

unilor preterminale și a structurilor receptoare) și ireversibile (fragmentarea, necroza granulară și respingerea porțiunii terminale a fibrei receptoare) se remarcă totodată și din partea aparatului receptor și în zonele reflexogene ale vaselor.

Concluzii

1. Dezvoltarea și constituirea aparatului nervos al plexurilor coroide sunt în corelare directă cu dezvoltarea plexurilor coroide și a rețelei vasculare a lor.

2. Datele morfometrice denotă faptul, că plexul coroid din ventriculul lateral include cel mai mare număr de conductori nervoși, iar plexul coroid din ventriculul III – cel mai mic număr de elemente nervoase.

3. Prezența terminațiilor nervoase libere în pereții vaselor și a substratului tisular denotă prezența zonelor reflexogene, ce contribuie la reglarea circulației sangvine cerebrale locale.

4. Microscopia electronică a confirmat prezența fibrelor nervoase mielinice și amielinice în plexurile coroide.

5. Experimental au fost stabilite unele surse de inervație a plexurilor coroide (ganglionul cervical și stelat).

6. În unele maladii (boala hipertonică și ateroscleroza) au fost depistate unele schimbări de gen reactiv și distructiv din partea elementelor aparatului nervos al plexurilor coroide.

Bibliografie

1. Albu I, Georgia R. Anatomia omului. București: Ed. Medicală, 1996.
2. Emerich DF, Vasconcellos AV, Elliot RB, et al. The choroid plexus: function, pathology and therapeutic potential of its transplantation. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2004;4(8):1191-201.
3. Engelhardt B, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H. Involvement of the choroid plexus in central nervous system inflammation. *Microsc Res Tech.* 2001;52:112-29.
4. Margues F, Sousa JC, Correia-Neves M, et al. The choroid plexus response to peripheral inflammatory stimulus. *Neuroscience.* 2007;144:424-430.
5. Pretorius J. Water and solute secretion by the choroid plexus. *Pflugers Arch.* 2007;454(1):1-18.

Corresponding author

Darii, Alexei, dr., conferențiar

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 192

Tel.: 205229

E-mail: dariealexei@yahoo.com

Manuscript received November 11, 2010; revised manuscript December 02, 2010

Utilizarea eritropoetinei umane pentru corijarea sindromului anemic la pacienții chirurgicali

Gh. Ghidirim, Gh. Rojnoveanu, S. Țințari, A. Danila, A. Caraman

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

Articol înaintat de către reprezentanța companiei farmaceutice „Rotapharm” în Republica Moldova

The Use of Human Erythropoietin in Surgical Patients' Anemia Correction

Recently, researchers focus attention to “secondary” anemia, caused by chronic somatic diseases. This heterogeneous group of anemia is the most common cause of anemia syndrome occurring in hospitalized patients. The purpose of this study was to study the usefulness of human erythropoietin in surgical patients' anemia correction. Anemias have one of the most frequently recorded pathological conditions in humans. Despite numerous investigations in this domain, many questions regarding the mechanism of evolutions and disease-modifying therapy remain incompletely deciphered. Erythropoietin, as a physiological regulator of erythrocytes in the blood, is undoubtedly a promising way in the domain. In that article, the authors published the results of using alpha-recombinant human erythropoietin (Reprethin) to correct secondary anemia caused by “chronic inflammation” to a group of surgical patients. The term of “chronic inflammation” is generic because, as is known in this group is included acute inflammatory diseases as well as diseases with non-inflammatory character. This group of diseases is characterized by trained and often refractory nature to usual treatment schemes. This material is an original research, which shows promising results.

Key words: human erythropoietin, anemia, surgical patients.

Применение человеческого эритропоэтина при анемии у больных хирургического профиля

В последнее время внимание исследователей обращено на „вторичные” анемии, вызванные хроническими соматическими заболеваниями. Это гетерогенная группа анемий является наиболее распространенной причиной малокровия у госпитализированных пациентов. Целью данного исследования было изучение целесообразности использования эритропоэтина при анемическом синдроме у больных хирургического профиля. Анемии представляют собой одно из наиболее часто встречающихся патологических состояний у человека. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, многие вопросы относительно механизмов, течения и этиопатогенического лечения остаются исследованными не до конца. Эритропоэтин, как физиологический регулятор уровня эритроцитов в крови, несомненно, является перспективным предметом исследования в данной области. В данной статье авторы публикуют результаты использования рекомбинантного человеческого альфа-эритропоэтина (препарата Репретин) для лечения вторичной анемии, вызванной „хроническим воспалением” в группе хирургических больных. Термин „хроническое воспаление” носит общий характер, поскольку, как известно, в эту группу входят острые воспалительные заболевания и заболевания невоспалительного характера. Данная группа заболеваний характеризуется хроническим течением и, зачастую, рефрактерностью к общепринятым схемам лечения.

Ключевые слова: эритропоэтин, анемия, хирургия.

Introducere

Anemia prezintă una dintre cele mai frecvente stări patologice înregistrate la om și este un termen generic, care caracterizează diminuarea cantității totale de hemoglobină în sânge, de obicei definită prin diminuarea concentrației de hemoglobină. În majoritatea cazurilor, cu excepția anemiilor feriprive și talasemiei, paralel cu diminuarea concentrației de hemoglobină, se diminuează și cea a eritrocitelor [1]. Deoarece în majoritatea cazurilor anemia este o manifestare a unei maladii, o clasificare strictă nozologică nu este posibilă. Mai mult ca atât în funcție de manifestarea clinică dominantă pacientul se adresează după ajutor medical la specialiști de diferite profiluri. Pentru chirurg sindromul anemic prezintă interes practic prin câteva aspecte. Primul, fără dubii, este anemia posthemoragică. Al doilea este determinat de anemiile, soluționarea cărora impun necesitatea intervenției chirurgicale, precum ar fi unele anemii hemolitice și hipersplenismul. Și, nu în ultimul rând, riscurile suplimentare comportate de pacientul anemizat care, potențial, sunt mult mai grave pentru bolnavii chirurgicali comparativ cu alte grupe de pacienți (dehiscentă de anastomoze, durată de convalescență prelungită etc).

În ultimul timp atenția cercetătorilor se focalizează spre anemiile „secundare”, determinate de maladiile somatice cronice. Această grupă neomogenă de anemii este cea mai frecventă cauză a sindromului anemic întâlnit la pacienții spitalizați. La această grupă de anemii se referă: anemiile în procese inflamatorii acute și cronice (sepsis, peritonită, abces pulmonar, boala Crohn etc), anemiile paraneoplazice, anemiile în endocrinopatii (hipotiroidism, diabet zaharat) etc [1]. Studii recente sugerează, că interpretarea veche a acestor anemii ca fierodeficitare este superficială și nu corespunde realității. Patogenia este mult mai complexă și implică multiple mecanisme și factori care, la moment, sunt contradictorii și insuficient descifrați [2]. Perceperea insuficientă a mecanismelor fiziopatologice face dificilă și corijarea anemiei. În trecut tratamentul era simptomatic și se limita la suport metabolic și hemotransfuzie. Implementarea în practica medicală a preparatelor farmaceutice de eritropoetină umană recombinată a condus la apariția noilor oportunități curative.

Scopul: examinarea eficacității eritropoetinei umane alfa-recombinată (Repreтин) pentru optimizarea condiției pacienților chirurgicali prin corijarea sindromului anemic.

Material și metode

Studiul a demarat în cadrul Clinicii Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” pe parcursul primelor două trimestre ale anului 2010. În lot au fost incluși adulți, care la momentul demarării studiului aveau nivelul hemoglobinei 95 g/l și trombocitele în limitele normei. Drept criterii de excludere au fost aprobate următoarele: hemoragii acute sau cronice considerabile recente, necesitatea transfuziei de concentrat eritrocitar, hipertensiune arterială severă, neoplasm depistat la pacient, hipersplenism, anemie diagnosticată la pacient (hemolitică, aplastică, carențială), sarcină sau perioadă postpartum, alergii la preparate medicamentoase.

Schema de tratament a constat în administrarea subcutanată în regiunea brațului sau periombilical a 4000 Un preparat (Repreтин), de 2 ori pe săptămână, pe parcursul unei luni calendaristice. Concomitent pacienților li s-a indicat o dietă echilibrată suplimentată cu preparate de fier. Înainte de a începe administrarea preparatului, pacientului i se preleva sânge cu înregistrarea nivelului hemoglobinei, eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor. Ulterior, la 2 săptămâni s-au prelevat probe de sânge pentru monitorizarea nivelului hematiilor. Datele obținute au fost introduse într-o foaie de lucru Excel 2007. Prelucrarea statistică a materialului s-a efectuat, utilizând criteriile testului *Student 1500*.

Rezultate

A fost selectat un lot de 25 pacienți, care corespundeau criteriilor înaintate. Ulterior, doi pacienți au fost excluși din lot din cauza, că nu au urmat completamente schema de administrare a preparatului într-un caz, iar în altul – pe parcursul administrării preparatului pacientul a fost supus unei transfuzii de concentrat eritrocitar. Deci, lotul final a constituit 23 de pacienți, vârsta medie a fost de 58.8 ± 4.1 ani, cu un raport femei/bărbați de 8/15. Repartizarea pacienților în funcție de maladia de bază a fost următoarea: proces morbid la nivelul țesuturilor moi sau scheletului (proces supurative, dereglări trofice) – 13, patologii chirurgicale abdominale (proces inflamatorii, hernii, traumatisme) – 10. Doar 8 pacienți nu au fost operați, în rest – au suportat intervenții chirurgicale de diversă amploare, variind de la asanarea colecțiilor purulente și amputații până la laparotomie curative. La 8 pacienți sindromul anemic a evoluat pe

parcursul tratamentului în staționar, în rest – semnele de anemie erau prezente și la spitalizare.

Nivelul inițial al hemoglobinei la începutul studiului a fost de $83,4 \pm 2,5$ g/l, la 2 săptămâni – $96,6 \pm 5,7$ g/l, iar la finele studiului, peste o lună, valoarea hemoglobinei a fost de $103,3 \pm 4,2$ g/l. Examineate în dinamică, după finisarea administrării preparatului, rezultatele se prezintă în felul următor: doi pacienți au decedat din cauza maladiei de bază, ultimele valori înregistrate ale hemoglobinemiei fiind de 92 g/l (după transfuzie de masă eritrocitară) și respectiv, 65 g/l. La 6 pacienți cu răspuns pozitiv la tratamentul administrat, după abandonarea curei, în termen de 1-6 luni nivelul hemoglobinei a revenit la valorile inițiale pe fondul persistenței maladiei somatice cauzale, care a condiționat spitalizări repetate. 11 pacienți examinați în dinamică prezintă un teren biologic în limitele normei și nu prezintă acuze determinate de sindromul anemic. În rest soarta pacienților este necunoscută, cert este faptul, că după ajutor medical repetat în instituția noastră nu s-au adresat. Pe durata studiului reacții adverse nu au fost înregistrate, preparatul fiind bine tolerat.

Discuții

Pentru prima dată eritropoetina a fost reprodusă de către MI Yake (1977), însă utilizarea clinică a acesteia a fost acceptată doar în 1987 pentru tratamentul anemiei determinate de insuficiența renală cronică. Ulterior, în 1990, a fost permisă administrarea la pacienții cu anemie determinată de HIV infecție, iar mai târziu (1993) și în practica oncologică [1]. Facilitarea producerii formelor farmacologice ale eritropoetinei și implementarea pe scară largă a acestora a demonstrat efecte clinice care nu sunt determinate de efectul stimulant al eritropoezei. Astfel, P Talving și coautorii (2010) documentează ameliorarea supraviețuirii pacienților cu traumatism cerebral sever, la care le-a fost administrată eritropoetina [3]. F Rezaeian și coautorii (2008) demonstrează efectul protectiv al preparatului în dereglări critice de perfuzie tisulară [4]. Deși aceste lucrări nu sunt recunoscute de către toți cercetătorii [5], doar studiile ulterioare pot clarifica pe deplin situația. În ceea ce privește efectul stimulant asupra eritropoezei, dubii nu există [6]. Eritropoetina este o glicoproteină, care reglează în mod fiziologic prin mecanism de feed-back etapele primare ale hematopoezei, determinând sporirea numărului eritrocitelor, din care motiv este clasat ca drog interzis utilizării pentru sportivi. Rolul acesteia în sindromul anemic de diferită genă nu este pe deplin clarificat. Demihov și colaboratorii (2002) arată că 63.6% gravide cu anemie au nivel scăzut de eritropoetină [7]. I Corcimar (2007) afirmă, că în 50% cazuri de anemii cronice inflamatorii este diminuată concentrația eritropoetinei [2], ceea ce argumentează raționalitatea administrării eritropoetinei în acest gen de anemie.

Deoarece preparatul acționează la verigile inițiale ale hematopoezei, efectul clinic apare la 2-3 săptămâni de la începutul administrării, însă la sistarea tratamentului, persistă până la o lună, dacă condițiile cauzale nu sunt soluționate. Durata efectului, posibil, este determinată de durata vieții

eritrocitelor noi formate. În lotul de referință concentrația hemoglobinei a sporit evident. În cazul corecției eficiente a maladiei de bază și utilizarea relativ scurtă (o lună) a preparatului a facilitat restabilirea fiziologică a hemogramei. În caz contrar preparatul a ameliorat sindromul anemic, însă la sistarea administrării acestuia hemoglobinemia descresce. Din aceste considerente o posibilă utilizare benefică a preparatului în chirurgie este pregătirea preoperatorie a pacienților pentru intervenții chirurgicale programate sau amânate. Administrarea preparatului la etapa de pregătire preoperatorie a pacientului cu anemie ar reduce necesitatea de hemotransfuzie, iar evoluția postoperatorie ar fi facilitată prin soluționarea chirurgicală a maladiei de bază în asociere cu stimularea eritropoezei. Desigur rezultatele noastre sunt preliminare și necesită examinare pe loturi reprezentative de pacienți. Se impune necesitatea studiilor privind concretizarea spectrului maladiilor ce ar beneficia de tratament. Rămâne de precizat contraindicațiile și schema optimală de administrare a preparatului la pacienții chirurgicali cu anemie cronică inflamatorie, precum și în alte situații clinice când se discută probabilitatea transfuziei de concentrat eritrocitar.

Concluzii

Preparatul Repretin pare a fi o achiziție importantă în schema de tratament a acestei categorii de bolnavi, care necesită investigare prin studii multicentrice. Este necesar de menționat, că nu pledăm pentru o indicație „oarbă”, a preparatului, fără diferențiere la toți pacienții chirurgicali cu anemie. Din contra, selectarea pacienților trebuie efectuată cu rigoare, de comun acord cu medicul hematolog, la excluderea altor condiții cauzale, deoarece anemia „cronică inflamatorie” este un diagnostic de excludere, iar tratamentul acestei categorii de pacienți este un lucru de echipă.

Bibliografie

1. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева. 4-е изд. Москва: НЬЮДИАМЕД, 2007;1275.
2. Corcimar I. Hematologie. Chișinău: Medicina, 2007;388.
3. Talving P, Lustenberger T, Kobayashi L. Erythropoiesis Stimulating Agent Administration Improves Survival After Severe Traumatic Brain Injury. A Matched Case Control Study. *Ann Surg.* 2010;251:1-4.
4. Rezaeian F, Wettstein R, Amon M. Erythropoietin Protects Critically Perfused Flap Tissue. *Ann Surg.* 2008;248:919-929.
5. Velmahos George C. Erythropoiesis and the Mystery of an Unexplained Survival Benefit. *Ann Surg.* 2010;251:5.
6. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. *Blood.* 1953;8:349-357.
7. Демихов ВГ, Пыхтунова ОИ, Самохина ТА, и др. Новый подход к лечению анемии у беременных. *Пробл. гематологии и переливания крови.* 2002;1:22.

Corresponding author

Țințari, Stanislav, doctorand
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, Str. Toma Ciorbă, 1
E-mail: dok.stas@gmail.com

Manuscript received November 15, 2010; revised manuscript
December 03, 2010