agenților patogeni de la pacienții investigați la flora patogenă și la flora condiționat patogenă poate fi argumentată prin diferența manifestărilor clinice și stării pacienților investigați special la flora patogenă.

Agenții microbieni depistați la pacienții cu BDA sunt prezentați în tab. 3.

Mai frecvent s-au depistat reprezentanții *Staphylococcus*

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor microbiologice ale bolnavilor cu BDA în anii 2007 - 2009, în comparație cu anii 1995 - 2006

Anii	Rezultatele investigațiilor			Asociația microbiană (numărul agenților)					Candida
	Total	Pozitive	%	1	2	3	4	5	
Precedent	5383	3873	71,9	2469	1129	270	50	1	727
2007	1859	1230	66,2	949	244	35	2	0	175
2008	2115	1279	60,5	904	310	60	4	1	276
2009	1118	732	65,5	489	192	43	7	1	259
Total	5092	3241	63,6	2342	746	138	13	2	740
%				46,0	14,7	2,7	0,3	0,04	13,9
Total	10475	7114	67,9	4811	1875	408	63	3	1437
%				45,9	17,9	3,9	0,6	0,03	13,7

Tabelul 2

Rezultatele investigațiilor microbiologice la dismicrobism în anii 2000 – 2009, în comparație cu anii precedenți

Anii	Rezultatele investigațiilor			Asociația microbiană (numărul agenților)					Candida
	Total	Pozitive	%	1	2	3	4	5	
Precedent	880	644	73,2	342	176	49	10	0	100
%				38,9	20,0	5,6	1,1	0	11,4
2007	143	93	65,0	65	23	5	0	0	15
2008	165	93	56,4	61	28	4	0	0	15
2009 Is	158	95	60,1	60	25	10	0	0	36
Total	466	281	60,3	186	76	19	0	0	66
%				39,9	16,3	4,1	0	0	14,2
Total	1346	925	68,2	528	252	68	10	0	166
%				39,2	18,7	5,1	0,7	0	12,3

Depistarea agenților cauzali, depistați la bolnavii cu BDA în anii 2007-2009

Genul agentului cauzal	2007		2008		2009		Total	
	Total	Singur	Total	Singur	Total	Singur	Total	Singur
Bolnavi investigați	1859		2115		1118		5092	
Shigella	57	35	30	25	9	5	96	65
Salmonella	52	32	63	32	27	14	142	78
Cedecea	9	5	7	3	0	0	16	8
Citrobacter	49	22	41	16	18	4	108	42
Edwardsiella	7	4	13	8	6	3	26	15
Enterobacter	107	66	185	93	54	22	346	181
Hafnia	4	3	19	5	9	3	32	11
Klebsiella	109	62	105	44	35	11	249	117
Kluyvera	200	142	99	51	48	23	347	216
Morganella	20	12	35	18	11	5	66	35
Proteus	54	35	47	26	10	4	111	65
Providencia	3	2	3	0	1	1	7	3
Serratia	128	73	109	51	35	9	272	133
Aeromonas	10	5	5	2	1	0	16	7
Pseudomonas	31	17	28	13	4	1	63	31
Pasteurella	-	-	2	0	1	0	3	0
Staphylococcus	254	134	380	158	298	145	932	437
St.aureus	154	67	295	149	150	70	599	286
St.epidermidis	4	0	68	37	102	53	174	90
St.saprophytic	6	4	10	5	32	11	48	20
Staphylococ.hem	107	70	73	45	94	54	274	169
Escherichia,inclusiv	367	254	372	244	195	124	934	622
E.coli normală	169	126	215	122	132	89	516	337
E.coli patog și hem	204	89	169	80	91	54	464	223
Esch.fergusonii	17	13	46	32	26	14	89	59
Esch.hermanii	12	2	71	46	28	18	111	66
Esch.vulneris	4	1	11	10	3	1	18	12
Candida	190	83	291	125	259	114	740	322
Total tulpini	1545	1358	1715	1440	1679	852	3911	3650
%		87,9		84,0		50,7		71,7

spp., *Escherichia* spp, *Enterobacter* spp., *Kluyvera* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. Agenții patogeni și agenții condiționat patogeni au fost depistați, atât în asociații microbiene, cât și ca un singur agent cauzal de la 71,7% bolnavi).

Atrage atenția faptul, că în maladia diareică acută un rol esențial în joacă *E. coli* normală și fungii *Candida*.

E. coli normală, fiind un agent condiționat patogen, la 516 bolnavi (10,1%) a fost depistat într-o cantitate, care prevalează titrul diagnostic, apreciat ca normal (300-400 mln/gr), inclusiv ca un singur agent (6,6%). Fungii *Candida* ca un singur agent cauzal au fost depistați la 6,3% bolnavi, ceea ce denotă, că candidoza intestinală prezintă o problemă actuală pentru republică.

Pe parcursul mai multor ani în laborator de la bolnavii cu boala diareică se depistează agenți microbieni cu proprietăți hemolitice (tab. 4).

Datele tabelului demonstrează, că din numărul total de bolnavi investigați la 17,9% au fost depistați agenții cu proprietăți hemolitice, inclusiv la 9,8% - *E. coli*, 5,4% - *Staphylococcus hemolyticus* și la 2,6% - alți agenți microbieni hemolitici. Proprietăți hemolitice au fost observate la *S. enteritidis* și la majoritatea genurilor de agenți condiționat patogeni. Agenții cu proprietăți hemolitice necesită a fi apreciați ca agenți patogeni.

Evaluarea și confirmarea diagnosticului clinic preliminar prin depistarea factorilor cauzali ai BDA sunt prezentate în tab. 5.

Datele acestui tabel denotă, că diagnosticul clinic preliminar nu coincide totalmente cu rezultatele depistării agenților cauzali. De la 405 bolnavi investigați cu diagnosticul preliminar de dizenterie, *Shigella* a fost depistat numai la 27 investigați (6,7%); din 33 bolnavi cu diagnosticul preliminar

Tabelul 4

Agenții cu proprietăți hemolitice, depistați la bolnavi cu boala diareică acută

Genul	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Citrobacter	1	3	1	1	1	2	2	3	1	0	15
Enterobacter	4	3	1	1	9	4	13	5	2	0	42
Klebsiella	6	-	1	2	1	2	8	1	-	2	23
Kluivera	-	-	2	4	2	5	17	9	5	0	45
Proteus	-	-	6	1	-	1	-	-	-	0	8
Salmonella	1	-	-	-	-	1	-	-	-	0	2
Shigella	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
Serratia	1	1	-	-	-	2	4	2	1	1	12
Aeromonas	1	10	19	-	-	3	1	-	1	0	35
Pseudomonas	1	-	2	1	-	4	5	2	1	0	16
Staphylococcus	9	2	17	8	62	103	68	90	73	94	526
E.coli	43	62	25	26	20	216	208	125	149	91	965
Enterococcus	-	1	-	-	-	3	2	2	3	2	13
Morganella	-	-	-	-	-	-	2	-	1	0	3
Bacillus	-	-	-	-	-	27	7	15	-	0	49
Total tulpini	67	82	74	44	95	373	337	254	238	190	1754
Bolnavi investigați	218	311	333	194	143	1559	1962	1859	2115	1118	9812
%	30,7	26,4	22,2	22,7	66,4	23,9	17,2	13,7	11,3	17,0	17,9

Tabelul 5

Evaluarea și confirmarea diagnosticului clinic preliminar prin depistarea factorilor cauzali ai BDA, în perioada 2007-2009 (sem I)

Genul microbian	Tulpini depistate	Gastroenterocolita	Dizenteria	Toxicoinfecția	Salmonelloză	Dismicrobism	Enterocolita acută	Altele
Shigella	96	48	27	2	-	1	16	-
Salmonella	109	66	17	2	3	6	13	-
E.coli pat. și hemolizantă	365	222	24	55	3	3	48	7
Citrobacter	105	50	8	19	2	1	11	1
Enterobacter	324	200	38	43	4	3	34	1
Klebsiella	232	119	35	28	1	2	37	-
Hafnia	30	15	4	4	1	1	5	-
Kluivera	316	172	19	61	2	5	47	7
Morganella	64	32	5	15	-	-	9	2
Proteus	111	64	12	20	2	3	7	2
Serratia	258	143	32	39	5	4	30	4
Staphylococcus	864	512	100	121	3	6	114	7
Aeromonas	16	10	1	3	-	1	1	-
Pseudomonas	59	37	4	7	-	1	8	2
E.coli inactivă	126	78	12	14	1	1	18	2
E.coli normală	346	218	24	56	3	1	37	5
Total tulpini	3458	2009	368	493	31	38	449	47
Total investigați	5092	3178	405	722	33	43	621	68
Rezultat pozitiv	3241	1927	303	485	24	29	416	42
inclusiv mixte	944	500	118	116	6	10	161	29

de salmoneloză, *Salmonella* a fost depistată numai la 3 investigații (9,1%). La ceilalți bolnavi cu diagnosticul preliminar de dizenterie și salmoneloză au fost depistați agenții condiționat patogeni, inclusiv *E. coli*, *Staphylococcus hemolyticus* și alți agenți microbieni.

Pe lângă aceasta, la bolnavii cu gastroenterocolită și enterocolită acută, adesea s-au depistat atât agenți condiționat patogeni, cât și patogeni. Datele denotă, că în majoritatea absolută maladia diareică a avut caracter de toxiinfecție alimentară.

Bolile diareice acute prezintă o problemă actuală nu numai pentru Republica Moldova. Conform datelor publicate [6,7] în SUA anual se înregistrează circa 39 mln cazuri de boli diareice cu etiologie determinată (181 mii spitalizate și 2700 decese) și 211 mln de gastroenterite cu etiologie nedeterminată (spitalizați 774 mii și 6400 decese). Din ele 76 mln cazuri de origine alimentară (323 mii spitalizate și 5200 decese).

Se recunoaște [8], că sindromul gastrointestinal (crampe abdominale, diaree, primare sau predominante), timp de 12-74 ore provoacă și alți agenți bacterieni, inclusiv ai familiei Enterobacteriaceae.

Conform clasificării existente [9], maladia diareică acută, provocată de agenții condiționat patogeni se include în grupa A04 (alte infecții intestinale bacteriene) și A05 (alte intoxicații alimentare bacteriene). Însă, în literatura de specialitate (11), în majoritatea absolută în rolul agenților cauzali al infecțiilor intestinale și toxiinfecțiilor alimentare, se recunosc reprezentanții *Vibrio*, *Salmonella typhi* și *paratyphi A, B, C*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E.coli* enteropatogenă și enterotoxigenă, *E.coli O157*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Clostridium spp.* [8,10]. Agenții condiționat patogeni se apreciază ca agenți oportuni, care, însă, provoacă afecțiuni complexe severe, cauzate de *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, etc. [11].

În publicația precedentă [10] a fost stabilit, că la bolnavii cu boală diareică acută, cauzată de agenții condiționat patogeni și asociații microbiene (n=1006) în 22,2% cazuri a evoluat în forma gravă și foarte gravă, însoțită de temperatură înaltă (la 30,1%). La 64,1% la acești bolnavi vizual au fost observate mucus și la 27,8% - elemente sanguine, iar în coprograme - mucus la 80,5%, leucocite - la 79,0% și eritrocite - la 69,7%. La 75,9% bolnavi au fost semnalate complicații, inclusiv pulmonare (9,8%), meningo-encefale (11,4%), hepato-lienale (7,0%), neurologice (1,3%), cardiovasculare (1,3%), a aparatului urinar (3,5%). La 16,6% bolnavi s-a observat toxicoză și la 2,2% - stare generalizată a maladiei.

Datele prezentate denotă, că atât agenții patogeni, cât și agenții condiționat patogeni, adesea în asociații microbiene, provoacă maladia diareică, în majoritate cu sindromul gastroenterocolitei și enterocolitei și necesită a fi depistați la timp și tratați, în conformitate cu sensibilitatea la antibiotice a agenților microbieni depistați.

Concluzii

1. Maladia diareică acută este cauzată atât de agenții patogeni, cât și de agenții condiționat patogeni.

2. Agenții condiționat patogeni provoacă maladia diareică acută, atât în asociații microbiene, cât și ca un singur agent cauzal.

3. Maladia diareică acută poate fi provocată de agenți microbieni cu proprietăți hemolitice, care necesită a fi apreciați ca agenți patogeni.

4. Diagnosticul de dismicrobism intestinal poate fi apreciat ca sindrom intestinal numai în cazuri, când la bolnavii investigați nu se depistează agenți microbieni în titruri diagnostice. În cazul când la acești bolnavi se depistează factorii cauzali, ei necesită să fie apreciați și tratați ca bolnavi cu forma acută sau cronică a maladiei.

5. O problemă actuală pentru republică reprezintă candidoza intestinală, care necesită a fi clinic stabilită și efectuate măsuri de profilaxie.

6. Diagnosticul preliminar de dizenterie și salmoneloză nu reflectă totalmente maladia cauzată de agenții respectivi și necesită a fi stabilit numai la pacienții cu diagnosticul stabilit, în perioada de erupții epidemice cu factori etiologici stabiliți.

Bibliografie

1. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями, Nr. 04-723/3 с 17.12.1984.
2. Лабораторная диагностика сальмонеллезов человека и животных, обнаружение сальмонелл в кормах, продуктах питания и объектах внешней среды. М. 1990.
3. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические указания. М. 1977.
4. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждениях. Приказ МЗ СССР N 535, 22.04.1985.
5. Diagnosticul microbiologic al infecțiilor intestinale. Indicații instructiv metodice. CNȘPMP. (Proiect).
6. Paul S. Mead and colab Food-Related Illness and Death in the United States. <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no5/mead.htm>.
7. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, Grifin PM, Tauxe RV. Food-related illness and death in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 1999 Sep-Oct;5(5):607-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10511517>.
8. Footborne Pathogenic Microorganisms and Toxin Handbook. The "Bad Bug Book". <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodborneIllness/FoodborneIllnessFoodbornePathogensNaturalToxins/BadBugBook/ucm071342>.
9. World Health Organization. ICD, Version 2007. Certain infectious and parasitic disease (A00-B99). <http://apps.who.int/classification/icd...>
10. Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания. *Consilium Medicum*. 2001;3(1). <http://www.consiliummedicum.com/magazines/cm/medicum/article/13648>.
11. Umeh Obiamiwe, Berkowitz Leonard B. *Klebsiella Infections*. <http://emedicine.medscape.com/article/219907>. Updated: May 15, 2009.

Vasile Evtodienco

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă
Chișinău, str. Gh. Asachi, 67a
Tel.: 729612

Recepționat 16.04.2010

STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE

Изучение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хронической почечной недостаточности

Ф. Э. Кулиева, Г. И. Азизова, А. М. Эфендиев

Кафедра биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

F. E. Quliyeva, G.I. Azizova, A. M. Efendiyev

Study of Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Chronic Renal Insufficiency

This article looks at lipid peroxidation and the state of antioxidant system of patients with chronic renal insufficiency. Increases in the levels of conjugated dienes, malonic dialdehyde and lipid peroxidation were revealed. Changes in superoxide dismutasa activity, observed in blood of patients, depended the on the stage of the disease. Content of lipid peroxidation products was also different in the first and second stages of disease. Estimation of superoxide dismutase activity and content of diene ketons were the most suitable methods of monitoring treatment of chronic renal disease.

Key words: lipid peroxidation, antioxidants, chronic renal insufficiency.

Реферат

Изучено состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Возрастаение уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и перекисного окисления липидов было легко выявляемым. Изменение активности супероксиддисмутазы в крови у больных зависело от стадии заболевания. Содержание продуктов перекисного окисления определялось также в первой и второй стадии заболевания. Оценка активности супероксиддисмутазы и содержание диеновых кетонов является наиболее удобной формой наблюдения при лечении хронических почечных заболеваний.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, хроническая почечная недостаточность.

Введение

В последние годы большое внимание уделяют изучению дисбаланса в системе: перекисное окисление липидов (ПОЛ) – антиоксидантная защита (АОЗ), как фактору хронизации патологического процесса. Актуальность изучения нарушений системы ПОЛ – АОЗ при хронической почечной недостаточности (ХПН) определяется их связью с воспалением и деструкцией мембран, отрицательным воздействием продуктов перекисаации на почечные структуры (накопление в клубочках, инактивация ключевых ферментов гликолиза и др.), участием в иммунном конфликте, а также возможность развития «второй болезни» (атеросклероз, холестатический цирроз печени и др.). Взаимосвязь почечной дисфункции, липидных нарушений и процессов перекисаации на ранних этапах развития ХПН остается неясной [2, 5].

Целью данного исследования является изучение взаимосвязи между интенсивностью ПОЛ и состоянием АОЗ при хронической почечной недостаточности.

Материал и методы

Были проведены биохимические и иммунологические анализы у 97 больных ХПН. У 53 больных была начальная, у 44 больных терминальная стадия заболевания. Контрольную группу составили 20, практически здоровых, человек. Больные ХПН находились на лечении в

отделении нефрологии Центральной Больницы Нефтяников Нефтяной компании Азербайджана. Биохимические и иммунологические исследования проводились на кафедре биохимии Азербайджанского Медицинского Университета. Уровень креатинина и мочевины определяли с помощью набора реактивов «Lachema» (Чехия).

Процессы ПОЛ количественно исследовали спектрофотометрическим методом, определяли содержание в сыворотке крови диеновых конъюгатов – первичных продуктов ПОЛ и малонового диальдегида (МДА) – одного из вторичных продуктов.

Диеновые конъюгаты (ДК), образующиеся в результате миграции двойной связи в полиненасыщенных жирных кислотах, определяли по В. Б. Гаврилову. После экстракции в смеси гептан-изопропанол (2:1) и последующего нашлаивания НСІ (рН 2,0), диеновые конъюгаты выявляли в гептановой фазе при 233 нм. Коэффициент молярной экстинкции ДК составлял $2,2 \pm 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Количество диеновых конъюгатов выражали в Д₂₃₂/мл сыворотки [3].

Принцип метода определения малонового диальдегида основан на образовании окрашенного триметинового комплекса с тиобарбитуровой кислотой при высокой температуре. Определение оптической плотности окрашенного комплекса, после его экстракции n-бутанолом, проводили при длине 532 нм в сравнении с контрольной

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов у больных хронической почечной недостаточностью до и после проведения курса лечения ($X \pm m$)

Исследуемые показатели	Контроль-ная группа	Консервативная группа Начальная стадия ХПН		Терминальная группа Терминальная стадия ХПН	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА, мкмоль/мл	2,85 ± 0,10	6,72 ± 0,13*	4,74 ± 0,19*##	7,91 ± 0,26*	6,38 ± 0,19#
ДК, E233/ мл	0,40 ± 0,010	0,70 ± 0,020*	0,53 ± 0,024#	0,75 ± 0,080*	0,66 ± 0,170

Примечание: достоверность статистического различия в сравнении с контрольной группой - * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$; достоверность статистического различия в сравнении с показателем до лечения для данной группы - # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

пробой. Молярная экстинкция МДА $1,56 \pm 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Концентрация малонового диальдегида выражалась в нмоль/мл сыворотки [6].

О состоянии АОЗ судили по уровню в сыворотке крови больных супероксиддисмутазы (СОД), (ГП) и церулоплазмину (ЦП)[1].

Статистическую обработку данных проводили непараметрическим методом с помощью критерия Уилкоксона (Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение

У больных ХПН установлено закономерное возрастание содержания МДА и ДК в сыворотке крови с максимальными значениями у больных с терминальной стадией заболевания до лечения (табл. 1).

Данные изменения имели место на фоне нарушения основных биохимических показателей функции почек – увеличение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Так, уровень МДА у больных с начальной стадией ХПН до лечения увеличивается в 2,4 раза, после лечения показатель снижается: в первой группе (ХПН в начальной стадии) снижается приблизительно на 30% по сравнению с исходным уровнем при поступлении в стационар. У больных с терминальной стадией ХПН применяемые методы лечения (в основном диализ) достоверно снижают концентрацию МДА в сыворотке крови, однако, нормальные показатели не устанавливаются. Почти такая же динамика изменения наблюдается для диеновых конъюгатов (ДК), когда у всех больных ХПН при поступлении в стационар регистрируется увеличение ДК в 1,8-1,9 раза по сравнению с нормой. У больных с начальной стадией болезни, которых лечили консервативно, наблюдается достоверное снижение ДК на 24%; в группе же с терминальной формой ХПН, в результате лечения, показатели ДК улучшаются (рис. 1).

Эти данные показывают, что у всех больных с ХПН резко возрастает концентрация первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления – ГПЛ и МДА не только в пораженной ткани почек, о чем свидетельствуют данные литературы [5], но и в крови, что может быть следствием дисбаланса антиоксидантной системы организма, различных ее звеньев.

Действительно, при исследовании состояния системы АОЗ в сыворотке крови больных с начальной стадией ХПН была выявлена статистически достоверная

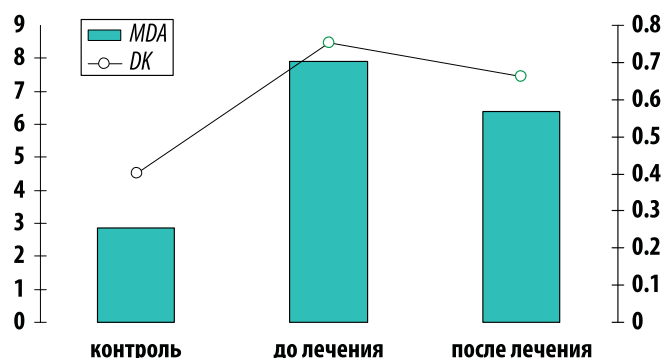


Рис. 1. Перекисное окисление липидов в группе больных с терминальной стадией ХПН.

Примечание: левая шкала – МДА, мкмоль/мл; правая шкала – ДК, E_{233/мл}

активация СОД (табл. 2). Увеличение активности СОД, по-видимому, объясняется компенсаторной реакцией организма на усиление ПОЛ и/или утечки ее из тканей вследствие повышения проницаемости и разрушения клеточных мембран.

Представленные в табл. 2 и на рис. 2 данные свидетельствуют о том, что у больных с ХПН в терминальной стадии при поступлении в стационар активность СОД была существенно снижена, лечение же способствовало улучшению этого параметра, но не приводило к его нормализации.

Снижение интенсивности ПОЛ в результате лечения может объясняться влиянием антиоксидантных систем организма, в том числе действием СОД – фермента, разрушающего супероксид-анион радикалы – инициаторы свободнорадикальных реакций в организме.

В контроле процессов ПОЛ в организме важнейшее место занимает глутатионовая система, в частности ее компоненты – ГПО и восстановленный GSH обеспечивают детоксикацию H_2O_2 – чрезвычайно ядовитого продукта, который образуется в результате интенсификации свободно-радикальных реакций в организме. Поэтому мы сочли целесообразным определить в сыворотке крови у больных ХПН активность ГПО и содержание GSH.

Как видно из табл. 2, в обеих группах обследованных пациентов при поступлении в стационар было выявлено статистически достоверное снижение активности ГПО и содержания

Таблица 2

Показатели системы антиоксидантной защиты у больных хронической почечной недостаточностью до и после проведения курса лечения ($X \pm m$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа	Начальная стадия ХПН		Терминальная стадия ХПН	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СОД, МЕ/мг	0,94 ± 0,03	1,37 ± 0,03*	1,34 ± 0,02	0,63 ± 0,03*	0,78 ± 0,21**
ГПО, мкмол/мин.	279,4 ± 5,66	190,9 ± 3,33*	207,7 ± 4,01*	211,22 ± 5,47*	203,5 ± 5,46*
ГSH, мкмол/мл	0,55 ± 0,02	0,40 ± 0,01	0,48 ± 0,02	0,41 ± 0,021*	0,47 ± 0,02***
Церулоплазмин, мг/дл	27,85 ± 0,45	15,49 ± 0,55**	16,16 ± 0,57*	15,18 ± 0,48**	16,85 ± 0,83*#

Примечание: достоверность статистического различия в сравнении с контрольной группой - * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,005; достоверность статистического различия в сравнении с показателем до лечения для данной группы - # p < 0,05; ** p < 0,01.

восстановленного ГSH. Проведенное традиционное лечение сопровождалось тенденцией повышения активности фермента и восстановления уровня ГSH. Однако, нормализация этих параметров после окончания курса лечения не отмечена.

В работе впервые, у больных ХПН, определение активности ГПО сыворотки крови производилось с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты). Преимущество данного метода состоит в том, что он дает возможность определить истинную селензависимую активность ГПО, поскольку в состав ферментов данной группы входит селеноцистеин, что делает их чувствительными к содержанию селена в тканях и, в связи с чем, селеновые ГПО могут быть использованы для оценки функционального «селенового статуса» организма. Не исключено, что отмеченное нами снижение активности ГПО у больных с ХПН может быть следствием дефицита данного микроэлемента, которое как известно вызывает снижение уровня определяемой глутатионпероксидазной активности во многих органах и тканях.

Ферментативное звено АОЗ изучали также по уровню медьсодержащего фермента церулоплазмينا (ЦП). Нами отмечено выраженное снижение уровня ЦП у всех обследованных больных, лечение же не приводило к его нормализации. Учитывая важную защитную роль ЦП как ингибитора перекисных процессов, можно полагать, что достоверное снижение его уровня свидетельствует об истощении сывороточного звена АОЗ и неблагоприятном течении патологического процесса. Таким образом, уровень ЦП может выступать в роли прогностического показателя у больных с ХПН.

Выводы

1. При хронической почечной недостаточности наблюдается закономерное повышение содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови и снижение уровня основных компонентов антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы, восстановленной формы глутатиона и церулоплазмينا, которые коррелировали в зависимости от степени тяжести заболевания и глубины патологического процесса.

2. На консервативной и терминальной стадиях заболевания на фоне высокого уровня продуктов перекисного окисления липидов наблюдается дефицит антиоксидантной защиты организма.

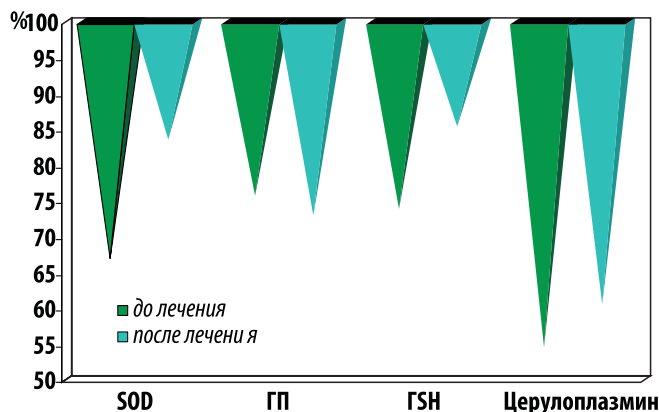


Рис. 2. Изменения антиоксидантного статуса у больных с терминальной стадией ХПН по сравнению с контролем (в %).

Литература

1. Азизова ГИ, Кулиева ФЭ, Эфендиев АМ. Биохимические и иммунологические исследования крови больных хронической почечной недостаточностью. *Биомедицина*. 2007;2:19-22.
2. Владимиров ЮА, Арчаков АИ. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука. 1972:72.
3. Гаврилов ВБ, Гаврилова АР, Хмара ИФ. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов. *Лаб. дело*. 1988;2:60-64.
4. Камышников ВС. Справочник по клинико-биологической лабораторной диагностике. Минск. 2000;1:213.
5. Куликова АИ, Тугушева ФА, Зубина ИМ. Показатели перекисного окисления липидов и факторы системы антиоксидантной защиты крови больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология*. 2001;3:134.
6. Коробейников ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. Дело*. 1986;12:725-728.
7. Разыграев АВ, Арутюнян АВ. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови человека с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты). *Клин. Лаб. Диагн*. 2006;6:13-16.

Corresponding author

Azizova, Gulnara Ibragim kizi, M.D., Ph.D., Associate Professor
Department of Biochemistry
Azerbaijan Medical University
98, Mardanov kardashlari Street
Baku, 370010
Tel.: 4953953
E-mail: gulib18@mail.ru

Manuscript received March 29, 2010; revised manuscript May 03, 2010

Сочетание наследственной ферментопенической метгемоглобинемии с гемоглобинопатиями

М. А. Мусаев

Кафедра биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

M. A. Musayev

Combination of Hereditary Enzymopenic Methemoglobinemia with Hemoglobinopathy

This paper presents the results obtained by studying patients with a combination of methemoglobinemia and β -thalassemia. The blood of 46 homozygote and 84 heterozygote patients with β -thalassemia from the age 6 months to 41 years were investigated. For determining diagnosis, isoelectrofocusing of globin chains, spectrophotometric and electrophoretic methods of definition of HbA₂, HbF, MtHb and activity of enzyme MtHb-R were used. The results show that with the combination of methemoglobinemia with homozygote form of β -thalassemia the amount of MtHb increased and the level of MtHb-R decreased in comparison with heterozygote forms. Family-genealogic analysis of relatives confirms diagnosis of combinative form of methemoglobinemia with β -thalassemia.

Key words: methemoglobinemia, thalassemy, family-genealogic analysis.

Реферат

В данной работе представлены результаты изучения больных с сочетанием метгемоглобинемии с β -талассемией. Исследована кровь 48 гомозиготных и 84 гетерозиготных больных с β -талассемией в возрасте от 6 месяцев до 41 лет. Для установления диагноза были использованы изоэлектрофокусирование, спектрофотометрический и электрофоретический методы, а также определение HbA₂, HbF, MtHb и активности фермента MtHb-R. Полученные результаты показали, что при сочетании метгемоглобинемии с гомозиготной β -талассемией количество MtHb бывает повышено, а уровень MtHb-R снижен по сравнению с гетерозиготным носительством. Семейно-генеалогический анализ родственников подтвердил установленный диагноз сочетания метгемоглобинемии с β -талассемией.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, талассемия, семейно-генеалогический анализ.

Введение

В последнее время проводятся интенсивные исследования по изучению наследственных форм гемолитических анемий, обусловленных нарушением синтеза глобиновой цепи и образованием различных патологических гемоглобинов [1, 2]. В данный момент накоплен большой материал, показывающий распространение гемоглобинопатий, в основном β -талассемии, во многих странах мира, в том числе и в Азербайджанской Республике. Значительный генетический полиморфизм β -талассемии обуславливается наличием в одной и той же популяции разнообразных мутаций β -глобинового гена. Иногда наблюдается сочетание β -талассемии с наследственной ферментопенической метгемоглобинемией.

Материал и методы

Количество MtHb и MtHb-R определяли методом изоэлектрофокусирования, используя амфолины pH 3,5-10 [3, 4]. Электрофоретическое разделение гемоглобинов на ацетат-целлюлозных пленках проводили в трис-ЭДТА боратном буфере (pH-9,0) по Marengo-Rove [5]. Для определения HbF использовали метод Бетке [6]. Для выявления сочетанных форм метгемоглобинемии с β -талассемией обследовано 48 гомозиготных и 84 гетерозиготных больных с β -талассемией в возрасте от 6 месяцев до 41 года. β -талассемия диагностировалась на основании анамнеза, клинических проявлений, определений осмотической резистентности эритроцитов, фетального гемоглобина, гемоглобина A₂ и медико-генетического обследования членов семей пробанда.

Результаты и их обсуждения

Биохимическая характеристика показателей крови больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические показатели крови больных с гомозиготной β -талассемией (n = 48)

Статистические показатели	Показатели крови			
	MtHb, %	MtHb-R, ед. акт.	HbA ₂ , %	HbF, %
M	16,43	4,98	3,38	45,20
m	1,26	0,15	0,33	3,15
min	9,5	0,6	0,22	11,2
max	67	5,9	10,5	86,3
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01

Примечание: p – статистически значимая разница с контрольными показателями вычислена по W-критерию Уайта.

Критерием диагностики для гомозиготной β -талассемии является повышение количества фетального гемоглобина. Содержание фетального Hb в этой группе больных было повышено на 34,3% по сравнению с контрольной группой. Другой диагностический показатель β -талассемии – HbA₂, также был достоверно повышен на 39,2% (p < 0,001). Изменение количества MtHb и MetHb-R у больных с гомозиготной β -талассемией и метгемоглобинемией показано в таблице 2.

Уровень MtHb колебался от 9,5% до 67%, т. е. в 9,7 раз был выше по сравнению с таковым у пациентов контрольной

Таблица 2

Биохимические показатели крови больных с гомозиготной β-талассемией и метгемоглобинемией (n = 6)

Статистические показатели	Показатели крови			
	MtHb,%	MtHb-R, ед. акт.	HbA2,%	HbF,%
M	27,38	2,58	3,30	49,52
m	8,68	0,44	0,49	10,50
min	12	0,6	1,8	12,3
max	67	3,5	5,5	86,3
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01
p2	> 0,05	< 0,01	-	-
p3	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05

Примечание. Статистически значимая разница вычислена по W-критерию Уайта: p – с контрольными показателями; p2 – с показателями группы с MtHb; p3 – с показателями группы β-талассемия.

группы (норма 1-2%). Обнаружено достоверное повышение активности MtHb-R на 37,7 (p < 0,001). Больные наблюдались в динамике. После 15-ти дневного лечения у них повторно было определено количество MtHb и активность MtHb-R. У 6 больных после курса лечения уровень MtHb оставался высоким (в 16,2 раза выше нормы), а MtHb-R – понизился. Активность фермента варьировала от 0,6 ед. акт. до 3,5 ед. акт. Анализ полученных результатов подтверждает наличие у этих больных сочетание наследственной ферментопенической метгемоглобинемии с β-талассемией.

Сравнительная оценка полученных данных показывает, что при β-талассемии до лечения у всех больных выявляется повышенный уровень MtHb и снижение активности MtHb-R. Но, у 42 больных в ходе комплексного лечения β-талассемии улучшение общего состояния сопровождается нормализацией вышеуказанных показателей. Семейно-генеалогический анализ родственников подтвердил поставленный диагноз “сочетание наследственной ферментопенической метгемоглобинемии с гомозиготной β-талассемией”.

На основании полученных биохимических данных, обследованные больные были разделены на 3 группы. В I-ю группу (6 чел.) вошли больные с сочетанием β-талассемии с наследственной ферментопенической метгемоглобинемией, во II-ю группу (10 чел.) больные только с наследственной ферментопенической метгемоглобинемией и в III-ю группу (48 чел.) больные с диагнозом гомозиготной β-талассемии.

Следует отметить, что во всех 3-х группах был установлен высокий уровень MtHb: в I группе он был в 16,2 раза выше по сравнению с контрольной группой, при этом отмечено достоверное (p < 0,01) снижение MtHb-R; во II-й группе количество MtHb было в 19,8 раз выше нормы, при достоверном снижении (p < 0,001) активности MtHb-R и в III-й группе уровень MtHb в 3,7 раза был выше нормы при достоверном снижении в 1,4 раза (p < 0,001) активности MtHb-R.

Данные результаты показывают, что во всех группах уровень MtHb был повышен, при этом наиболее высокий уровень MtHb был во II группе. В то же время, в этих обследованных группах установлен низкий уровень активности MtHb-R.

Вышеизложенное показывает, что во II группе устойчивое повышение уровня MtHb и снижение или отсутствие активности MtHb-R связано с наследственным носительством метгемоглобинемии.

В периферической крови гетерозиготных больных по β-талассемии (84 человека, в том числе 64 женщин и 20 мужчин в возрасте от 2 лет до 41 года) часто наблюдали анизо- и пойкилоцитоз, сравнительно редко мишеневидные эритроциты. При этом биохимические показатели крови были следующими: количество HbA2 – 4,9 ± 0,11%, HbF – 1,93 ± 0,15% (табл. 3.). Как видно из представленных результатов при гетерозиготной β-талассемии также наблюдается достоверное повышение количества MtHb в 1,7 раза (p < 0,001) и в 1,5 раза активности MtHb-R (p < 0,001).

Таблица 3

Биохимические показатели крови больных с гетерозиготной β-талассемией (n = 84)

Статистические показатели	Показатели крови			
	MtHb,%	MtHb-R, ед. акт.	HbA2,%	HbF,%
M	2,82	5,46	4,90	1,93
m	0,23	0,05	0,11	0,15
min	0,92	1,95	2,53	0,21
max	20,1	6,1	8	7,5
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
p1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Примечание. Статистически значимая разница вычислена по W-критерию Уайта: p – с контрольными показателями; p2 – с показателями гомозиготной группы.

Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что при гомозиготном носительстве β-талассемии наблюдается более выраженное достоверное повышение MtHb и снижение MtHb-R, чем при носительстве гетерозиготной β-талассемии. Анализируя полученные данные содержания MtHb и активности MtHb-R, можно предположить, что количественный дисбаланс глобиновых белков в эритроцитах при талассемиях приводит к накоплению в большом количестве активных форм кислорода внутри клетки, которые создают окислительный стресс. При наличии такого окислительного стресса в эритроцитах увеличивается содержание метгемоглобина. Чрезмерное накопление активных форм кислорода, в свою очередь, приводит к окислительному повреждению различных макромолекул эритроцитов, в том числе гемоглобина и мембранных белков.

Литература

1. Гребенев АЛ, Бокерило А, Бурков СГ. Метгемоглобинемия после приема анестезии. *Клиническая фармакология и терапия*, 1993;2:47-48.
2. Ильинская ИН, Токарев ЮН, Беляев ВВ и др. Гетерогенность наследственных метгемоглобинемий. I Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. Москва;1979:203.

3. Мовсум-заде КМ, Ахундова АИ, Расулов ЭМ. Сочетание генетически различных эритроцитарных нарушений β -талассемии с аномалиями структур HbS и дефицитом Г-6-ФД. *Известия АН Азербайджанской ССР, Серия Биологических наук*. 1986;1:110-116.
4. Betke K, Merbi H, Schicht J. Estimation of small percentages of fetal hemoglobin. *Nature*. 1959;184:1877-1880.
5. Marengo-Rove AJ. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. *J. Clin. Pathol.* 1965;18:790-792.
6. Black J. Isoelectrofocusing in agarose gel for detection and identification of haemoglobin variants. *Haemoglobin*. 1984;8;2: 117-127.

Corresponding author

Musayev, Mirshahin Azizaga ogli, Laboratory Doctor
 Department of Biochemistry
 Azerbaijan Medical University
 98, Mardanov kardashlari Street
 Baku, 370010
 Tel.: +994124953953
 E-mail: caspar_lab@hotmail.com

Manuscript received April 19, 2010; revised manuscript May 05, 2010

Modificarea indicilor hemodinamici și ai markerilor biochimici în șocul hemoragic experimental resuscitat prin asocierea Difetur-Dextran 70

A. Vişnevschi

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Modifications of Hemodynamic and Biochemical Markers in Experimental Hemorrhagic Shock Resuscitated by the Combination of Difetur-Dextran 70

Hemorrhagic shock influences immune and hemodynamic homeostasis as well as enzymemia. Arterial hypotension during hemorrhagic shock contributes to the development of tissue hypoperfusion leading to cell damage in the main vital organs. An increased level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6 and TNF α) and a decreased level of anti-inflammatory cytokines (IL-10) lead to the development of SIRS. In rats with hemorrhagic shock, the resuscitation by administration of Difetur-Dextran combination leads to a recovery of hemodynamic indices and a significant decrease of pro-inflammatory cytokines. Another effect of Difetur-Dextran combination is to decelerate cells damage expressed by decreased levels of GGTP, GLDH, LDH, CK and pancreatic amylase.

Key words: hemorrhagic shock, Difetur, Dextran, cytokines.

Изменение гемодинамических и биохимических показателей при экспериментальном геморрагическом шоке купированном комбинацией растворов Дифетур-Декстран 70

Геморрагический шок нарушает гемодинамический и иммунный гомеостаз, а также уровень органоспецифических ферментов в крови. Артериальная гипотензия при геморрагическом шоке способствует мальперфузии тканей и развитию клеточных повреждений в жизненно важных органах. Повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL1 α , IL-6 и ФНО α) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10) указывает на развитие системного воспалительного синдрома. Экспериментальная терапия геморрагического шока с применением комбинации растворов Дифетур-Декстран способствует восстановлению гемодинамических показателей и понижению уровня провоспалительных цитокинов в крови. Инфузионная терапия комбинацией Декстран-Дифетур способствует уменьшению клеточных повреждений, что сопровождается понижением в крови уровня GGTP, GLDH, LDH, CK и панкреатической амилазы.

Ключевые слова: геморрагический шок, Дифетур, Декстран, цитокины.

Introducere

Șocul hemoragic (ȘH) este una din cele mai dificile probleme ale medicinei de urgență privind elaborarea unei strategii patogenetice de resuscitare. Actualmente nu este format un concept univoc referitor la strategia de resuscitare a pacienților cu șoc hemoragic [1]. Una din problemele abordate tradițional a managementului șocului hemoragic este direcționată asupra restabilirii perfuziei organelor prin administrarea diferitor soluții pentru resuscitare. Date experimentale și clinice contemporane evidențiază diferite efecte adverse induse de soluțiile utilizate în pro-

cesul de resuscitare a pacienților cu șoc hemoragic [2]. Actualmente, studiile clinico-experimentale sunt orientate spre fortificarea armentariului remediilor farmacologice, utilizat în tratamentul complex al șocului hemoragic în scopul modulării mecanismelor patogenetice ale șocului hemoragic [3].

Administrarea soluțiilor coloidale, care tind să se mențină în compartimentul vascular, este susținută în scopul resuscitării șocului hemoragic. Deoarece soluțiile coloidale se mențin un timp mai îndelungat în spațiul vascular, administrarea acestora, în volume mai mici, la resuscitarea în șocul hemo-

ragic, determină o stabilitate hemodinamică mai evidențiată comparativ cu soluțiile cristaloide [4,5].

Dextran 70 este un polimer al glucozei, cu greutate moleculară medie de 70.000 (peste 90% din moleculele sale au greutatea moleculară, cuprinsă între 25.000 și 125.000) obținut prin hidroliza controlată din dextranul nativ, produs de bacteria *Leuconostoc mesenteroides* pe un substrat de zaharoză. Dextran 70 este prezentat în soluție de 60 g/l de dextran, în clorură de sodiu 9 g/l, soluția fiind izotonică cu sângele prin conținutul substanțelor cristaloide. În concentrația de 60 g/l în soluție clorosodică izotonică, Dextran-70 are proprietăți coloid-osmotice similare cu ale plasmei sanguine. Având o greutate moleculară medie, care depășește pragul de eliminare renală pentru dextransi (50.000), Dextran 70 se elimină prin rinichi numai în proporție de 40%, în decurs de 24 ore. O mică parte din dextranul, injectat i/v, este eliminată prin tubul digestiv, iar o anumită cantitate este metabolizată complet (în CO₂ și H₂O) în rinichi, ficat și splină. Grație proprietăților sale fizico-chimice, Dextran 70 se utilizează, în principal, pentru menținerea presiunii coloid-osmotice prin expansiunea volumului circulant. Nefiind însă transportor de oxigen, pentru asigurarea hematozei, se impune, ca prin administrarea Dextran-ului 70 să nu se scadă hemoglobina sub 8 g/100 ml. În pierderile masive de sânge (peste 1000 ml), Dextran 70 nu interferează de obicei, cu mecanismele de coagulare a sângelui; acesta determină o accelerare neînsemnată a VSH [6, 7].

Derivații izotourenici, care posedă acțiune antihipertensivă, includ compuși cu lanț scurt de hidrocarbură, cum ar fi S-metilzotiuioniul (metironul), S-etilizotiuioniul (izoturonul) și derivații, care conțin fosfor, așa ca dietilfostatul-S-etilizotiuioniul (difeturul), izopropilfosfitul-S-izopropilzotiuioniul (profeturul) [8]. Aceste remedii au fost propuse pentru tratament și resuscitare în cadrul ȘH [9]. Mai mult ca atât, s-a stabilit experimental, că preparatele acestui grup inhibă efectele relaxante ale L-argininei prin intermediul blocării nitric-oxid-sintazei (NOS), element indispensabil în sinteza NO [8]. Există trei posibilități de sinteză a NO din L-arginină: endotelială, neuronală și macrofagală (inductibilă). Creșterea sintezei NO, în cele mai dese cazuri, este datorată majorării NOS inductibile. Ultima deține un rol fiziopatologic decisiv în realizarea funcției citotoxice a macrofagilor activați, care pot produce NO de 10-100 ori mai mult decât endoteliocitele vasculare. TNF-α și IL-1, rezultate din procesul inflamator, activează NOS-inductibilă, determinând o sinteză sporită de NO [10]. NO eliberat pe cale inductibilă (macrofagi) are o durată de viață de 10 ori mai mare decât NO, format pe cale constitutivă [11].

Impactul hemoragic declanșează sindromul generalizat inflamator, care induce sindromul de disfuncție poliorganică, verigile patogenetice de bază, ale cărui efecte sunt : radicalii liberi (inclusiv NO), produși de stresul oxidativ, efectele acțiunii chemo- și citokinelor, dereglările endoteliu dependente ale reactivității vasculare etc. [1, 2].

Scopul prezentului studiu constă în aprecierea efectului administrării combinate Dextran 70 și Difetur asupra modificărilor hemodinamice și ale biomarkerilor sanguini în cadrul șocului hemoragic.

Material și metode

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

Toate experimentele au fost efectuate strict între orele 9⁰⁰ și 15⁰⁰, pentru a evita diferențele indicilor studiați, dictați de modificările ciclurilor circadiene.

Șocul hemoragic (pe durata de 120 minute) a fost reprodus prin efuzia a 30% din volumul total de sânge din vena femurală. Difeturul a fost administrat intravenos în doză de 20mg/kg masă corporală, după 120 minute de la inducerea șocului; Dextran 70 - soluție de 6% (dizolvat în sol. NaCl 0,9%) a fost administrat intravenos, doza fiind de 4 ml/kg masă corporală.

Evaluarea indicilor hemodinamici a fost efectuată cu ajutorul sistemului, computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany) în programul de lucru BM.

Nivelul IL-1α, IL-6, IL-10 și TNF-α în serul sanguin a fost determinat prin metoda imunoenzimatică (conform instrucției), cu utilizarea chitului de reactive (ELISA; R&D Systems). Nivelul seric al alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST), glutamat dehidrogenazei (GLDH), gama glutamiltranspeptidazei (GGTP), lactatdehidrogenazei (LDH), creatinkinazei (CK), precum și nivelul amilazei și lipazei pancreatice și a glucozei au fost determinate, utilizând chitul de reactive (DiaSys, Germany).

În funcție de sarcinile abordate au fost delimitate 5 loturi:

- Lotul I (n = 10) – martor;
- Lotul II (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min;
- Lotul III (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min, resuscitat cu Difetur;
- Lotul IV (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min, resuscitat cu Dextran 70;
- Lotul V (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min, resuscitat cu combinația Dextran-Difetur.

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

Rezultate

La resuscitarea șobolanilor cu șoc hemoragic, în minutul 5 după administrarea combinației Difetur și Dextran 70,

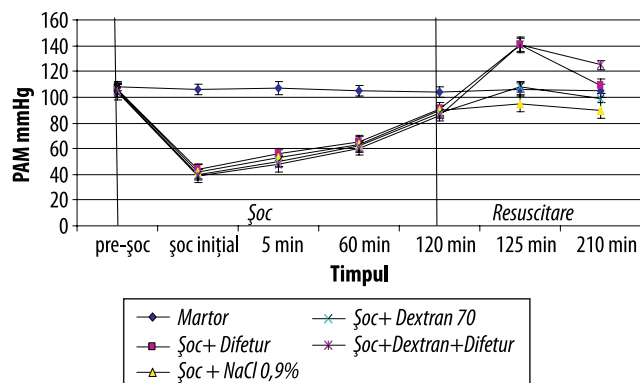


Fig. 1. Dinamica presiunii arteriale medii în șocul hemoragic resuscitat prin combinația Diferet și Dextran.

(fig. 1.) s-a constatat o creștere semnificativă cu 90% ($p < 0,05$) a nivelului presiunii arteriale medii, comparativ cu nivelul acesteia la animalele resuscitate cu sol. NaCl 0,9%, și o creștere cu 30% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea presiunii arteriale medii (PAM) la animalele resuscitate cu Dextran 70. În această perioadă de timp a șocului, PAM la animalele cu ȘH, resuscitate prin Dextran 70 și Diferet, nu a prezentat modificări semnificative comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Diferet.

În intervalul de 90 minute după resuscitare, lotul de animale resuscitate prin combinația soluției coloidale și a inhibitorului iNOS, a prezentat un nivel crescut cu 61% ($p < 0,05$) a PAM, comparativ cu lotul resuscitat cu NaCl 0,9%.

O creștere cu 26% ($p < 0,05$) și 15% ($p < 0,05$) respectiv, a fost constatată și în raport cu loturile animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran 70 și cu Diferet.

La 5 minute după administrarea combinației sol. Diferet și Dextran 70 șobolanilor cu șoc hemoragic, frecvența contracțiilor cardiace a constituit $311 \pm 10,4$ bătăi pe minut, versus $616 \pm 22,6$ - la șobolanii resuscitați cu sol. NaCl 0,9%, ceea ce reprezintă o micșorare veridică cu 50% ($p < 0,05$). Aceași tendință a fost observată și la sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min), când FCC a constituit $356 \pm 11,4$ bătăi pe minut, comparativ cu $601 \pm 18,8$ bătăi pe minut, ceea ce indică o micșorare veridică cu 41% ($p < 0,05$). La 5 minute după administrarea sol. Dextran și Diferet frecvența contracțiilor cardiace la șobolani a atestat numai o tendință nesemnificativă de micșorare, în raport cu FCC la animalele din lotul cu șoc hemoragic și resuscitate cu Diferet și o scădere semnificativă, cu 47% ($p < 0,05$) comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran-70. Perioada de 90 de minute după resuscitare cu Dextran și Diferet a consemnat o micșorare veridică, cu 25% ($p < 0,05$) a frecvenței contracțiilor cardiace, atât comparativ cu frecvența contracțiilor cardiace din lotul animalelor resuscitate cu Diferet, cât și cu 37% ($p < 0,05$) în raport cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran. Această micșorare a frecvenței contracțiilor cardiace este în corelație cu nivelul creșterii presiunii arteriale medii la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin combinația soluțiilor Dextran-Diferet.

Infuzia concomitentă a soluțiilor de Dextran și Diferet la animalele cu șoc hemoragic a indus modificări semnifica-

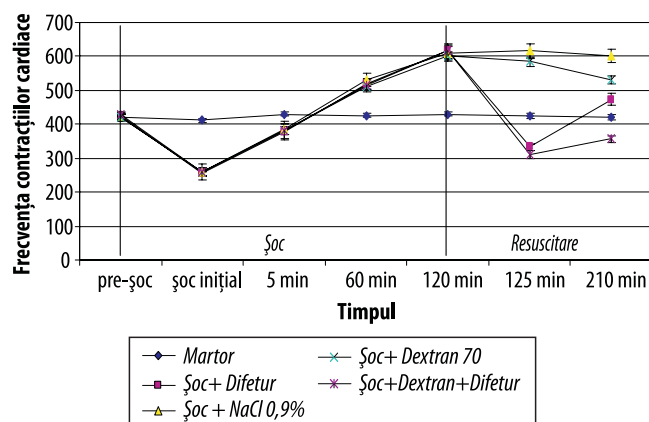


Fig. 2. Modificarea frecvenței contracțiilor cardiace în șocul hemoragic, resuscitat prin combinația Diferet și Dextran.

tive în nivelul enzimemiei (tab.1). Valoarea serică a ALT în lotul animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran și Diferet, a consemnat o creștere semnificativă, cu 17% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea acesteia la animalele din lotul martor. Comparativ cu nivelul din loturile cu șoc hemoragic, resuscitat cu Diferet și șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran, ALT a indicat numai o tendință nesemnificativă spre creștere, valoarea absolută fiind aproximativ egală cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

Cantitatea aspartat aminotransferazei a prezentat un spor de 59% ($p < 0,05$) și cu 19% ($p < 0,05$), în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic. Resuscitarea animalelor prin combinația Dextran cu Diferet, nu a indus modificări semnificative în nivelul AST, comparativ cu nivelele apreciate în loturile animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate prin administrarea Diferet și Dextran. Nivelul GGTP în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran și Diferet, s-a redus semnificativ cu 23% ($p < 0,05$), comparativ cu valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic, dar a constat o creștere semnificativă cu câte 30% ($p < 0,05$), 30% ($p < 0,05$) și 70% ($p < 0,05$) respectiv, comparativ cu valorile din lotul martor, lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Diferet și lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Valoarea GLDH la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin combinația Dextran și Diferet, a prezentat o micșorare veridică, cu 45% ($p < 0,05$) versus valoarea din lotul cu șoc hemoragic; o scădere cu 37% ($p < 0,05$) și 34% ($p < 0,05$) în raport cu nivelul din loturile animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate cu Diferet și ȘH, resuscitate cu Dextran. Nivelul acestei enzime la resuscitarea combinată s-a apropiat de valorile, observate la animalele din lotul martor. Enzimele pancreatice, amilaza și lipaza au prezentat modificări echivoce semnificative la resuscitarea cu Dextran și Diferet. Nivelul amilazei pancreatice a scăzut semnificativ, cu 13% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea din lotul martor și cu 50% ($p < 0,05$), 22% ($p < 0,05$) și 42% ($p < 0,05$) respectiv, versus nivelul acesteia la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Diferet și șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran. Valoarea serică a lipazei a crescut veridic, cu 47% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea din

Tabelul 1

Nivelul enzimemiei și a glicemiei în șocul hemoragic, resuscitat prin administrarea Dextran-ului și a Difeturului

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic	Șoc hemoragic+ Difetur	Șoc hemoragic+ Dextran	Șoc hemoragic+ Dextran + Difetur
	ALT		59 ± 1,68	72 ± 1,74*	61 ± 2,57α	60 ± 4,1α
GGTP		13 ± 0,89	22 ± 1,72**	13 ± 2,15α	10 ± 1,68α	17 ± 4,07*α#&
AST		175 ± 2,76	232 ± 13,3*	253 ± 34*	304 ± 21*α#	278 ± 44*α
GLDH		13,8 ± 1,15	24 ± 1,62**	21 ± 1,57*α	20 ± 2,21*	13,25 ± 1,66α#&
Amilaza		1561 ± 128	2719 ± 379**	1734 ± 118*α	2329 ± 98*α#	1363 ± 42*α#&
Lipaza		113 ± 2,43	181 ± 19,5**	163 ± 13,8*	150 ± 15,4*#	166 ± 6,1
LDH		1154 ± 82	2035 ± 443**	1891 ± 131*	1742 ± 57*α	1450 ± 169
CK		2710 ± 342	10200 ± 1502**	6276 ± 620*α	11796 ± 506*α#	5132 ± 643
Gluczoza		11 ± 0,54	19,8 ± 1,73*	6,75 ± 1,58*	22 ± 1,49*#	11,2 ± 0,81

Legendă: *, **, ***- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor (p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001); α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; #- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur; &- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

lotul martor, dar nu a prezentat modificări semnificative vis a vis de celelalte loturi.

Cantitatea LDH, constatată la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin Dextran și Difetur, s-a dovedit a fi veridic mai mare cu 25% (p < 0,05), comparativ cu nivelul din lotul martor, dar a atestat o scădere cu 29% (p < 0,05) în raport cu valoarea acesteia la animalele din lotul cu șoc hemoragic, nesupus resuscitării, și o micșorare cu 24% (p < 0,05) și 17% (p < 0,05) versus nivelul determinat la animalele, resuscitate cu Difetur și Dextran separat. Evaluarea nivelului creatinkinazei la animalele șocate și resuscitate cu Dextran și Difetur, a dovedit o creștere semnificativă cu 89% (p < 0,05), comparativ cu valoarea din lotul martor și o micșorare veridică cu 50% (p < 0,05), 19% (p < 0,05) și cu 57% (p < 0,05) în raport cu valoarea din serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur și șoc hemoragic resuscitat cu Dextran.

Combi-nația Dextran-Difetur, administrată animalelor cu șoc hemoragic, a redus nivelul glicemiei cu 46% (p < 0,05), comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic și cu 50% (p < 0,05), comparativ cu nivelul glicemiei la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran. Nivelul glicemiei, determinat la animalele din acest lot, a crescut cu 65% (p < 0,05) versus nivelul glicemiei în lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur.

Infuzia coctailului Dextran + Difetur, administrată animalelor cu șoc hemoragic, a condus la creșterea nivelului IL-6 cu 77% (p < 0,05) (fig.3.), comparativ cu nivelul seric al acesteia la animalele din lotul martor și o creștere cu 33% (p < 0,05), în raport cu nivelul acesteia, la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Difetur. Comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic fără resuscitare, IL-6 prezintă o tendință nesemnificativă de creștere, iar în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran – o tendință nesemnificativă de micșorare. Nivelul IL-1α la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran + Difetur, a prezentat valori crescute cu 32% (p < 0,05) în raport cu valorile din serul sanguin la animalele lotului martor.

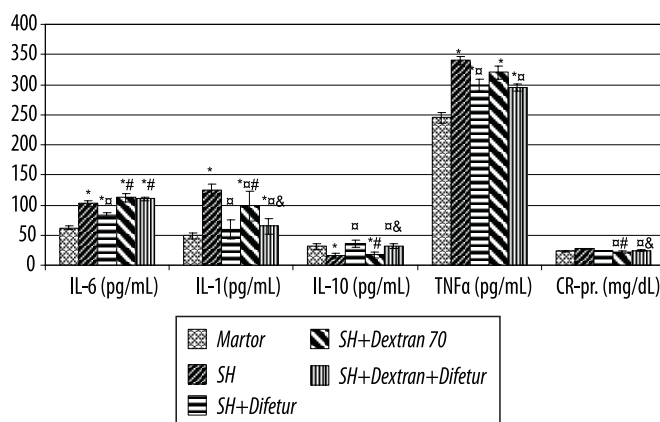


Fig. 3. Nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare și a proteinei C-reactive în șocul hemoragic, resuscitat cu coctailul Dextran + Difetur.

Legendă: *- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor; α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; #- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur; &- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Valoarea IL-1α s-a micșorat veridic cu 48% (p < 0,05), comparativ cu valoarea apreciată la animalele cu șoc hemoragic, nesupuse resuscitării și cu 34% (p < 0,05) în raport cu nivelul acesteia la animalele cu șoc, resuscitate cu Dextran. Concentrația TNF α în serul sanguin a crescut cu 20% (p < 0,05) versus concentrația din lotul martor și nu a prezentat modificări veridice comparativ cu concentrația, determinată în loturile cu șoc hemoragic, resuscitat prin Difetur și Dextran separat. Valoarea TNF α a prezentat un nivel semnificativ scăzut cu 14% (p < 0,05), comparativ cu valorile acestui indice la animalele, supuse șocului hemoragic, dar neresuscitate. Interleukina-10 a prezentat valori aproximative valorilor din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur, dar a crescut cu 97% (p < 0,05) și 85% (p < 0,05) în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic și lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Determinarea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin combinația Dextran-Difetur, a constatat o micșorare a nivelului acesteia cu 22% ($p < 0,05$) versus nivelul din lotul cu șoc hemoragic și o creștere cu 11% ($p < 0,05$) vizavi de valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Discuții

Indubitabil, tratamentul patogenetic al ȘH cu soluții hipertonice – hiperoncotice, presupune restabilirea urgentă a volemiei, care ar crește volumul lichidului intravascular, ar ameliora reologia, ar induce creșterea reînțoarcerii venoase, ar crește volumul sistolic, ar ameliora circulația intracapilară, ar diminua edemul celular etc., însă se impune suplینirea acestui tratament prin remedii medicamentoase citoprotectoare, care ar limita efectele reperfuziei, ar minimaliza formarea radicalilor liberi (inclusiv NO), totodată preîntâmpinând leziunile celulare ale organelor vitale [12].

Expansiunea volumului sanguin la administrarea soluțiilor coloidale, inițial se datorează lichidului din eritrocite și endoteliul vascular. Aceste celule edemate, în cadrul șocului hemoragic pierd aproximativ 8% de lichid direct în patul vascular. Datorită micșorării edemului eritrocitar și a edemului endotelial are loc restabilirea echilibrului dintre diametrul eritrocitar și lumenul vascular cu ameliorarea circulației în patul microcirculator, compromisă în cadrul șocului hemoragic. Restabilirea microcirculației în cadrul administrării soluțiilor coloidale este datorată și micșorării rezistenței periferice, ca rezultat al hemodiluției, induse de dextrans.

Așadar, rezultatele studiului experimental efectuat denotă, că resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic prin instilarea intravenoasă a combinației de soluții Dextran-Difetur posedă efecte reglatoare asupra indicilor studiați. Un interes deosebit prezintă efectul combinației Dextran-Difetur privind restabilirea nivelului indicilor hemodinamici (frecvența contracțiilor cardiace și presiunea arterială medie). Studiile noastre au demonstrat, că atât soluția de Difetur cât și soluția de Dextran-70 crește nivelul presiunii arteriale medii la șobolani cu șoc hemoragic, însă cocktailul Dextran-Difetur a demonstrat o creștere semnificativă și de durată a acesteia. Dextran-ul ameliorează funcțiile hemodinamice prin creșterea volemiei și reducerea hemoconcentrației iar Difeturul prin inhibiția iNOS, reduce nivelul de NO și crește reactivitatea vasculară față de factorii presori [11]. Un efect similar a fost obținut în studiile experimentale, efectuate de către Shirhan Md. et al., care au demonstrat restabilirea și menținerea de durată a presiunii arteriale medii la șobolani prin resuscitarea ȘH prin administrarea combinației Aminoguanidină (inhibitor iNOS) și Angiotensina II [13].

Inițierea procesului de sinteză, de eliberare a citokinelor și a moleculelor de adeziune celulară este constatată nu numai în șocul hemoragic, dar se constată și în perioada de reperfuzie, contribuind la amplificarea inflamației sistemice, un rol important în dezvoltarea acesteia fiind atribuit și radicalilor liberi. Limitarea răspunsului inflamator local și general, atenuarea stresului oxidativ pentru asigurarea citoprotecției cu restabilirea circulației sanguine la nivelul microcirculator,

sunt măsuri oportune, care se impun în scopul optimizării terapiei patogenetice a șocului hemoragic [14]. Administrarea concomitentă a soluțiilor de Dextran și Difetur șobolanilor cu șoc hemoragic a modificat raportul citokinelor pro- și antiinflamatoare în favoarea celor antiinflamatoare datorită creșterii nivelului interleukinei - 10 și reducerii nivelului IL-1α. Terapia infuzională cu sol. Dextran-Difetur a determinat accente atenuante asupra leziunilor celulare, manifestate prin diminuarea nivelului de GGTP, GLDH, LDH, CK și amilază pancreatică. Prin urmare, cocktailul Dextran-Difetur poate fi utilizat în tratamentul ȘH în scopul restabilirii homeostaziei hemodinamice, structurale și biochimice.

Concluzii

1. Administrarea inhibitorului iNOS – Difetur în cadrul șocului hemoragic crește nivelul presiunii arteriale medii, după 5 min de la administrare, și o menține la valori aproximativ egale cu valorile normale timp de 90 min.

2. La animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Difetur, s-a constatat o reducere a nivelului ALT, GGTP, GLDH, amilazei și CK, fenomen care corelează cu diminuarea leziunilor celulare în organele studiate.

3. Modificarea nivelului citokinemiei, observat în cadrul șocului hemoragic, resuscitat cu Difetur, indică o redresare a răspunsului imun, manifestată prin diminuarea cantității mediatorilor proinflamatori și o creștere a celor cu efect antiinflamator. Acest fenomen poate contribui la diminuarea leziunilor celulare și, respectiv, la prevenirea dezvoltării disfuncției poliorganice.

4. Soluția coloidală de Dextran-70, administrată animalelor cu ȘH, a indus modificări echivoce în nivelul enzimemiei și citokinemiei, manifestate prin reducerea cantității de ALT, GGTP, LDH, amilază, lipază a IL-1, IL-10 și a proteinei C – reactive, cu o creștere a nivelului AST, CK și a glicemiei.

5. Combinația Dextran-Difetur a manifestat un efect pozitiv asupra indicilor hemodinamici, manifestat prin creșterea semnificativă și de durată a PAM, datorită creșterii volemiei și creșterii reactivității vasculare față de factorii presori.

Bibliografie

1. Fry DE. Future directions in the treatment of SIRS and MODS. In: Multiple organ failure. New York: Springer-Verlag. 2000;678–88.
2. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care*. 2005;9:S1-S9.
3. Geeraedts LMGJr, Kaasjager HAH, van Vugt AB. Exsanguination in trauma: a review of diagnostics and treatment options. *Injury, Int. J. Care Injured*. 2009;40:11–20.
4. Revell Matthew, Greaves Ian, Porter Keith. Endpoints for Fluid Resuscitation in Hemorrhagic Shock. *J Trauma*. 2003;54:S63–S67.
5. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. *Lancet*. 2004;363:1988–1996.
6. Liu LM, Ward JA, Dubick MA. Effects of crystalloid and colloid resuscitation on hemorrhage-induced vascular hyporesponsiveness to norepinephrine in the rat. *J Trauma*. 2003;54:S159,S168.
7. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 1999;27:200–210.
8. Stratu E, Ghicavii V, Todiraș M. Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioareici // Anale științifice ale USMF "N. Testemițanu". Vol. 1: Probleme medico - biologice și farmaceutice, 18-19 octombrie. 2000;182-187.

9. Cojocaru V, Ghicavii V, Sofronie S, ș.a. Utilizarea derivatului izotioueric (Difetur) în terapia șocului hemoragic. *Jurnalul Societății Române de Anestezie Terapie Intensivă*. 2001;75.
10. Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med*. 1998;187:917-928.
11. Kan WH, Hsu JT, Schwacha MG, et al. Selective inhibition of iNOS attenuates trauma-hemorrhage/resuscitation-induced hepatic injury. *J Appl Physiol*. 2008;105(4):1076-82.
12. Bagshaw SM, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:541-548.
13. Shirhan M, Shabbir D, Moochhala M, et al. Influence of selective nitric oxide synthase inhibitor for treatment of refractory haemorrhagic shock.

Resuscitation. 2004;61:221-229.

14. Chien-Chang Lee, I-Jing Chang, Zui-Shen Yen. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*. 2005;24:177-181.

Anatolie Vișnevschi, dr., conferențiar
Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, Str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205433
E-mail: a_visnevschi@yahoo.com

Recepționat 03.03.2010

Translocarea bacteriană în cadrul peritonitei experimentale, factor de evoluție a insuficienței intestinale

Gh. Anghelici, V. Moraru, O. Crudu, S. Samohvalov

Laboratorul Hepatochirurgie, Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Bacterial Translocation in the Induced Experimental Peritonitis, the Factor Contributing to Intestinal Failure

Treatment of patients with intestinal failure remains one of the most pressing problems, and therapeutical attitude continues to be a subject of debate. This study presents the results of the experimental investigation on 26 consecutive animals that supported microbiological model of the induced peritonitis with *Salmonella Typhimurium strain 95* inoculated intraabdominally for estimation of the bacterial translocation. The data provided evidence that bacterial translocation is involved substantially in the mechanisms of the failure of the gut barrier.

Key words: peritonitis, bacterial translocation, intestinal failure

Бактериальная транслокация при экспериментальном перитоните – фактор, способствующий кишечной недостаточности

Лечение больных с синдромом кишечной недостаточности представляет собой одну из актуальных проблем, которая остается предметом дискуссий. В настоящей работе представлены результаты экспериментальных исследований проведенных на 26 животных, которым воспроизводилась микробиологическая модель индуцированного перитонита путем внутрибрюшного введения *Salmonella Typhimurium* (штамм 95) с целью выявления бактериальной транслокации, как следствие проникновения нормальной кишечной микрофлоры. Полученные данные свидетельствуют о том, что бактериальная транслокация в значительной степени вовлекается в механизмы нарушения кишечного барьера.

Ключевые слова: перитонит, бактериальная транслокация, воспалительные болезни кишечника.

Actualitatea temei

Multitudinea mecanismelor patofiziologice de evoluție ale sindromului de insuficiență intestinală, cum ar fi ischemia, perturbările microcirculației prin eliminare excesivă de substanțe vasoactive etc., au condus spre accentuarea cercetărilor și în domeniul fenomenului de translocare bacteriană, noțiune propusă de către Berg R. și Garlington A. în a. 1979 [1]. Conținând o varietate diversă a bacteriilor, tractul gastrointestinal posedă un ecosistem bacteriologic individual, la subiecții sănătoși, pătrunderea agentului microbial în hemocirculația sistemică fiind protejată de mecanisme defensive, caracteristice fiecărui compartiment în parte [2, 3, 4, 5].

Totodată, tractul gastrointestinal dispune și de o „microclimă” proprie, iar denaturarea ei prin diverși factori (patologia chirurgicală propriu-zisă, stresul anestetic și chirurgical, re-

zultat în urma intervenției), induce o modificare a spectrului bacterian intestinal intraluminal. Oricum, o importanță premergătoare i se atribuie potențialului de delimitare a agenților microbieni de către lamina mucoasă intestinală, sau cu alte cuvinte de permeabilitatea intestinală [6,7,8].

Actualmente semnificația clinică a translocării bacteriene în evoluția insuficienței intestinale postoperatorii la bolnavul chirurgical, rămâne a fi incertă (unii autori chiar negând fenomenul dat). Se consideră, că și la subiecții sănătoși, periodic are loc o pătrundere a factorului microbial intestinal non-patogenic în patul limfatico-venos, inactivat imediat prin mecanismele defensive imunitare proprii ale sistemului intestinal [9, 10, 11].

Și totuși, datele literaturii de specialitate confirmă, practic unanim, rolul translocației bacteriene în instalarea complicațiilor septic postoperatorii sau a insuficienței organice

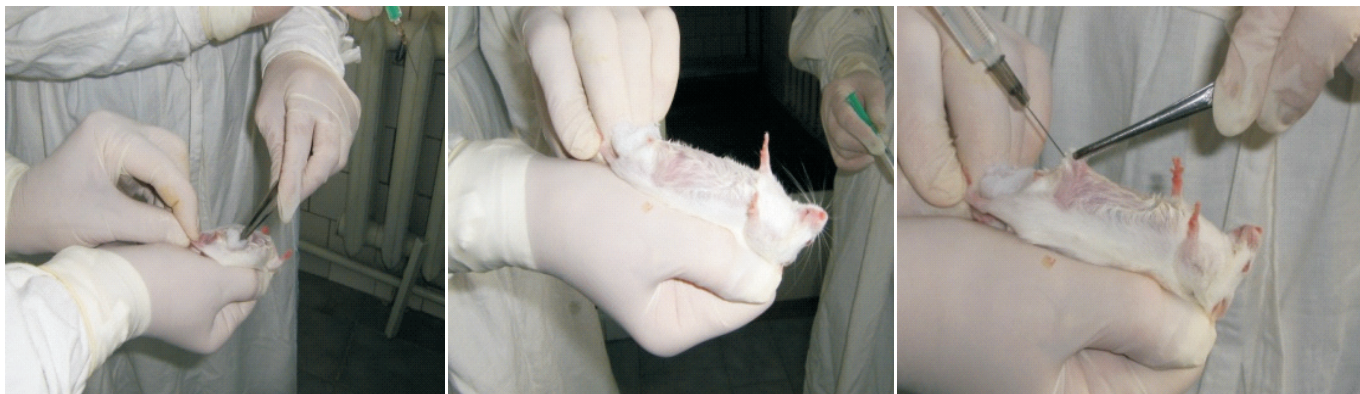


Fig. 1. Prelucrarea câmpului operator, inoculare intraabdominală a remediei de studiu la animalele experimentale.

multiple cu evoluția perturbărilor funcționale ale organelor vitale (Nieuwenhuijzen G., 1996 [12]; MacFIE J., 1997 [13]; Riedemann N., 2003 [14]).

Scopul studiului: modelarea experimentală a peritonitei, induse prin inocularea intraabdominală a unei monoculturi de tulpină patogenă cu studierea ulterioară a exudatului peritoneal, în scopul depistării translocării bacteriene ca element de evoluție a sindromului de insuficiență intestinală postoperatorie.

Materiale și metode

Animale. Studiul experimental a fost efectuat asupra 26 animale (șobolani albi adulți - Swiss Webster, cu masa corporală medie de 18,1 gr. Cercetările au fost efectuate la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă a MS, Republica Moldova, în cadrul secției boli convenționale și extrem de periculoase. Experiențele au fost exercitate în conformitate cu principiile ghidului despre îngrijirea și utilizarea animalelor de laborator (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals), animalele experimentale fiind divizate în loturi separate. Intervențiile chirurgicale și prelevarea materialului de studiu s-au realizat în condiții de bloc operator, cu excluderea infecției externe, ulterior animalele experimentale fiind sacrificate conform cerințelor unanim recunoscute.

Narcotizarea animalelor s-a efectuat prin intermediul aplicării eterului de etil, subiectul investigat, amplasându-se într-un vas translucid sau așa numitul "excicator", în interiorul căruia se conține o meșă imbibată cu eter de etil, în concentrație minimă. Au fost monitorizate atent respirația și tonicitatea musculară în dinamică a animalului.

Metodologia experimentului: Animalul supus cercetării, după inducere în narcoză, a fost fixat manual și plasat în poziție anterostatică. Locul injectării a fost eliberat de învelișul pilar, dezinfecat și prelucrat cu Sol. Q-sept. În treimea inferioară a peretelui abdominal, cu ajutorul penselor moi, s-a format o plică musculo-cutanată, la baza căreia s-a efectuat injectarea intraabdominală a remediei de studiu - 0,5 ml de suspensie de *Salmonella Tyfimurium*, tulpina 95, în diferite grade de diluție -106 - 108, conform standardului de turbiditate), tangențial traiectului plicii formate, pentru a exclude lezarea incidentală a organelor interne pe parcursul inoculației intraabdominale (fig.1).



Fig. 2. Imagine din Colecția tulpinelor *Salmonella Tyfimurium*.

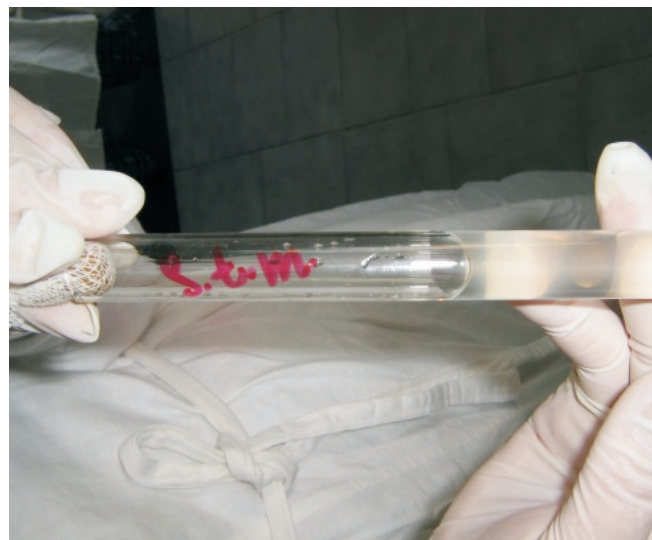


Fig. 3. *Salmonella Tyfimurium*, tulpina 95.

Culturile microbiene. În scopul modelării experimentale a peritonitei s-a utilizat suspensia *Salmonella Tyfimurium*, tulpina 95 (obținută din Muzeul tulpinelor, Catedra Microbiologie a USMF "Nicolae Testemițanu") și administrată

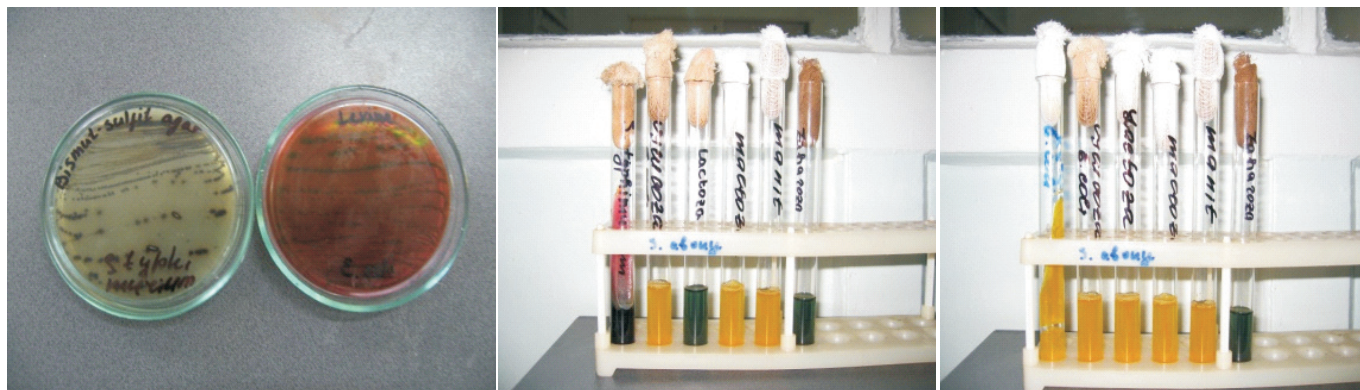


Fig. 4. Însămânțarea primară a materialului pe medii diagnostice diferențiale, cu determinarea calităților biochimice ale culturii prelevate.

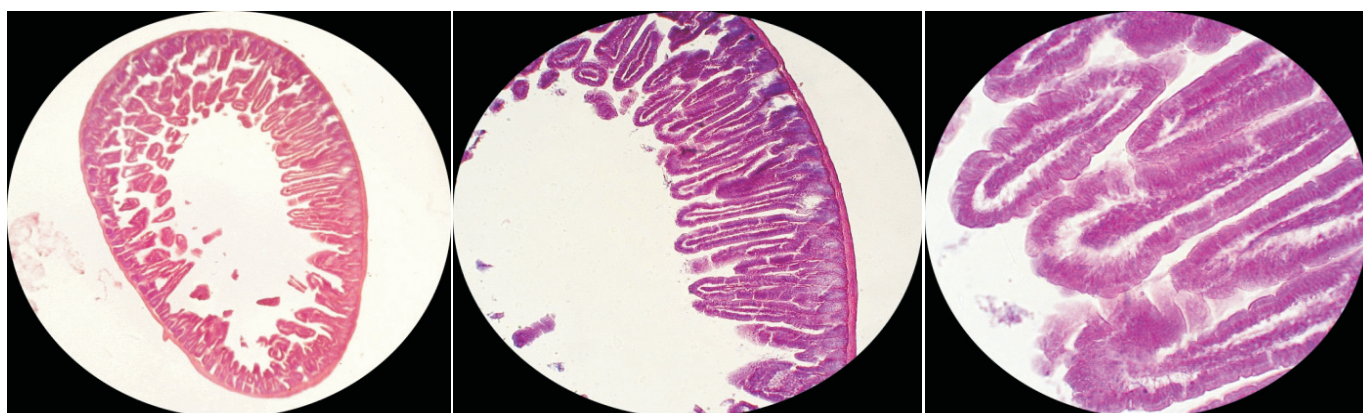


Fig. 5. Aspectul morfologic al fragmentelor intestinale, prelevate în I grupă de studiu experimental. Colorație hematoxin-eozină, 10x12 (structura peretelui intestinal intactă, vilozități intestinale adecvate, absența agenților bacterieni în cavitatea abdominală).

intraabdominal în condiții aseptice (fig. 2 și 3). Ca lot de control au servit 2 animale inoculate intraabdominal cu soluție fiziologică - (0,5 ml Sol.NaCl 0,9%;).

Însămânțarea primară a materialului a fost efectuată pe medii diagnostice diferențiale: Bismut sulfit agar, Levin și pe medii pentru grupa intestinală (bulion biliat). Identificarea culturilor a fost efectuată în baza proprietăților biochimice și serologice. Calitățile biochimice ale culturii au fost apreciate conform rândului scurt Hiss (glucoză, lactoză, maltoză, manit, zaharoză) (fig.4).

Animalele experimentale au fost repartizate în următoarele grupe:

Grupa I, de control (n = 2) - inocularea intraabdominală a 0,5 ml Sol. NaCl 0, 9%;

Grupa II, (n = 10) - s-au introdus intraabdominal 0,5 ml de suspensie *Salmonella Tyfimumrium*, tulpina 95 în diluție 10^6 , conform standardului de turbiditate;

Grupa III, (n = 10) - s-au introdus intraabdominal 0,5 ml de suspensie *Salmonella Tyfimumrium* de tulpină 95 în diluție 10^7 , conform standardului de turbiditate;

Grupa IV, (n = 4) - s-au introdus intraabdominal 0,5 ml de suspensie *Salmonella Tyfimumrium* de tulpină 95 în diluție 10^8 , conform standardului de turbiditate.

Rezultate obținute

În I grupă, în termen de 5 zile de supraveghere, animalele experimentale sunt vii, active, comportamentul cărora este similar perioadei de injectare a 0,5 ml Sol.NaCl 0,9%. După sacrificare a fost inspectată cavitatea abdominală, nedepistându-se semne macrovizuale patologice ale organelor viscerale. Însămânțarea cavității peritoneale denotă lipsa oricărei contaminări microbiene. Materialul morfopatologic prelevat indică absența unor leziuni ale structurii peretelui intestinal (fig. 5).

În grupa a II, peste 24-36 ore din momentul injectării a 0,5 ml de suspensie de tulpină *Salmonella tyfimumrium* în diluție 10^6 , conform standardului de turbiditate, au fost constatate modificări de comportament ale animalelor, manifestate prin diminuarea activității de conduită. Din cele 10 animale, în termeni de 48-72 ore, 7 au decedat. La necropsie s-au determinat următoarele semne de peritonită: hiperemie accentuată a peritoneului cu exudat tulbure în cavitatea abdominală, în cantitate neînsemnată, fibrină gelatinoasă între ansele intestinale, distensie a anselor intestinale. În toate cazurile de deces, examenul bacteriologic a stabilit creșterea unor tulpini mixte - *E. Coli* și *Salmonella tyfimumrium* (fig. 6 și 7), șobolanii cu monocultură depistată (*Salmonella tyfimumrium*), fiind vii. La

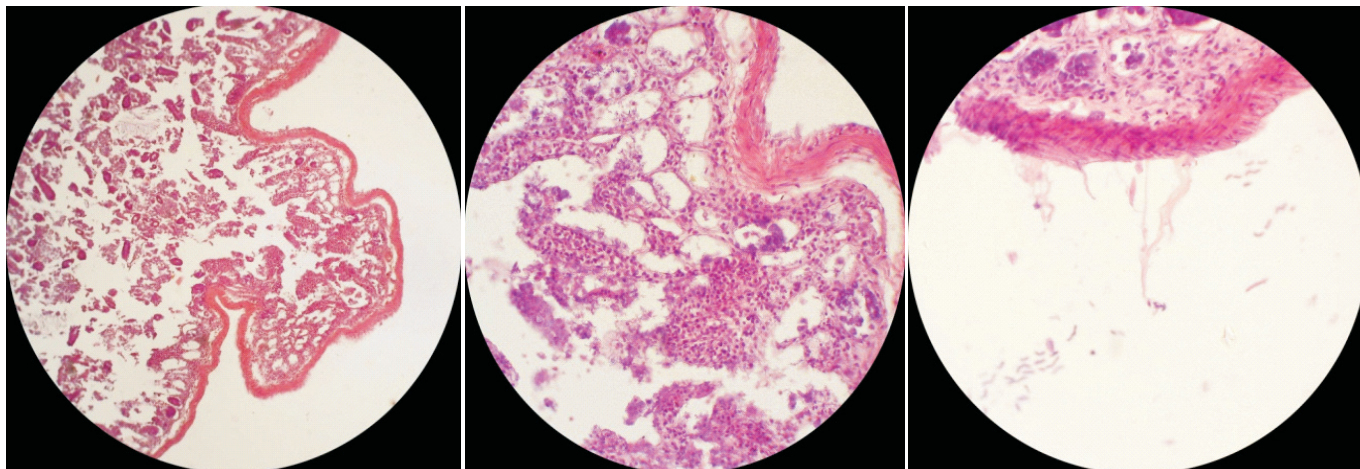


Fig. 6. Aspectul morfologic al fragmentelor intestinale, prelevate în grupa a II de studiu experimental. Colorație hematoxilin-eozină, 10x15. Distensie a intestinului, descumare a epiteliului mucoasei, denudare a vilozităților intestinale, infiltrație leucocitară, microbi în cavitatea abdominală.

sacrificarea lor s-a atestat hiperemie moderată a peritoneului cu distensie intestinală insignifiantă.

În fig. 8 e reprezentată dinamica supraviețuirii animalelor din grupa a II, în funcție de termene, din momentul inoculării agentului microbial.

În grupa a III, peste 12 ore din momentul injectării a 0,5 ml de suspensie *Salmonella tyfimurium*, în diluție 107, s-au constatat modificări de comportament ale animalelor: diminuarea activității de conduită, obnubilare, dereglări de orientare în spațiu. În acest lot decesul ($n = 8$) a survenit pe parcursul a 24-48 ore, din momentul infectării, supraviețuind 2 animale. Examenul bacteriologic al lichidului intraabdominal a identificat în 6 cazuri creșterea concomitentă a tulpinii *Salmonella tyfimurium* și a *E. Coli*, iar în 4 cazuri (2 decese) monocultură de *Salmonella tyfimurium*. La necropsie au fost constatate macroscopic semne de peritonită generalizată avansată: exudat purulent tulbure în cavitatea abdominală, hiperemie a peritoneului cu depuneri de plăci fibrinice, dilatarea anșelor intestinale cu depozitare fibrinică pe suprafața lor. Examenul morfologic al fragmentelor de intestin subțire, a constatat dilatarea pronunțată a anșelor intestinale cu extezia pereților, mult mai exprimată comparativ cu animalele din grupa a II de studiu, asociată cu descumarea mucoasei intestinale și intensificarea proceselor de apoptoză (fig. 9).

În fig. 10 este reprezentată dinamica supraviețuirii animalelor din grupa a III de studiu, în raport cu termenele de injectare a agentului microbial.

În grupa a IV, după injectarea a 0,5 ml de suspensie de tulpină *Salmonella tyfimurium* în diluție 108, decesul animalelor experimentale a survenit în primele 12-24 ore. Macroscopic au fost determinate semne neînsemnate de peritonită indusă. În acest context putem presupune, că animalele date au decedat pe fundal de șoc endotoxic, determinat de un agent patogen virulent în dozaj excesiv. Ca argumentare a acestei ipoteze, poate servi identificarea bacteriologică exclusivă doar a tulpinei de *Salmonella tyfimurium*. În același timp datele morfologice relevă menținerea relativă structurală a peretelui intestinal, totodată evoluând procese de denaturare a micro-

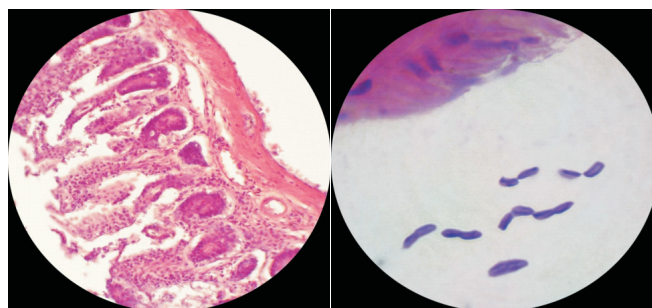
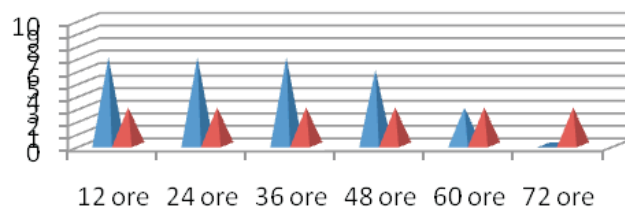


Fig. 7. Aspectul morfologic al fragmentelor intestinale, prelevate în grupa a II de studiu experimental. Colorație hematoxilin-eozină, 10x12. Edem al corionului mucoasei și submucoasei, denudare a vilozităților, microbi în cavitatea abdominală.



■ E.Coli + Salmonella ■ Salmonella tyfimurium

Fig. 8. Supraviețuirea animalelor din grupa a II de studiu experimental.

circulației intestinale, cu formarea microtrombilor, atât la nivel de intestin, cât și de organe viscerale (fig. 11, 12).

Discuții

Pe parcursul efectuării cercetărilor cu modelarea peritonitei experimentale, induse prin inocularea suspensiei patogene de *Salmonella tyfimurium*, tulpina 95 și studierea ulterioară bacteriologică și biochimică, (conform rândului scurt Hiss) a exudatului peritoneal la asocierea *E. Coli*, a examinărilor morfopatologice ale fragmentelor intestinale prelevate, am consemnat, că pe întreg parcursul studiului experimental,

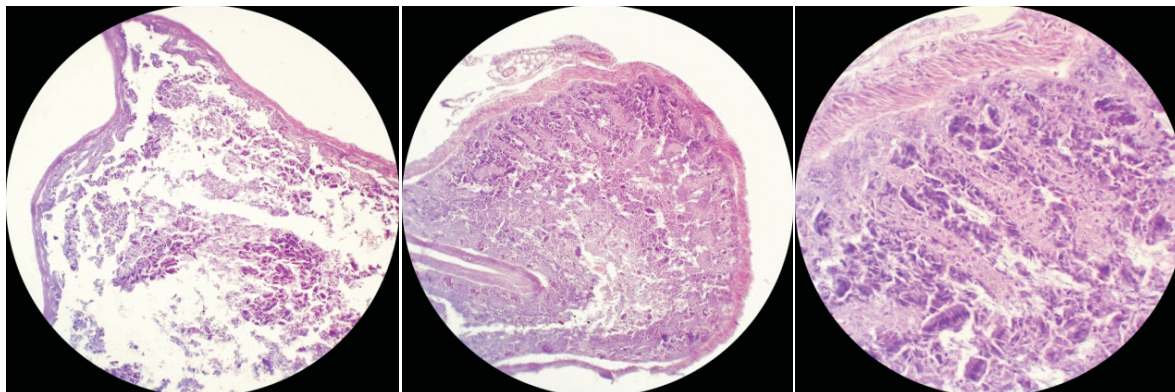


Fig. 9. Aspect morfologic al fragmentelor intestinale, prelevate în grupa a III de studiu experimental (colorație hematoxilîn-eozină, 10x15).

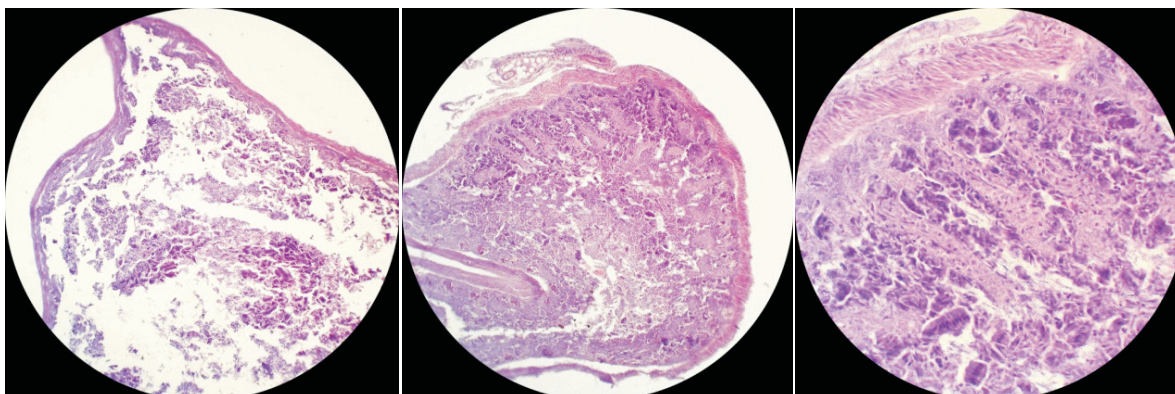


Fig. 10. Supraviețuirea animalelor din grupa a III de studiu experimental.

schimbările evolute au avut aceeași tendință de modificare, cât și un grad comparabil de expresivitate.

S-a constatat, că *Salmonella tyfimurium* poate fi aplicată eficient ca agent patologic, în scopul modelării peritonitei experimentale.

Astfel, la toate animalele studiate cu excepția celor, cărora li s-a inoculat intraabdominal ser fiziologic (n = 2), au fost atestate semne macro- și microscopice, caracteristice peritonitei, examenul bacteriologic confirmând în toate observațiile prezența acestui microorganism patogen în cavitatea abdominală.

În același timp, odată cu creșterea concentrației agentului patogen inoculat, *Salmonella tyfimurium* în diluție respectivă de 106, 107, 108, conform standardului de turbiditate, se amplifică gradul de severitate al peritonitei și se modifică volumul și caracterul exudatului peritoneal.

Deoarece, în lotul II de animale inoculate cu *Salmonella tyfimurium* în diluție 106, examenul necropsic a consemnat hiperemie accentuată a peritoneului cu exudat în cantitate neînsemnată, fibrină gelatinoasă între ansele intestinale, distensie a anselor intestinale, în lotul III (concentrație 107), se denotă macroscopic semne de peritonită cu depuneri de plăci fibrinice, dilatare a anselor intestinale cu depozitare fibrinică pe suprafața lor.

În grupa a IV de studiu (concentrație 108), nu am remarcat semne marcante de peritonită, acest fapt fiind explicabil prin decesul rapid al animalelor de studiu (în primele 12 ore - 6 și în următoarele 12 ore - 4) prin șoc endotoxic, confirmat în baza

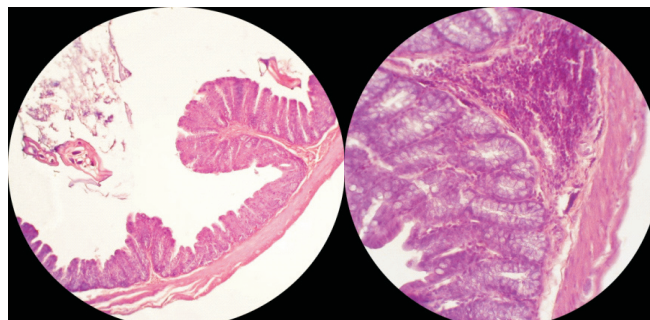


Fig. 11. Aspect morfologic al fragmentelor de colon în grupa a III de studiu. Colorație hematoxilîn-eozină, 10x15. Structurile relativ păstrate, dilatare paralizică a vaselor cu congestie și formare de trombi.

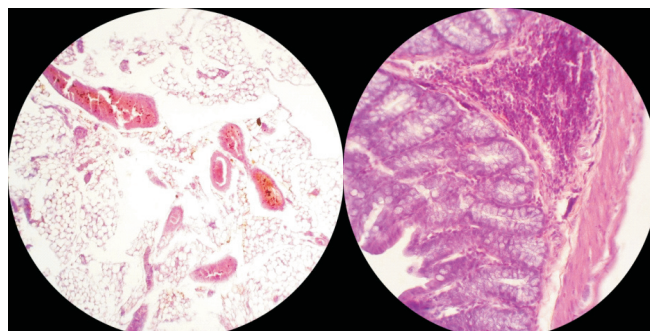


Fig. 12. Aspect morfologic al fragmentelor de colon în grupa a III de studiu. Colorație hematoxilîn-eozină, 10x15. Nodul limfoid, ganglion intramural, vase dilatate și congestionate, cu formare de trombi și marginalizare a leucocitelor.

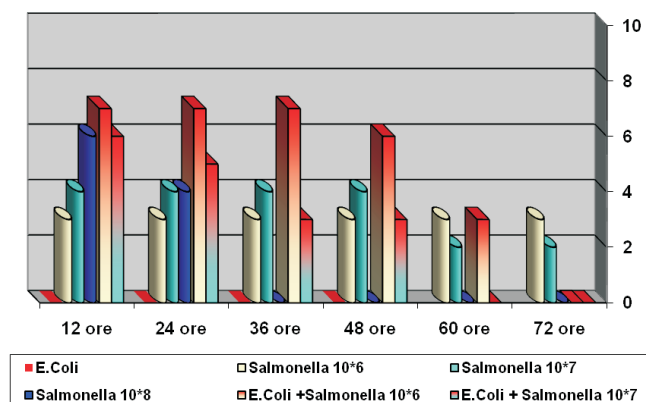


Fig. 13. Supraviețuirea animalelor experimentale în funcție de germele patologic, depistat sau asocierea lor (*Salmonella tyfimurium*, *E. Coli*).

studiilor necropsice, fiind depistate manifestări histologice caracteristice (perturbări de microcirculație cu hipoxie tisulară, formare de microtrombi atât în vasele peretelui intestinal, cât și la nivelul organelor vitale).

Totodată, în funcție de concentrația microorganismelor inoculate, s-a remarcat o conexiune între vindecarea și termenii de supraviețuire sau deces al animalelor experimentale.

Spre exemplu, în lotul II de animale inoculate cu *Salmonella tyfimurium* în diluție 10⁶, la care în exudatul peritoneal s-a identificat monocultura acestui germene patogen (n = 3), în decurs de 72 ore au supraviețuit toate animalele de studiu, pe când în grupa a III (concentrație 10⁷), mortalitatea în termenii respectivi a constituit 50 la sută din cazuri (din 4 șobolani au supraviețuit 2).

În grupa a IV de studiu (concentrație 10⁸), în decurs de 24 ore au decedat toate animalele, ca repercusiune a șocului bacteriologic și endotoxic, indus printr-o concentrație excesivă de agent microbial patogen.

Translocarea bacteriană - element patofiziologic agravant al peritonitei și insuficienței intestinale. Este binecunoscut faptul, că translocarea bacteriană reprezintă din punct de vedere patofiziologic un mecanism de migrație a microflorei din intestin prin lamina intestinală proprie, în nodurile limfice mezenterice, urmată de pasajul ulterior în spațiile extraintestinale sterile (cavitatea peritoneală, cavitatea pleurală, hemocirculația sistemică) (Berg R., 1983 [15]; Takesue Y., 2003 [16]).

Reieșind din aceste considerente am presupus empiric, că apariția în exudatul peritoneal a florei specifice lumenului intestinal și, în particular, a *E. Coli*, la animalele cu peritonită indusă experimental, constituie un indice obiectiv de evoluție a fenomenului de translocare bacteriană. Totodată, în decursul experienței am efectuat o analiză a relației între concentrația germenului inoculat intraabdominal cu frecvența translocării bacteriene și evoluția ulterioară a animalelor experimentale (supraviețuire, deces). Am constatat, că concomitent cu declanșarea peritonitei, are loc o deteriorare a permeabilității intestinale, cu penetrarea florei ambiante a lumenului intestinal în cavitatea abdominală, obiectivizată bacteriologic prin apariția *E. Coli* în exudat.

Deși numărul de animale experimentale, studiate în fiecare grupă aparte, nu ne-a permis de a efectua o analiză corelativă statistic veridică, cu toate acestea, am stabilit o tendință certă de evoluție a translocării bacteriene în peritonita indusă. Astfel, la animalele din grupa a II experimentală, asocierea *E. Coli* cu *Salmonella tyfimurium* a avut o incidență de 70 la sută din cazuri, iar în grupa a III de studiu - 60% din cei studiați. În cazul lotului IV putem admite absența translocării bacteriene prin faptul survenirii decesului rapid al animalelor experimentale, în rezultatul injectării unei concentrații excesive de agent microbial (*Salmonella tyfimurium* în diluție 10⁸), în același timp fiind insuficiente termenele de timp pentru progresarea și agravarea peritonitei cu evoluția translocării bacteriene.

Totodată, datele realizate denotă faptul, că superinfecția exudatului peritoneal prin translocare bacteriană, îmbinată cu concentrația excesivă a agentului microbial primar, care declanșează peritonita propriu-zisă, are o importanță crucială în evoluția ulterioară și a decesului animalului experimental.

În acest context am remarcat faptul, că în grupa a II de studiu, 3 din 10 animale experimentale au supraviețuit, pe când în grupa a III au decedat toate animalele, cu asociere a superinfecției *E. Coli*, în primele 48 ore (1-12 ore; 2-36 ore; 3-48 ore) din momentul inducerii în experiență, iar supraviețuirea indivizilor cu monocultură izolată (*Salmonella tyfimurium* în diluție 10⁷) a constituit doar 50 la sută dintre cazuri.

În fig. 13 și tabelul 1 sunt reprezentate schematic rezultatele cercetărilor la animalele experimentale, investigate în scopul percepției mai facile a rezultatelor realizate în cercetările de experiment.

Tabelul 1

Dinamica supraviețuirii animalelor experimentale în funcție de termenii de inducere în experiență și rezultatele examenului bacteriologic

Bacterii	12 ore	24 ore	36 ore	48 ore	60 ore	72 ore
Coli izolată	E.0	0	0	0	0	0
Salmonella 10 ⁶	3	3	3	3	3	3
Salmonella 10 ⁷	6	5	3	3	0	0
Salmonella 10 ⁸	6	4	0	0	0	0
Salmonella 10 ⁶ +E.Coli	7	7	7	6	3	0
Salmonella 10 ⁷ +E.Coli	6	5	3	3	0	0

Concluzii

1. Inocularea intraabdominală a suspensiei de *Salmonella tyfimurium*, tulpina 95 în diluție de 10⁶ poate fi aplicată efectiv în modelarea peritonitei experimentale la șobolanii albi adulți - *Swiss Webster*.

2. Concomitent cu creșterea concentrației agentului patogen indus (*Salmonella tyfimurium* în diluție respectivă de 10⁶, 10⁷, 10⁸ conform standardului de turbiditate), se amplifică gradul de severitate al peritonitei și se modifică volumul și caracterul exudatului peritoneal.

3. În dependență de concentrația microorganismelor patogene inoculate, se consemnează o legătură între perioada de supraviețuire sau deces al animalelor experimentale, concentrația de 10⁸ a *Salmonella tyfimurium*, conducând

spre deces rapid și, deci, fiind ineficientă în cadrul studiului experimental.

4. Odată cu evoluția peritonitei se deteriorează permeabilitatea peretelui intestinal, în rezultat se asociază fenomenul de translocare bacteriană, cu superinfecția exudatului peritoneal.

5. Translocarea bacteriană pe fundal de agent microbial primar contribuabil declanșării peritonitei, conduce spre agravarea peritonitei și posedă o importanță semnificativă în evoluția ulterioară a animalului experimental (supraviețuire/deces).

Bibliografie

1. Berg RD, Garligton AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in the gnotobiotic mouse model. *Infect. Immun.* 1979;23(1):403-409.
2. Wells CL. Relationship between intestinal microecology and the translocation of intestinal bacteria. *Antonie van Leeuwenhoek.* 1990;58(6):87-93.
3. Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, et al. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut.* 2003;52(4):439-451.
4. Sedman PC, MacFIE J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology.* 1994;107(5):643-649.
5. Ding L-A, Jie-Shou L. Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance. *World J. Gastroenterology.* 2003;9(11):2385-2389.
6. Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2002;5:685-694.
7. Попова ТС, Тамазашвили ТШ, Шестопалов АЕ. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. Москва. Медицина. 1991;240.

8. Schneeman BO. Gastrointestinal physiology and functions. *Br. J. Nutr.* 2002;88(Suppl.2):159-163.
9. Dobbins WO. Gut immunophysiology: a gastroenterologist view with emphasis on pathophysiology. *Am. J. Phys.* 1982;242(3):91-98.
10. Castro GA, Arntzen CJ. Immunophysiology of the gut: a research frontier for integrative studies of the common mucosal immune system. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and liver physiology.* 1993;28(4):G599-G610.
11. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br. J. Nutr.* 2005;93(Suppl.1):S41-S48.
12. Nieuwenhuijzen GA, Deitch EA, Goris RJ. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur. J. Surg.* 1996;162(4):259-273.
13. MacFIE J. Bacterial translocation in surgical patients. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1997;79(3):183-189.
14. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine.* 2003;9(5):517-522.
15. Berg RD. Translocation of indigenous bacteria from the intestinal tract. In: *Human intestinal Microflora in health and Disease.* London: Academic Press. 1983;333-352.
16. Takesue Y, Sakashita Y, Yokoyama T. Bacterial translocation. *Nippon Rinsho.* 2003;61(Suppl.3):280-284.

Gheorghe Anghelici, dr. h., conferențiar cercetător
Șef al laboratorului Hepatochirurgie
Catedra Chirurgie nr. 2
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. A. Russo, 11
Tel.: 492123
E-mail: gh_anghelici@yahoo.com

Recepționat 4.02.2010

ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI

Причины и уровень госпитализации больных отоларингологического профиля

Г. М. Рустамова

Кафедра оториноларингологии

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, Баку

G. M. Rustamova

Causes and Rates of Emergency Hospitalization in Otolaryngology

Otolaryngologic care is one of the medical services which the population widely uses. Nosologic reasons of this care can not be investigated at separate medical institutions practically. It has been revealed that the need for emergency hospitalization on a structure of otolaryngology remains stable, however the need decreases for planned hospitalization significantly.

Key words: otolaryngologic observation, planned and emergency hospitalization.

Реферат

Отоларингологическая помощь является одной из востребованных медицинских услуг. Необходимость в этой помощи по отдельным медицинским учреждениям практически не изучена. В исследовании за единицу наблюдения принят пациент, нуждающийся в стационарной помощи отоларингологического профиля. Было выявлено, что потребность в неотложной госпитализации отоларингологических больных остается стабильной, а потребность в плановой госпитализации значительно уменьшается.

Ключевые слова: отоларингология, плановая и неотложная госпитализация.

Введение

Для улучшения качества медицинских услуг большое значение придается изучению причин заболеваемости населения и обращаемости за медицинской помощью [1, 2, 3, 5]. Одной из медицинских услуг, пользующихся спросом, является отоларингологическая помощь. Необходимость в этой помощи по отдельным медицинским учреждениям практически не изучена. Среди показателей заболеваемости населения представлены, в основном, заболевания уха, что не дает полной информации о прочих отоларингологических патологиях. Поэтому важно изучение распространенности всех заболеваний, находящихся в непосредственной компетентности врача отоларинголога.

Цель исследования - изучить структуру плановой и неотложной госпитализации больных отоларингологического профиля.

Материал и методы

Было обследовано 2856 детей и 5448 взрослых. Наблюдение проводилось на базе стационаров отоларингологического профиля. Была собрана информация о диагнозе, возрасте и поле больных, госпитализированных по плановым и неотложным показаниям. Потребность в госпитализации была определена путем учета фактических причин госпитализации и по экспертной оценке обращений в поликлиники.

В исследовании за единицу наблюдения принят пациент, нуждающийся в стационарной помощи отоларингологического профиля. Статистическая обработка проводилась по методу анализа качественных признаков [4].

Результаты и их обсуждение

В таб. 1 приведена общая характеристика полученных данных. Очевидно, что основное место среди

фактической причины случаев госпитализации детского населения занимают воспалительные заболевания ($50,5 \pm 0,94\%$).

Также высок процент госпитализации детского населения по другим заболеваниям, таким как воспалительные процессы носа, горла и прочих органов ($42,9 \pm 0,93\%$). Процент патологий (инородные тела, кровотечения), играющих важную роль в неотложной госпитализации относительно низок (соответственно $4,5 \pm 0,39\%$ и $2,1 \pm 0,27\%$). Согласно экспертной оценке, фактическая госпитализация детского населения в 1,37 раза меньше требуемого их количества. Соотношение необходимой госпитализации по воспалениям уха составляет 1:1,13, а для других отоларингологических болезней 1:1,70. В связи с этим, согласно экспертным оценкам, меняется нозологическая структура причин госпитализации детского населения: воспалительные заболевания уха – 41,7%, инородные тела ЛОР органов – 3,3%, носовые кровотечения – 1,7% и прочие патологии – 53,3%.

Первое место среди основных причин фактической госпитализации взрослого населения (старше 15 лет) занимают сгруппированные, как „прочие патологии” – хронические тонзиллиты, аденоиды, искривления носовой перегородки и другие болезни не воспалительного характера ($58,3 \pm 0,67\%$). Распространенность патологий, нуждающихся в неотложной госпитализации, составила соответственно: воспалительные заболевания уха – $19,6 \pm 0,54\%$, воспаления носоглотки – $12,6 \pm 0,45\%$, травмы – $4,3 \pm 0,27\%$, носовые кровотечения – $4,1 \pm 0,27\%$ и инородные тела – $1,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$).

Согласно экспертному заключению, фактическая госпитализация взрослого населения в 1,3 раза меньше их потребности (по воспалительным заболеваниям уха в 1,1 раз, по другим патологиям в 1,5 раз).

Таблица 1

Частота причин плановой и неотложной госпитализации отоларингологического профиля

Население	Причины госпитализации	Общее количество		Из них				Уровень госпитализации (на 10000 человек)	
		1	2	Плановые		Неотложные		Плановые	Неотложные
				1	2	1	2		
	Воспалительные заболевания уха	1443	1651	1098	1238	345	393	26,6	8,6
Детское (до 15 лет)	Инородные тела ЛОР органов	128	128	---	---	128	128	---	2,8
	Носовые кровотечения	60	68	---	---	60	68	---	1,5
	Другие причины	1225	2085	1120	1975	105	110	43,1	2,3
	Итого:	2856	3932	2218	3213	638	699	69,7	15,2
Взрослое (15 лет и старше)	Воспалительные заболевания глотки	685	712	418	434	267	278	3,1	2,0
	Травмы ЛОР органов	234	262	---	---	234	262	---	1,9
	Воспалительные заболевания уха	1066	1127	818	867	248	260	6,1	1,8
	Носовые кровотечения	221	228	---	---	221	228	---	1,6
	Инородные тела ЛОР органов	65	68	---	---	65	68	---	0,5
	Другие причины	3177	4713	2826	4357	351	356	30,7	2,5
	Итого:	5448	7110	4062	5658	1386	1452	39,9	10,3

Примечание: 1 – фактическое число, 2 – экспертными дополнениями.

Распределение случаев госпитализации на плановые и неотложные группы показывает, что их доля близка друг к другу по общей госпитализации детского (соответственно 77,7% и 22,3%) и взрослого населения (74,6% и 25,4%). Выявляется небольшая разница по отдельным патологиям (воспалительные заболевания уха среди детского населения – 76,1 и 23,9%, взрослого населения – 76,8% и 23,2%; по патологиям, относящимся к другим группам соответственно: 91,5% и 8,5%; 88, %9 и 12,1%).

Отметим, что нозологическая структура причин неотложной госпитализации среди детского и взрослого населения имеет отличительные черты. Так, последовательность причин фактической госпитализации детского населения по неотложным показаниям (I место – воспалительные заболевания уха, $54 \pm 1,97\%$; II место – инородные тела, $20,1 \pm 1,59\%$; III место – носовые кровотечения, $9,4 \pm 1,16\%$) резко отличается от взрослого населения (I место – воспалительные заболевания глотки, $19,2 \pm 1,1\%$; II место – воспалительные заболевания уха, $17,9 \pm 1,0\%$; III место – травмы, $16,9 \pm 1,0\%$).

Надо отметить, что оценка случаев неотложной госпитализации, по заключениям экспертов, имели достаточное сходство с фактическим положением. Так, например, согласно экспертному заключению, частота необходимой неотложной госпитализации мало отличалась от фактической неотложной госпитализации (их соотношение у детей 1:1,1; у взрослого населения 1:1,06). Как указано выше при плановой госпитализации это соотношение было больше [1, 3].

Таким образом, структура по нозологическим причинам случаев плановой и неотложной госпитализации населения по отоларингологическому профилю отличается друг от друга среди детей и взрослых и имеет различные уровни. Фактическая госпитализация не отражает реальные потребности населения. Для планирования отоларингологической помощи необходима экстренная коррекция фактических данных. Учитывая это, мы установили уровень (частоту) потребности в госпитализации по отоларингологическому профилю на каждые 10000 человек населения. Согласно полученных нами сведений частота плановой и неотложной госпитализации на 10000 человек соответствующих групп населения у детей составляет 69,7 и 15,2, у взрослых – 39,9 и 10,3.

Ожидаемый уровень плановой и неотложной госпитализации на каждые 10000 взрослого населения составил 47,3 и 11,5. В литературе информация об уровне этих показателей относится к 70 годам прошлого столетия [1, 2, 3]. Указано, что на 10000 человек городского населения приходится по всем профилям 550 случаев неотложной госпитализации. Из них 1,7% по отоларингологическому профилю (то есть на каждые 1000 человек населения 9,4 выпадает случаев госпитализации по отоларингологическому профилю). Отметим, что в тот период частота случаев госпитализации по отоларингологическому профилю на каждые 10000 человек составила 106 человек. Следовательно, соотношение случаев неотложной и

плановой госпитализации составляет 1:10. Показатели плановой и неотложной госпитализации населения по отоларингологическому профилю (47,3 и 11,5) из полученных нами сведений значительно отличаются от показателей, приведенных в литературе (96,6 и 9,4). Несмотря на сходство уровня неотложной госпитализации (соответственно 11,5 и 9,4), частота плановой госпитализации (47,3 и 96,6) резко отличаются. Это связано с тем, что за последние 10-летия в нашей стране госпитализация по всем профилям, а также по отоларингологическому профилю уменьшилась в 3-4 раза.

Таким образом, соотношение потребности в неотложной госпитализации больных отоларингологического профиля остается стабильным, однако потребность в плановой госпитализации значительно уменьшается.

Выводы

1. В последние годы потребность населения в стационарной отоларингологической помощи уменьшилась. Уменьшение связано с увеличением плановой госпитализации, тогда как потребность в неотложной госпитализации остается стабильной.

2. Уровни плановой госпитализации взрослого населения (70,0% и 39,9% на 1000 населения) отличны от неотложной госпитализации (15,2% и 10,3% на 1000 населения).

3. Основные причины плановой госпитализации – воспаление уха и глотки, мало зависят от возраста населения, однако, по причинам неотложной госпитализации разница между детским и взрослым населением большая.

4. Детское население чаще неотложно госпитализируется в связи с воспалительными заболеваниями уха 8,6 на 10000 человек и уровень этого показателя в 4 раза выше у взрослого населения (1,9).

Литература

1. Зайцев ВС, Ковтуненко ВВ, Грановская ЕМ. и др. Состояние неотложной оториноларингологической помощи населению г. Днепропетровска и перспективы её улучшения в отоларингологии УССР. Львов, 1983;19–21.
2. Основы организации экстренной стационарной медицинской помощи. Под ред. Б. Д. Комарова. М. 1981;240.
3. Малов НИ, Чураков ВИ. Современные основы и методы планирования развития здравоохранения. М. 1983;295.
4. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М.1999;459.
5. Щепин ВО, Ларионов ЮК, Понамарёв ИВ. К вопросу о совершенствовании высокоспециализированной медицинской помощи. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2006;3:43-46.

Corresponding author

Rustamova, Guria Magir kizi, Senior Laboratory Doctor
 Department of Otolaryngology
 State Institute of Advanced Medical Studies "A. Aliev"
 District 3165, Tbilisi Blvd
 Baku, 370000, Azerbaijan
 Tel.: (99412) 4314841
 E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received April 16, 2010; revised manuscript May 10, 2010

Aspecte epidemiologice și economice în shigeloză

V. Tabac

Catedra Epidemiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Epidemiological and Economic Aspects of Shigellosis

This article reflects the epidemiological aspects of shigellosis in Moldova as well as its economic impacts during the year 2008. Shigellosis accounted for 4.68% of all digestive infections in 2008, and the average cost of a single shigellosis case, comprising medical and social welfare services, was 8037 lei. The cost of medical services, which was equal to 6992 lei, was determined by the specificity and dimension of the epidemic's outbreak, the severity of the disease and the proportion of the affected population. Social assistance allowance (indirect costs), which was equal to 1045 lei, was determined primarily by the age of the affected population and the duration of the temporary incapacity to work, especially for children aged 2-6 years, who required the care of a family member during the illness.

Keywords: shigellosis, epidemiology, economic indicators.

Эпидемиологические и экономические аспекты шигеллезов

В статье освещены эпидемиологические аспекты шигеллеза в Республике Молдова и экономические расчеты стоимости одного случая заболевания в 2008 году. Доля шигеллезов в общей структуре кишечных инфекций составила в 2008 году 4,6%, а средняя стоимость лечения одного больного, включая медицинские услуги и социальную помощь – 8037 лей. При этом стоимость медицинских услуг (прямые затраты), равна 6992 лей, и определяется особенностями, размерами эпидемического очага (территориальные границы), тяжестью заболевания и контингентом инфицированного населения. Ассигнование на социальную помощь (косвенные затраты) связаны, в первую очередь, с возрастом инфицированных, длительностью периода нетрудоспособности и составляет в среднем 1045 лей. В первую очередь это касается организованных детей в возрасте 2-6 лет, требующих ухода со стороны членов семьи.

Ключевые слова: шигеллез, эпидемиология, экономические показатели.

Introducere

Succesele înregistrate pe parcursul ultimelor decenii în domeniul combaterii bolilor diareice acute au condus, practic, la stoparea epidemiilor și a diminuării intensității izbucnirilor epidemice prin shigeloză. Totodată, îmbunătățirea continuă a condițiilor de trai și muncă, creșterea eficienței măsurilor de profilaxie, întreprinse în masă, nu influențează esențial nivelul morbidității sporadice, fapt care se găsește într-o contradicție cu tendințele generale de dezvoltare socio-economică a unei societăți [8, 9].

Actualitatea shigelozei ca infecție digestivă se explică prin nivelul răspândirii ubicuitare, probabilității evoluției în forme grave și cronice, eficacității reduse a măsurilor de combatere și profilaxie. Conform OMS anual în lume decedează aproximativ 1 mln de persoane. Cota morbidității maxime (70%) printre copiii cu vârsta cuprinsă între 2-7 ani, influențează esențial asupra termenului de spitalizare și duratei incapacității de muncă pentru îngrijirea copiilor bolnavi [2, 11, 13].

Eficacitatea epidemiologică înaltă a sistemului măsurilor antiepidemice, condiționată de combinarea măsurilor de profilaxie, curative și antiepidemice, asigură un efect nu numai social (prevenirea apariției cazurilor noi de îmbolnăvire, limitarea răspândirii teritoriale, reducerea gravității și a cazurilor de deces), dar și un efect economic considerabil. Evaluarea și utilizarea valorii medii a prejudiciului economic (pentru un caz de boală), în cadrul supravegherii epidemiologice a bolilor infecțioase, va servi drept condiție (factor) necesară de majorare a eficacității activității Serviciului de Supraveghere de Stat al Sănătății Publice.

Scopul: evaluarea impactului economic (valoarea medie de cost al unui caz), determinat de shigeloză în Republica Moldova.

Material și metode

În calitate de material pentru investigații au servit datele din formularele CMP, mun. Chișinău - F357/e, F315/e, F350/e și fișele de observație ale bolnavilor cu diagnosticul de shigeloză, tratați în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase pentru Copii, fișele de ambulator cu diagnosticul respectiv din cadrul IMSP Centru pentru anul 2008, anuarele statistice (1999-2008).

Evaluarea impactului economic, determinat de un caz de boală, a inclus mai mulți indicatori. Calculele s-au efectuat în baza următoarelor formule:

$$IE_m = C_{as} + C_{am} + C_t + C_{sd} + C_{lf} + C_{il} + C_{dt} + C_{ss} + C_{pp},$$

unde:

IE_m – impactul economic mediu pentru un caz de boală, lei;

C_{as} – cheltuieli financiare pentru întreținerea, investigația și tratarea unui caz de boală în staționar (asistența medicală spitalicească), lei;

C_{am} – cheltuieli financiare pentru asistența medicală primară a unui caz de boală în condiții de ambulator, lei;

C_t – cheltuieli financiare de transportare în staționar a unui bolnav, lei;

C_{sd} – cheltuieli financiare pentru supravegherea de ambulator a unui caz de boală, lei;

C_{lf} – cheltuieli financiare pentru anchetarea unui focar epidemic, lei;

C_{il} – cheltuielile financiare pentru investigarea de laborator a persoanelor de contact într-un focar epidemic, lei;

C_{dt} – cheltuielile financiare pentru efectuarea dezinfecției terminale într-un focar epidemic, lei;

C_{ss} – cheltuieli financiare pentru acordarea subvențiilor sociale unui caz de boală, lei;

C_{pp} – prejudiciul în producție, determinat de un caz de boală, lei.

Fiecare indicator s-a evaluat, studiind raportul sumei cheltuielilor aduse de fiecare caz în parte la numărul de cazuri analizate, după următoarea formulă:

$$C_{ms} = (C_1 + C_2 + C_3 + C_n) / N, \text{ unde:}$$

C_{ms} – costul mediu al unei acțiuni, lei;

$C_{1,2}$ – cheltuieli financiare pentru fiecare caz de boală;

N – numărul de cazuri analizate.

Rezultate și discuții

Ponderea shigellozei în structura generală a infecțiilor digestive pe parcursul ultimilor ani (1999-2008) a variat în limitele a 4-12%, pentru anul 2008 acest indice a fost de 4,6% (fig. 1).

În același timp considerăm, că cota morbidității prin shigeloză în realitate este mult mai mare, datorită faptului subestimării incidenței reale din cauza numeroaselor forme ușoare și atipice de boală, diagnosticate ca enterite, enterocolite, gastroenterocolite de etiologie necunoscută. Conform unor date de literatură, ponderea shigellozei variază de la 38,0 la 54,0% [1, 3].

Pe parcursul ultimilor zece ani, morbiditatea prin shigeloză se caracterizează printr-o evoluție ciclică, cu perioade de ascensiune și descensiune, determinându-se o tendință de diminuare de la 83,0 ‰ în anul 1999, până la 20,8 ‰ în anul 2008 (fig. 2). Nivelul mediu al morbidității prin shigeloză pe parcursul acestei perioade constituie - 40,2 ‰, un nivel înalt, ceea ce denotă actualitatea acestei probleme în țară.

Dependența nivelului morbidității de condițiile socio-economice a determinat o răspândire mai intensivă a shigellozei în mediul urban (60,4%) (fig. 4), înregistrată îndeosebi în instituțiile preșcolare și colectivitățile cu sursă comună de alimentație. Nivelul înalt al morbidității printre copii, comparativ cu cel la adulți (fig. 3), reflectă receptivitatea înaltă a copiilor, condițiile favorabile de contaminare și nerespectarea regulilor de igienă personală, adresabilitatea majoră după ajutor medical și, respectiv, o depistare mai mare comparativ cu adulții.

Din literatura de specialitate este cunoscut faptul, că complexul măsurilor anti-epidemice în focarele cu shigeloză, debutează prin asistența medicală primară a bolnavului, urmată de spitalizare, dezinfecție terminală, evaluarea epidemiologică a focarului, examinarea de laborator a probelor și supravegherea medicală ulterioară a persoanelor de contact [6, 12].

În cadrul studiului a fost schițată „imaginea” unui caz mediu de boală, care a inclus evaluarea cantitativă a măsurilor medicale, întreprinse în focar, din momentul adresării bolnavului până la finele perioadei de dispensarizare.

Printre acțiunile medicale un rol semnificativ revine măsurilor anti-epidemice, întreprinse în focarele epidemice. Persoanele cu diagnosticul preventiv de BDA (sau shigeloză) au fost supuse investigațiilor, cu completarea fișelor de anchetă epidemiologică (F357/e) sau/și a proceselor verbale (F315/e). Cele mai frecvente obiective suspecte ca loc de contaminare (infectare), investigate de specialiștii CMP mun. Chișinău în anul 2008, au fost instituțiile de învățământ și instituțiile de alimentație publică. Drept componente de bază în evaluarea cheltuielilor pentru investigațiile epidemiologice au servit

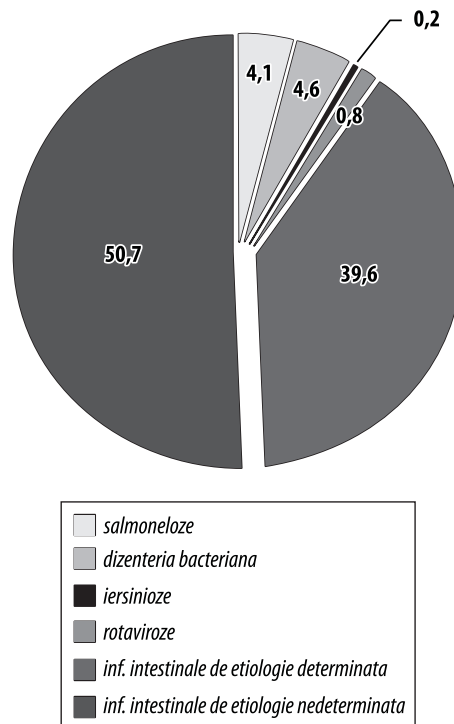


Fig. 1. Structura etiologică a BDA în Republica Moldova, anul 2008.

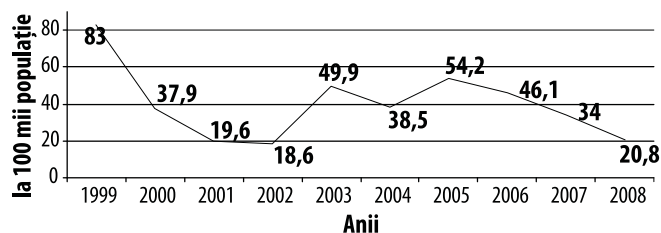


Fig. 2. Dinamica morbidității prin shigeloză în Republica Moldova (1999-2008).

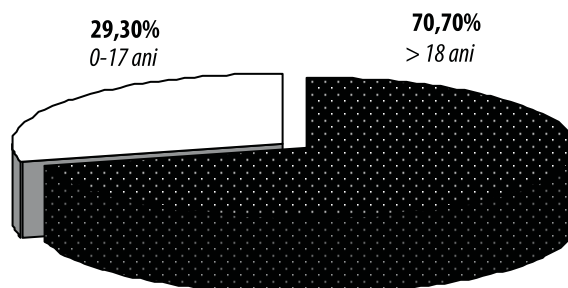


Fig. 3. Structura shigellozei conform grupelor de vârstă în Republica Moldova (a.1999-2008).

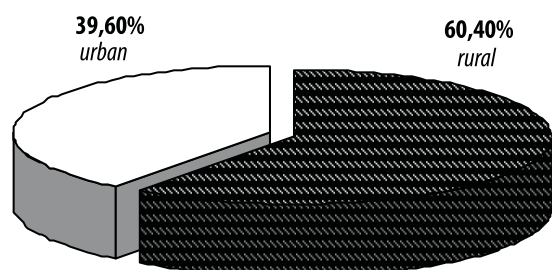


Fig. 4 Structura shigellozei conform mediului de trai în Republica Moldova (a.1999-2008).

Tabelul 1

Volumul de lucru și timpul mediu, consumat la investigarea epidemiologică a unui focar epidemic cu shigelloză

Nr. d/o	Măsurile efectuate de CMP mun. Chișinău	Persoana executantă	Ațiunea	Timpul (ore) mediu de executare (Mo)	Costul (lei) mediu al unei ore de lucru (Cr*)
1.	Evaluarea epidemiologică la domiciliu, depistarea bolnavilor și a persoanelor de contact	Asistent epidemiolog	Drumul	1	12,3
			Chestionarea persoanelor respective	1	
2.	Anchetarea epidemiologică a bolnavului, internat în spital	Medic epidemiolog	Drumul	1	14,0
			Evaluarea epidemiologică, îndeplinirea documentației	1	
3.	Investigarea sanitaro-epidemiologică a obiectivului suspect ca loc de contaminare, lucrul de educație sanitar-igienică a angajaților obiectivului, întocmirea procesului verbal final	Medic epidemiolog	Drumul	1	14,0
			Evaluarea epidemiologică, convorbiri, îndeplinirea documentației	2	
		Asistent epidemiolog	Drumul	1	12,3
			Colectarea probelor	1	
4.	Pregătirea și transmiterea informației la MS al RM, CNȘPMP, în IMSP teritoriale pentru supraveghere și examinarea persoanelor de contact	Asistent epidemiolog	Transmiterea informației prin telefon, FAX	1	12,3

Legendă: C_r^* = Salariul mediu lunar/numărul mediu de ore lunar; Medic - 1914,7/136,5 = 14,0; Asistent - 1674,3/136,5 = 12,3

date, privind frecvența și caracterul vizitelor, volumul și orele de lucru în realizarea măsurilor antiepidemice de către specialiștii CMP, implicați în investigațiile respective (tab. 1).

Pentru efectuarea calculului cheltuielilor, suportate la anchetarea focarului epidemic cu shigelloză, a fost utilizată formula, propusă în Hotărârea Guvernului RM nr. 468 din 24.05.2005 [5]:

$$C_{if} = [(C_r \times M_o) \times S] + C_p, \text{ unde:}$$

C_r - costul orei de lucru al unui specialist (14,0 și 12,3 lei);

M_o - numărul mediu al orelor lucrate de un specialist (5 și 5 ore) [7];

S - numărul specialiștilor care au participat la efectuarea măsurilor antiepidemice (2);

C_t - cheltuieli pentru transportul public (16,0 lei) și costul serviciilor pentru transport (25,5 lei);

C_t - costul serviciilor pentru transport, suportate de CMP.

$$C_t = C_{km} \times N_{km} \text{ (25,5 lei), unde:}$$

$$C_{100 \text{ km}} = 138,5 \text{ lei,}$$

$$C_{1 \text{ km}} = 1,38$$

$$N_{km} = 18,5$$

C_{if} - cheltuieli suportate la anchetarea focarului (173 lei).

$$C_{if} = [(14,0 \times 5) + (12,3 \times 5)] + 41,5 = 173 \text{ lei.}$$

În complexul măsurilor antiepidemice, un rol important revine identificării sursei de infectare și depistarea precoce a cazurilor noi de îmbolnăvire. În acest scop se efectuează colectarea probelor pentru examinarea bacteriologică de la persoanele de contact, cât și de pe diferite suprafețe de la obiectul suspect. Volumul și specificul probelor recoltate în focarele investigate variază în funcție de tipul obiectului supus investigării. În cele mai frecvente cazuri, în scopul investigării bacteriologice au fost examinate instituțiile preșcolare, unde în mediu s-au examinat la enterobacterii patogene 20 de persoane de contact, au fost colectate 2 probe de apă, 10 lavaje la flora patogenă și 10 la bacterii coliforme. Cheltuielile financiare pentru examinarea persoanelor de contact într-un

focar cu BDA au fost calculate în baza următoarei formule:

$$C_{il} = (C_i \times N_i), \text{ unde:}$$

C_i - costul unei investigații de laborator (enterobacterii patogene-112 lei; investigarea apei-67 lei; flora patogenă-60 lei; bacterii coliforme-17 lei), prețurile investigațiilor au fost indexate cu-71%;

N_i - numărul investigațiilor de laborator efectuate;

C_{il} - cheltuielile suportate pentru investigarea de laborator a persoanelor de contact, 3144 lei;

$$C_{il} = (20 \times 112) + (2 \times 67) + (10 \times 60) + (10 \times 17) = 3144.$$

Shigelloza se include în grupul infecțiilor, pentru care dezinfecția terminală constituie o măsură medicală obligatorie. În anul 2008, în cele mai frecvente cazuri, dezinfecția terminală a fost efectuată de către specialiștii CMP, mun. Chișinău în instituțiile pentru copii. Principiul de calcul al cheltuielilor în efectuarea dezinfecției este analogic cu cel din cadrul altor maladii, expuse în publicațiile noastre anterioare, unde s-au evaluat cantitativ măsurile de dezinfecție pentru un focar de BDA. Drept suport informativ în efectuarea calculului au servit dispozițiile de dezinfecție finală-formularele nr. 350/e. În cadrul analizei economice a fost specificată metoda de dezinfecție, tipul și volumul dezinfectantului utilizat, numărul de ore și specialiștii implicați cât și cheltuielile de transport (tab. 2). Cheltuielile pentru dezinfecția terminală (C_{dt}) într-un focar cu BDA au fost evaluate în baza următoarei formule:

$$C_{dt} = [(C_r \times M_o) \times S] + C_{du} + C_{de} + C_t, \text{ unde:}$$

C_r - costul unei ore de lucru al specialistului (1794,5 lei/136,5 ore = 13,1 lei)

$$Sal_m = (1914,7 + 1674,3)/2 = 1794,5 \text{ lei;}$$

M_o - numărul mediu al orelor lucrate de un specialist (2,5 ore);

S - numărul specialiștilor care au participat la efectuarea dezinfecției terminale (3);

C_{du} - costul dezinfectanților (Profic 350 ml - 61,2 lei; Desam OX 400 ml - 62 lei, - 123,2 lei);

C_{de} - costul dezinfecției prin metoda de etuvă (23 lei);

Tabelul 2

Volumul și conținutul măsurilor de dezinfectie într-un focar cu BDA în mun. Chișinău, pentru anul 2008

	Num. de focare	Volumul dezinfectantului utilizat:		Cantitatea obiectelor dezinfectate (kg)	Num. Specialișt. executori (S)	Num. orelor de lucru (Mo)	Distanța parcursă în teritoriu (Nkm)
		Profic (ml)	Desam OX (ml)				
Total	42	14700	16800	840	3	105	777
Mediu	1	350	400	20	3	2,5	18,5

C_t – costul serviciilor pentru transport (25,5 lei);

$C_t = C_{km} \times N_{km}$, unde:

$C_{100 km} = 138,5$ lei

$C_{1 km} = 1,38$

$N_{km} = 18,5$

C_{dt} – cheltuielile suportate la efectuarea dezinfectiei terminale, 270 lei.

$C_{dt} = [(13,1 \times 2,5) \times 3] + 123,2 + 23 + 25,5 = 270$ lei.

Evaluarea cheltuielilor economice pentru asistența primară de ambulator presupune determinarea tipului și volumului (frecvenței) activității serviciului de asistență medicală primară: asistența medicală a bolnavilor în CMF (consultație), asistența medicală la domiciliu, măsuri curativ-profilactice, inclusiv investigațiile bacteriologice și clinico-diagnostice. În baza anamnezei și a examenului clinic general, la momentul adresării primare după asistență medicală de ambulator, la bolnavii incluși în studiu, s-a suspectat BDA. Pacienții respectivi au primit indicații de internare în staționar, fără a fi supuși examenelor de laborator suplimentare. Cel mai frecvent (97,0%) internarea în staționar s-a realizat prin intermediul serviciului medicinei de urgență (AMU). Costul unei solicitări medicale (C_t) în anul 2008 pentru mun. Chișinău a fost stabilit în mediu la 242,3 lei (tab. 4).

Este cunoscut faptul, că limitele teritoriale (frontierele) ale focarului epidemic se extind și asupra domiciliului bolnavului. În acest caz, asistența medicală de ambulator prevede examinarea persoanelor de contact și supravegherea medicală a focarului timp de 7 zile. În scopul examinării persoanelor de contact, într-un focar la domiciliu, au fost investigați bacteriologic, în mediu 2 persoane la enterobacterii patogene, cheltuielile pentru examinarea persoanelor de contact (C_{il}) fiind evaluate la 224 lei (112×2).

Cheltuielile financiare pentru asistența medicală primară de ambulator (C_{am}) au fost evaluate în baza următoarei formule:

$C_{am} = (C_c \times N_c) + (C_v \times N_v) + C_d + C_{il}$, unde:

C_c – costul mediu al unei consultații medicale (15 lei), indexat – 25,6 lei;

N_c – numărul mediu de consultații (2), medicul de familie, medicul infecționist;

C_v – costul mediu al asistenței medicale la domiciliu, focar (23 lei), indexat cu 71% – 39,3 lei;

C_d – costul mediu al investigațiilor clinico-diagnostice (0 lei);

N_v – numărul vizitelor la domiciliu (7);

C_{il} – costul investigațiilor de laborator - 224 lei (112×2);

C_{am} – costul asistenței de ambulator - 550,3 lei.

$C_{am} = (25,6 \times 2) + (39,3 \times 7) + 224 = 550,3$.

La externarea din staționar, în baza extraselor medicale, pacienții în mod obligator se adresează în instituțiile medicale teritoriale (centrele medicilor de familie - CMF). În cadrul

CMF se efectuează dispensarizarea copiilor de vârstă preșcolară și a adulților din categoria persoanelor, care activează în instituțiile de alimentare publică (grupe preeclitante). Pacienții cu shigeloză, tratați în staționar sau la domiciliu, sunt supravegheați de către medicul de familie și medicul infecționist timp de o lună, efectuându-se coproculturi (două, cu interval de 2 zile) la dizenterie (flora patogenă), peste 2-3 săptămâni din momentul externării. Cheltuielile financiare pentru supravegherea dispensarică (C_{sd}) au fost evaluate în baza următoarei formule:

$C_{sd} = (C_c \times N_c) + C_d$, unde:

C_c – costul consultației medicale repetate (medicul de familie, infecționistul) (10 lei), indexat – 17 lei;

C_d – costul investigațiilor (examinare la flora patogenă x 2), - 35 x 2 lei, indexate cu 71% - 120 lei;

N_c – numărul vizitelor repetate (4);

C_{sd} – cheltuieli pentru supravegherea de dispensar a shigelozăi (188 lei).

$C_{sd} = (17 \times 4) + 120 = 188$.

Spitalizarea bolnavilor cu shigeloză se efectuează în conformitate cu indicațiile clinico-epidemiologice. Analiza economică a cheltuielilor financiare pentru un caz mediu de boală, s-a efectuat pe un lot de pacienți-copii cu forme grave și medii de boală, tratați în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase pentru Copii, în anul 2008. Volumul și componența lotului de studiu s-a stabilit în funcție de frecvența de înregistrare a formelor clinice. Suma cheltuielilor materiale pentru un caz mediu de boală este determinată de severitatea bolii (tab. 3), care la rândul său, influențează asupra duratei de spitalizare (7,2-8,4 zile), volumul și costul investigațiilor paraclinice (350-644 lei), tratamentul administrat (82,2-217,4 lei). În baza extraselor din fișele de observație a fost evaluat tratamentul la externare, în sumă de 70 lei, care în majoritatea cazurilor a inclus preparate enzimatice (pancreatin, plestal, etc.) și probiotice (Linex, Iogurt, Lactacid, etc.), pentru o durată medie de 10-14 zile. Costul mediu al asistenței medicale spitalicești (C_{as}) pentru un caz de shigeloză a fost evaluat la 2424,5 lei (tab. 3).

Concomitent cu supravegherea medicală, realizată de personalul medical în condiții de staționar și la domiciliu, copilul bolnav cu shigeloză, îndeosebi cei de vârstă preșcolară, necesită îngrijire minuțioasă permanentă, ceea ce determină incapacitatea temporară de muncă a unui membru de familie. Subvențiile sociale (C_{ss}) au fost evaluate în baza costului unei zile calendaristice pentru îngrijirea bolnavului (copilului) în anul 2008, care a constituit – 61,01 lei și a duratei medii a unui caz de spitalizare (8 zile). Este bine cunoscut faptul, că fiecare zi pierdută (absența la serviciu) de un angajat, cauzează prejudicii economice. Prejudiciul în producție (C_{pp}) a fost evaluat, calculându-se produsul intern brut mediu timp

Tabelul 3

Cheltuielile financiare pentru asistența medicală (Cas) spitalicească a unui bolnav cu shigeloză în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase pentru Copii

Indicatorii	Shigelloza		
	formă gravă	formă medie	în mediu
Durata spitalizării, (zile)	8,4	7,2	7,8
Costul unei zile pat, (lei)	230	230	230
Suma cheltuielilor	1932	1656	1794
Cheltuieli pentru investigații	644	348,8	441
Cheltuieli pentru medicamente (CNAM)	217,4	82,2	124,5
Costul tratamentului la externare	66	64	65
Total cheltuieli pentru 1 caz, (lei)	2859,4	2151	2424,5
Numărul pacienților	10	24	34
Total cheltuieli, (lei)	28594	51624	82433

Legendă: 1. Costul unei zile/pat nu include și costul medicamentelor și investigațiilor paraclinice. 2. Cheltuielile pentru investigații obținute ca rezultat al evaluării costurilor conform Catalogului unificat de tarife pentru serviciile medico-sanitare, acordate de către instituțiile medico-sanitare publice republicane, municipale și raionale, Ordin nr. 466 din 19.12.2007, au fost indexate cu 71%, reieșind din cheltuielile reale ale instituțiilor medicale la acest compartiment: 376,6 lei – 644 lei, 204 lei – 348,8 lei, 257,9 – 441 lei.

de o zi pentru un locuitor (69,6 lei) la durata incapacității de muncă (8 zile), constituind – 556,8 lei (tab. 4).

Concluzii

1. Nivelul și cota înaltă a morbidității, contingentele de vârstă afectate, (preponderent copiii) și indicatorii economici evidențiază shigelloza în contextul BDA, ca problemă actuală de Sănătate Publică în Republica Moldova.

2. Volumul acțiunilor medicale (cheltuielile directe) este determinat de specificul și dimensiunile focarului epidemic (limitele teritoriale), forma de gravitate a bolii și contingentele de populație afectate, constituind în mediu 6992 lei.

3. Alocațiile asistenței sociale (cheltuielile indirecte) sunt determinate de contingentele de vârstă afectate, îndeosebi pentru copiii din colectivități cu vârsta de 2-6 ani, care necesită îngrijire din partea unui membru de familie pe parcursul perioadei de boală, constituind în mediu 1045 lei.

Bibliografie

- Cotelea A. Contribuții la optimizarea supravegherii epidemiologice în boala diareică acută etiologic nedeterminată: Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2009.
- Covric Z, Popovici F, Cotelea A. Unele aspecte epidemiologice ale morbidității prin Boli Diareice acute în mun. Chișinău. Materialele congresului VI al Igieniştilor, Epidemiologilor și Microbiologilor din Republica Moldova, 23-24 octombrie, 2008. Chișinău. 2008;229-232.
- Evtodienco V, Cojocar R. Sensibilitatea agenților cauzali ai infecțiilor intestinale la antibiotice. Materialele conferinței științifico-practice cu

Tabelul 4

Impactul economic provocat de shigelloză în anul 2008

Măsurile		Shigelloza
I. Măsurile medicale		
Asistență de ambulator (primară și specializată) (Cam)		550,3
Asistență medicală urgentă (AMU) (Ct)		242,3
Asistență medicală spitalicească (Cas)		2424,5
Lucrul în focar (CMP*)	Anchetă epidemiologică (Clf)	173
	Examinare de laborator (contacte, obiecte, etc) (Cil)	3144
	Dezinfecție (Cdt)	270
Supraveghere de dispensar (Csd)		188
Total pentru măsurile medicale		6992,1
II. Măsurile nemedicale		
Subvenții sociale (Css)		488
Prejudiciu în producție (Cpp)		556,8
Total pentru măsurile nemedicale		1044,8
Total, 1 caz mediu, lei		8036,9

Legendă: CMP* – Centrul de Medicină Preventivă

- participare internațională "CMP Chișinău - trecut, prezent și viitor", 23 octombrie 2009. Chișinău. 2009;232-237.
- Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 277 din 13.03.2003, privind Programul național de combatere și profilaxie a holerei și altor boli diareice acute pentru anii 2003-2010.
 - Hotărârea nr. 468 din 24.05.2005 despre aprobarea modului cu privire la compensarea prejudiciului, cauzat de încălcarea legislației sanitare în vigoare. Chișinău, 2005.
 - Leonte A. Evaluarea prejudiciului economic în intoxicațiile alimentare acute. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2008;5:31-34.
 - Darea de seamă despre activitatea specialiștilor CMP mun. Chișinău, anul 2008.
 - Munteanu T, Ciobanu M, Ceauș T, ș. a. Impactul economic al tratamentului pacienților cu maladii digestive în spitalul „Sfântul Arhanghel Mihail” din municipiul Chișinău. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională „CMP Chișinău - trecut, prezent și viitor” din 23 octombrie 2009. Chișinău, 2009;36-43.
 - Prisacari VI. Supravegherea epidemiologică - fundamentul luptei cu bolile contagioase (și nu numai) la etapa contemporană. Materialele Congresului IV al Igieniştilor, Epidemiologilor, Microbiologilor și Parazitologilor din Republica Moldova. Chișinău, 1997;20-23.
 - Protocolul clinic național. Boala diareică acută la copil. Chișinău, 2009.
 - Rusu G, Juravliov T, Alexeev T, ș. a. Boli infecțioase la copii (curs-manual). Chișinău, 2000;173-188.
 - Солодников ЮП, Иваненко АВ, Ефремова НВ, и др. Содержание и последовательность профессиональных действий эпидемиолога при расследовании вспышек и эпидемий кишечных инфекций. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008;1:101-105.
 - Зуева ЛП, Яфаев РХ. Эпидемиология. Санкт-Петербург. 2006;248.

Vasile Tabac, doctorand
 Catedra Epidemiologie
 USMF "Nicolae Testemițanu"
 Chișinău, str. Ștefan cel Mare, 165
 Tel.: 205148
 E-mail: vaseatabac@yahoo.com

Recepționat 27.01.2010

урсодеоксихолевая кислота

УРСОСАН

Первая звезда гепатологии



- Урсосан - препарат первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей
- Лечебные эффекты Урсосана: гепатопротективный, цитопротективный, антифибротический, иммуномодулирующий, регуляция апоптоза, антихолестатический, литолитический, гипохолестеринемический, антиоксидантный
- Воздействует на все известные звенья патогенеза заболеваний печени и желчевыводящих путей и не имеет аналогов по механизму действия
- Качество препарата по доступной цене

Контакт в Республике Молдова:
 тел. 0- 691-11-439, e-mail: liviupromed@mail.ru

 PRO.MED.CS
 Praha a.s.

ФАМОСАН

FAMOSAN

Состав и форма выпуска: Активное вещество - фамотидин.
Таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг, 40 мг.

Фармакологическое действие: Фамотидин является мощным антисекреторным препаратом, снижающим агрессивность желудочного сока. Вызывает дозозависимое подавление продукции соляной кислоты и уменьшение активности пепсина, что создает оптимальные условия для рубцевания язвы. Фамотидин в дозах 10-20 мг вызывает длительное снижение базальной секреции: через 2 часа - на 80-90%, через 6 часов - на 70-75%, через 10 часов - на 40-45%. Существенно не изменяет уровень гастрина в плазме. Фамотидин оказывает цитопротективное действие: повышается синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, увеличивается продукция слизи, улучшается кровоток. Кроме того, тормозит дегрануляцию тучных клеток, снижает содержание гистамина в периаульцерозной зоне и стимулирует процессы заживления язвы, увеличивая количество ДНК-синтезирующих клеток эпителия.

Фармакокинетика: Максимальная концентрация в плазме после перорального приема достигается через 1-2 часа. Ввиду слабой растворимости в липидах, биодоступность фамотидина составляет 40-50%. Период полувыведения - 2-3 часа. Фамотидин относится к слабым основаниям и является гидрофильным лекарственным веществом, которое практически не способно проникать в ткани и биологические жидкости (ЦНС, сердце, бронхи и др.) и вызывать побочные явления, свойственные блокаторам H_2 - гистаминовых рецепторов I поколения. Кроме того, фамотидин не взаимодействует с андрогенами и не вызывает половых расстройств. Элиминация в основном происходит через почки: 65-70% препарата экскретируется с мочой в неизменном виде. Фамотидин может назначаться пациентам с сопутствующими заболеваниями печени, так как печеночный метаболизм препарата незначительный.

Показания:

- Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка в фазе обострения, профилактика рецидивов
- Симптоматические (стресс-язвы, ятрогенные и др.) язвы
- Хронический панкреатит в фазе обострения
- Функциональная диспепсия
- Эрозивный и рефлюкс-эзофагит
- Профилактика кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
- Синдром Золлингера-Эллисона

Режим дозирования: При язвенной болезни 12-перстной кишки и желудка, а также при хроническом панкреатите в фазе обострения обычно назначают по 20 мг 2 раза в сутки или по 40 мг 1 раз в сутки на ночь. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 80-160 мг. С целью профилактики рецидивов назначают по 20 мг 1 раз в сутки перед сном.

Побочные действия: Диарея, тошнота, рвота, метеоризм, сухость во рту; головная боль, головокружение; усталость, сонливость; кожная сыпь; гипертрансаминаземия, лейкопения, тромбоцитопения.

Противопоказания: Беременность, лактация, повышенная чувствительность к фамотидину и другим блокаторам H_2 - гистаминовых рецепторов.

Особые указания: Перед началом терапии блокаторами H_2 - гистаминовых рецепторов необходимо провести гистологическое исследование, для того чтобы исключить злокачественный характер болезни. При хронической почечной недостаточности период полувыведения фамотидина значительно увеличивается и снижается его клиренс, что требует коррекции дозы препарата.

Упаковка: 10 и 20 таблеток, покрытых оболочкой

Производитель: PRO.MED.CS Praha a.s. (Чешская Республика)

Медицинский представитель в Молдавии – Ливиу Мунтяну
Телефон: 553246, 528092, 069111439 моб.

РАНИСАН®

RANISAN®

Состав и форма выпуска: Активное вещество - ранитидин.
Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Фармакологическое действие: Ранитидин имеет в своей химической структуре аминокетилное фурановое кольцо, заменившее имидазольное кольцо в циметидине. Это определяет более выраженную селективность и пролонгированность эффектов препарата. Основное действие ранитидина направлено на снижение агрессивности желудочного сока за счет подавления секреции соляной кислоты и пепсина. Это сопровождается снижением, главным образом, базальной и ночной секреции соляной кислоты, а также секреции, стимулированной пентагастрином, ацетилхолином и др. Кроме того, ранитидин тормозит дегрануляцию тучных клеток, снижает содержание гистамина в периульцерозной зоне и стимулирует процессы заживления язвы, увеличивая количество ДНК-синтезирующих клеток эпителия. Ранитидин практически не влияет на гормональный статус, иммунологическую реактивность, микросомальные ферменты печени и биотрансформацию других лекарственных соединений. Относится ко II поколению блокаторов H_2 - гистаминовых рецепторов.

Фармакокинетика: Максимальная концентрация ранитидина в плазме после перорального приема достигается через 1,5-2,5 часа. Биодоступность - 40-80%. Период полувыведения - 2-2,5 часа. Элиминация ранитидина в основном происходит через почки: 70% препарата экскретируется с мочой в неизменном виде. Ранитидин может назначаться пациентам с сопутствующими заболеваниями печени, так как печеночный метаболизм препарата незначительный.

Показания:

- Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка в фазе обострения, профилактика рецидивов
- Симптоматические (стресс-язвы, ятрогенные) язвы
- Хронический панкреатит в фазе обострения
- Функциональная диспепсия
- Эрозивный и рефлюкс-эзофагит
- Профилактика кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
- Синдром Золлингера-Эллисона

Режим дозирования: При язвенной болезни 12-перстной кишки и желудка, а также при хроническом панкреатите в фазе обострения обычно назначают по 150 мг 2 раза в сутки или по 300 мг 1 раз в сутки на ночь. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 450-900 мг (например, при синдроме Золлингера-Эллисона). С целью профилактики рецидивов назначают по 150 мг 1 раз в сутки перед сном.

Побочные действия: Диарея, тошнота, рвота, метеоризм, сухость во рту; головная боль, головокружение; усталость, сонливость; кожная сыпь; гипертрансаминаземия, лейкопения, тромбоцитопения.

Противопоказания: Беременность, лактация, повышенная чувствительность к ранитидину и другим блокаторам H_2 - гистаминовых рецепторов.

Особые указания: Перед началом терапии блокаторами H_2 - гистаминовых рецепторов необходимо провести гистологическое исследование, для того чтобы исключить злокачественный характер болезни. Перерыв между приемом антацидов и ранитидина должен быть не менее 1-2 часов, когда препараты применяются комбинированно.

Упаковка: 20 таблеток, покрытых оболочкой.

Производитель: PRO.MED.CS Praha a.s. (Чешская Республика)

Медицинский представитель в Молдавии – Ливиу Мунтяну
Телефон: 553246, 528092, 069111439 моб.



Regina Apelor Moldovei

БИО РЕКС – один из самых мощных современных иммуномодуляторов и антиоксидантов



КОМУ ПОЛЕЗНО. БИО РЕКС защищает организм от бактерий, вирусов, свободных радикалов. Он успешно борется с хроническими инфекциями, проблемами обмена веществ и замедляет старение на клеточном уровне. БИО РЕКС нужен тем, кто страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями, незаменим при сахарном диабете, неврозах, проблемах желудочно-кишечного тракта, тяжелых поражениях печени (цирроз, гепатит), аллергиях. Он является средством профилактики онкологических заболеваний, стимулирует специфический противоопухолевый иммунитет, тормозит деление опухолевых клеток. Наконец, БИО РЕКС – это способ восполнить силы и энергию для каждого.

ИЗ ЧЕГО ИЗГОТОВЛЕН. Кисло-сладкое на вкус коричневатое желе в вакуумной упаковке изготовлено из традиционных для народной медицины Юго-Восточной Азии растений. Молодые зеленые плоды папайи, зрелые дикие ананасы, манго и пыльца, собранная с цветов кокосового дерева, ферментируют с патентованным штаммом дрожжей в течение 100 дней. Натуральная глюкоза добавляется для остановки процесса ферментации.



БИО РЕКС – ферментный препарат улучшающий пищеварение

БИО РЕКС – смесь природных антиоксидантов

БИО РЕКС – иммуномодулятор



ÎM KABION-MEDICAL SRL

2004, R. Moldova, mun. Chişinău
bd. Ştefan cel Mare, 182, of. 109
tel/fax +37322 29 57 56 (serv.)
tel/fax +37322 22 19 66 (serv.)
E-mail: kabionmedical@mail.ru

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- ☛ Лабораторное оборудование и комплектующие
- ☛ Оборудование для ЛОР кабинетов
- ☛ Лазерное оборудование для хирургии и терапии
- ☛ Компьютерные томографы, литотриптеры, рентген - аппараты
- ☛ Наркозно-дыхательное оборудование
- ☛ Оборудование для интенсивной терапии и реанимации
- ☛ Физиотерапевтическое оборудование

НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ

- ☛ Проектирование и оснащение лабораторий: КДЛ, IVF, PCR, цитогенетических, и иммунологических.
- ☛ Оснащение рабочих мест специалистов: реаниматологов, хирургов, ЛОР, лаборантов, рентгенологов
- ☛ Обучение и методологическая поддержка специалистов.

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 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, numărul de telefon, adresa electronică.

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 12 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, номер телефона, электронный адрес.

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 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published in 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, phone number, e-mail.

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 hard copies of article and one electronic copy.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Professor, 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