

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

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

Editorial Council

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

Editorial Staff

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

Curierul medical

MEDICAL COURIER *** МЕДИЦИНСКИЙ КУРЬЕР

Ministerul Sănătății din Republica Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Ministry of Health
of the Republic of Moldova.
Nicolae Testemițanu State Medical
and Pharmaceutical University



Министерство здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный Университет Медицины и
Фармации им. Н. А. Тестемитану

Issued bimonthly since 1958

Nr.6 (312)
2009

The Journal *Medical Courier*

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

Revista *Curierul medical*

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

Журнал *Медицинский курьер*

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

Index for subscriptions - 32130

Address of Editorial Office

192, Blvd. Stefan cel Mare, 192
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova
Phone: (+37322) 222715, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md



ISSN 1875-0666

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

CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ • CONTENTS

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

Gh. Granciuc, O. Tagadiuc	3
Influence of Zinc Picolinate on Osteoregeneration and Mineral Metabolism in Patients with Periodontitis and Application of Titam Implants Picolinat de zinc: corecția proceselor osteoregeneratoare la pacienții cu parodontită și aplicatori ai implanturilor din titan	
Chikh Ahmad Mahmoud	6
Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких Morpho-Functional Changes of the Cardio-Vascular System in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	
E. Тофан	11
Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности Optimization of Pharmacotherapy of Chronic Heart Insufficiency	
P. M. Мамедгасанов, Г. И. Азизова, Г. Р. Вагабова, Б. Б. Мустафаева, Э. Э. Абдуллаева, А. М. Эфендиев	15
Изменение белковой фракций плазмы крови при сахарном диабете и хронической почечной недостаточности Quantitative Changes of Protein Fractions in Blood Plasma in Different Metabolic Disorders	
A. Carauș, L. Popescu	19
Terapia antitrombotică – aspecte noi în sindromul coronarian acut fără elevarea segmentului ST New Antitrombotic Aspects in Patients with a non-ST – Elevation Acute Coronary Syndrome	
A. Pădure	25
Expertiza medico-legală a deficiențelor profesionale medicale Medico-Legal Expertise of the Medical Professional Deficiencies	
O. Tabuica	28
Aspecte contemporane ale diagnosticului serologic în sifilis Modern Aspects of the Serological Diagnosis of Syphilis	
I. Ciutac	33
Semiologia laparoscopică a pancreatitei distructive în faza timpurie a bolii Laparoscopic Semiology in the Early Stage of Acute Destructive Pancreatitis	
L. David	38
Eficiența Heptralului în tratamentul steatohepatitei nonalcoolice Efficacy of Heptral in the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis	
V. Oprea, L. Grecu	43
Венлаксор в лечении аффективных расстройств у больных хроническим алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы The Efficiency of Venlaxor in the Clinical Treatment of Affective Disorders of Alcoholics	
S. Melnic, O. Scutari, V. Morcov, C. Scutari, O. Tabuico, V. Melnic	47
Estimarea eficienței și toleranței Terbinazinei la pacienții cu onicomicoze The Efficacy and Tolerance of Terbinazine in Patients with Onychomycosis	
N. Șavga	49
Eficiența tratamentului ortopedo-medical, precoce și tardiv, în afecțiunile displazice lombosacrate la copii The Effectiveness of Conservative Treatment of Children with the Displastic Process in the Lumbar–Sacral Region of the Spine in the Early and Later Periods	
Gh. Guzun	54
Variabilitatea anatomică individuală a elementelor vasculoductuale extrahepatice la nivel macroscopic Individual Anatomical Variability of the Extrahepatic Vascular and Biliary Elements in Macroscopic Appearance	

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

A. Darii	60
Aparatul nervos al vaselor plexurilor coroide din ventriculele cerebrale umane în boala hipertonică și în ateroscleroză Nervous System of the Choroid Plexuses Vessels of the Cerebral Ventricles of Patients with Hypertension and Atherosclerosis	
R. Turchin	63
Din istoricul materialelor de suturare The History of the Biomaterials	
A. Nemerenco, M. Rotaru, I. Pasecinic	67
Protocoloalele clinice și calitatea serviciilor medicale primare Clinical Protocols and the Quality of Primary Health Care Services	

RECENZII • РЕЦЕНЗИИ • BOOK REVIEW

Romeo Șerbina	71
Monografia <i>Chirurgia echinococozei</i> . Autor: Constantin Țibîrnă	

JUBILEE • ЮБИЛЕИ • ANNIVERSARIES

Gurie Coșciug la 85 de ani	72
Nicolae Șavga la 70 de ani	73

IN MEMORIAM

Andrei Zorkin – 90 de ani de la naștere	74
Nicolae Eșanu	75

GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ • GUIDE FOR AUTHORS	76
--------------------------------------------------------------------------------	----

Influence of Zinc Picolinate on Osteoregeneration and Mineral Metabolism in Patients with Periodontitis and Application of Titam Implants

Gh. Granciu, O. Tagadiuc

Dental Prosthetic and Orthodontic Department, Biochemistry Laboratory
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

Picolinat de zinc: corecția proceselor osteoregeneratoare la pacienții cu parodontită și aplicatori ai implanturilor din titan

Picolinatul de zinc posedă proprietăți osteoregeneratoare pronunțate care se manifestă prin stimularea activității fosfatazei alcaline termolabile în oase și prin creșterea raportului activității fosfatazei alcaline termolabile și a fosfatazei acide tartratrezistente. În parodontită se relevă dereglări nesemnificative ale metabolismului fosfo-calcic; conținutul de Fe și Zn scade în stadiile avansate ale parodontitei. Picolinatul de zinc manifestă efecte favorabile asupra modificărilor metabolismului mineral provocate de parodontită. Cercetările efectuate confirmă perspectiva utilizării picolinatului de zinc în calitate de remediu eficient de corecție a dereglărilor metabolice provocate de parodontită.

Cuvinte-cheie: parodontită, corecția metabolismului, picolinat de zinc.

Пиколинат цинка: коррекция остеорегенераторных процессов у больных пародонтитом с аппликаторами титановых имплантатов

Пиколинат цинка обладает выраженными остеорегенеративными свойствами, которые проявляются стимулированием активности костной термолabileй щелочной фосфатазы и соотношения между активностью термолabileй щелочной фосфатазы и тарtrat-резистентной кислой фосфатазы. Пародонтит вызывает несущественные изменения в фосфорно-кальциевом обмене, а содержание железа и цинка снижается только в поздних стадиях заболевания. Пиколинат цинка благоприятно влияет на изменения минерального обмена, вызванные пародонтитом. Проведенные исследования подтверждают перспективу использования пиколината цинка в качестве эффективного средства для коррекции метаболических изменений, вызванных пародонтитом.

Ключевые слова: пародонтит, коррекция метаболизма, пиколинат цинка.

Introduction

Investigations devoted to the study of biochemical aspects of periodontitis and remedies for its treatment have particular importance for medical science [1]. Research in recent years towards the study of etiologies and physiopathology of periodontitis, have led to various changes in the homeostatic system and disease evolution, programs had been developed and diagnostic tests to determine disease trends and forecast, new treatment programs were proposed [3, 4, 10, 11]. At the current level of knowledge, however, many issues remain undecided or still insufficiently elucidated in this disease. Far from being solved are the complex problems of diagnosis of homeostatic changes, the development of new therapeutic programs and optimizing methods of the characteristic metabolic changes of such diseases. Currently there are attempts to find effective remedies with osteoregenerative effect in experimental osteoporosis [7].

Bone is a dynamic system which is permanently renewed during a person's lifetime by the remodeling process: osteolysis – bone resorption and osteogenesis – bone formation. The aforementioned processes take place in certain bone structures called basic multicellular units (BMU). Bone mass depends on the balance between processes of bone resorption and formation by the number of BMU activated in a given time interval and systems bone segment. Biochemical markers of bone metabolism can provide information about the intensity of metabolic processes in bone tissue and in particular, the

activation frequency of BMU.

Alkaline phosphatase, which is secreted by the osteoblasts and catalyses the hydrolysis of organic esters of phosphoric acid, is currently the only enzyme with practical significance for bone tissue pathology. In blood serum three isoenzymes of alkaline phosphatase are present: liver, kidney and bone. Bone isoenzymes differ from the hepatic alkaline phosphatase by a greater susceptibility to heat inactivation. Bone thermo stable alkaline phosphatase is an enzyme located on the osteoblasts membrane.

Acid phosphatases are a group of lyzosomal enzymes which hydrolyze monophosphoric esters in acid medium. They are present in bone tissue, macrophages, platelets, red blood cells, spleen etc. Bone acid phosphatase isoenzyme detection is based on its property to preserve activity in the presence of tartrate. Tartrate resistant acid phosphatase is released by osteoclasts during the adhesion with the brush edge of the cell to the bone, when a number of lyzosomal enzymes are eliminated, which degrade organic components of bone.

Calcium phosphate salts play an important role in bone metabolism. They represent 95% of the inorganic composition of bone. They are presented in a form similar to hydroxiapatite – a mineral frequently found in nature – and therefore are considered to be salts of hydroxiapatite type (*hydroxiapatite like salts*) [2, 4]. In conjunction with these two basic elements of bone tissue – calcium and phosphate, zinc is also present which increases inorganic phosphate uptake. Microelements show significant action on the state of bone, activating alkaline

phosphatase, primary osteogenetic enzyme [8, 10]. Also, zinc manifests stabilizing action on the cell membranes preventing the release of hydrolytic enzymes, which control bone tissue degeneration speed [7, 11].

Coming from the above, the purpose of this study was to assess changes of the activity of key markers of bone metabolism – termolabile alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase, as well as some indices of mineral metabolism (Ca, P, Fe, Zn) in patients with periodontitis and the opportunity to introduce Zn picolinate into periodontitis treatment protocols as a pathogenic remedy for the correction of metabolic disturbances specific for the condition.

Material and methods

Research trials were conducted in the Clinic of the Pediatric Dentistry Department of USMF “Nicolae Testemitanu”.

To research the influence of zinc picolinate on main bone metabolism markers – termolabile alkaline phosphatase (FAT) and tartrate resistant acid phosphatase (FATR) and indices of mineral metabolism in patients with periodontitis, 27 patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity and impairment were selected. Participants were aged between 30 and 70 years with disease duration greater than 10 years. Treatment (standard treatment) of chronic generalized periodontitis was performed according to contemporary protocols including antimicrobial remedies, anti-inflammatory drugs, antiseptics and orthodontic treatment with application of titanium implants (after professional oral hygiene, curettage of periodontal bags, selective polishing etc.) [8, 9].

Patients were divided into 2 groups:

I – patients (12) which have received traditional complex treatment (standard treatment);

II – patients (15) undergoing standard treatment including zinc picolinate (study group).

Total alkaline phosphatase and total acid phosphatase activities were determined using standard sets of reagents (Elitech, France). The method is based on the ability of the enzyme to hydrolyze p-nitrofenilphosphate to p-nitrophenol, which is determined using spectrophotometrically.

Bone termolabile alkaline phosphatase is calculated by determining the difference between total alkaline phosphatase activity and the thermo stable alkaline phosphatase activity. To determine thermo stable alkaline phosphatase, the serum is subject to a preincubation heating at 56 °C for 10 minutes. The assay for the bone tartrate-resistant acid phosphatase activity, is the same as for the thermo stable alkaline phosphatase, with the exception that it takes place in acid medium in the presence of the inhibitor – potassium-sodium tartrate (1 mol/l concentration).

Assays for total calcium, inorganic phosphate, iron and zinc levels in blood serum were performed by photometric method using standard sets of reagents (Elitech, France).

Results and discussion

The study showed reduced activity of total alkaline phosphatase and its termolabile isoenzyme in the blood serum in patients with periodontitis (Table 1). Thus, until the beginning of the treatment both total alkaline phosphatase activity and the termolabile alkaline phosphatase in blood serum were reduced by 24% and 31% ($p < 0,05$) respectively in comparison with control levels. In patients undergoing standard treatment including zinc picolinate (study group), there is a continuous increase in the activity of mentioned enzymes up to the levels in the control group, which were higher than the initial values. Thus termolabile alkaline phosphatase activity after 6 and 12 months of treatment increased by 66% and 54% respectively from the initial indices at the beginning of the treatment. Increased levels of termolabile alkaline phosphatase activity

Table 1

Dynamics of biochemical markers of bone tissue metabolism in blood serum of the patients with periodontitis with the application of titanium implants and zinc picolinate administration

Research conditions	nr.	Total alkaline phosphatase (UI/l)	Termolabile alkaline phosphatase (UI/l)	Total acid phosphatase (UI/l)	Tartrate-rezistent acid phosphatase (UI/l)	K ration
control	20	283,9 ± 20,7 (100 %)	17,12 ± 1,64 (100 %)	1,02 ± 0,16 (100 %)	0,83 ± 0,06 (100 %)	20,6
standard treatment						
Baseline	12	215,8 ± 12,6* (76 %)	11,75 ± 1,40* (69 %)	0,89 ± 0,12 (87 %)	0,66 ± 0,07 (80 %)	17,8
6 months	8	243,2 ± 25,3 (86 %)	13,90 ± 1,23 (81 %)	0,95 ± 0,81 (93 %)	0,81 ± 0,08 (98 %)	17,2
12 months	6	249,8 ± 27,4 (88 %)	12,84 ± 1,36 (75 %)	1,05 ± 0,78 (103 %)	0,85 ± 0,09 (102 %)	15,1
standard treatment + zinc picolinate						
Baseline	15	213,6 ± 16,8* (75 %)	11,80 ± 1,10* (69 %)	0,93 ± 0,12 (91 %)	0,71 ± 0,08 (86 %)	16,6
6 months	13	354,2 ± 26,7# (125 %)	21,9 ± 1,23*# (128 %)	0,79 ± 0,08 (77 %)	0,57 ± 0,07* (69 %)	38,4
12 months	8	329,8 ± 28,6# (116 %)	20,14 ± 1,81# (118 %)	0,82 ± 0,074 (80 %)	0,64 ± 0,08 (77 %)	31,5

Note: N – number of patients; * – reliability in comparison with control group ($p < 0,05$); # – reliability in comparison with baseline values ($p < 0,05$) K – the ratio between the activities of termolabile alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase.

– the osteogenesis marker, revealed the stimulating action of zinc picolinate on osteoregeneration, associated with the formation or repairing of bone.

The results show a statistically inconclusive increase of the activity of total alkaline phosphatase and termolabile alkaline phosphatase in the blood serum in the dynamic surveillance of patients who received standard treatment without zinc picolinate, which attests a weak osteoblast (odontoblast) reaction. However, total acid phosphatase activity and tartrate resistant acid phosphatase – osteodestruction marker, decreases insignificantly in all groups compared with baseline and control.

Practically, the acid phosphatase present in osteoclasts does not undergo changes in patients with periodontitis, while zinc picolinate has been shown to noticeably reduce enzyme activity by 31% ($p < 0,05$) compared to the reference values of the control group. Compared to the control a statistical inconclusive reduction of enzyme activity is observed under the influence of standard medication. The obtained data indicates the stimulating effect on bone remodeling by suppressing the osteoclastic activity caused by zinc picolinate administration. At the same time, there is a reduction in the ratio of the activities of termolabile alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase which, increases during the treatment with the zinc picolinate, revealing an increase in bone formation.

The results of the study of mineral metabolism indices are reflected in the statistics of Table 2.

The concentration of total calcium in blood serum in patients with periodontitis at the initial stage of research does not undergo significant changes compared with the control group. After the administration of zinc picolinate medication, calcium levels are maintained at the reference values. Standard treatment does not cause statistically reliable changes of the nominated index.

Also, there is initially a weak trend of reduction of the content of inorganic phosphate in the blood serum in patients with periodontitis. Medication with zinc picolinate produced some changes in the nominated index, thus the period of 6 months of the pathologic process is noted to increase the phosphate content by 12% ($p > 0,5$) from baseline whereas standard treatment has not been shown to influence it.

The serum iron level in periodontitis decreases by 23-26% ($p < 0,05$) compared with the control values. Standard treatment at all stages of research has shown a rising trend of iron content, but these changes are not statistically reliable. Medication with zinc picolinate prevents a decrease in the index in patients with periodontitis, which is demonstrated by the fact that at 6 and 12 months of the pathologic process the levels of serum iron in the specific group are maintained at amounts that exceeded the baseline and were statistically relevant.

The research carried out shows a statistically suggestive depression of zinc content in blood serum of patients with periodontitis comparing with the control group. The addition of zinc picolinate determined an increase in the content of zinc, which exceeded by 43% baseline values by 43% and control group level by 30% ($p < 0,05$). Standard treatment induces the restoration of serum zinc levels to that determined in the control group.

Conclusions

1. In general, chronic periodontitis disorders of bone remodeling processes are manifested by decreased activity of termolabile alkaline phosphatase and of the ratio between the activities of termolabile alkaline phosphatase activity and tartrate resistant acid phosphatase, while the activity of tartrate resistant acid phosphatase suffers no changes.
2. Zn picolinate possesses pronounced osteoregenerative properties which are manifested by stimulating bone

Table 2

The concentration of total calcium, inorganic phosphate, iron and zinc in blood serum in patients with periodontitis with the application of titanium implants and zinc picolinate administration

Research conditions	N	Total calcium (mmol/l)	Anorganic phosphate (mmol/l)	Iron (mmol/l)	Zinc (mmol/l)
Control	20	2,56±0,23 (100%)	1,71±0,12 (100%)	21,43±0,23 (100%)	18,50±0,16 (100%)
Standard treatment					
Baseline	12	2,53±0,37 (99%)	1,58±0,18 (92%)	16,54±0,26* (77%)	16,12±0,39* (87%)
6 months	10	2,55±0,17 (100%)	1,66±0,27 (97%)	19,67±0,28 (92%)	17,89±0,81 (97%)
12 months	6	2,52±0,25 (98%)	1,70±0,25 (99%)	21,13±0,31 (99%)	18,37±0,42 (99%)
standard treatment + zinc picolinate					
Baseline	15	2,51±0,26 (98%)	1,56±0,18 (91%)	15,81±0,36* (74%)	16,92±0,26* (91%)
6 months	13	2,64±0,17 (103%)	1,75±0,20 (102%)	22,54±0,38# (105%)	24,17±0,61*# (130%)
12 months	8	2,57±0,27 (100%)	1,72±0,26 (100%)	23,19±0,40# (108%)	23,41±0,27*# (127%)

Note: N - Number of patients; * - reliability in comparison with control group ($p < 0,05$); # - reliability in comparison with baseline values ($p < 0,05$).

termolabile alkaline phosphatase activity and reduction of functional level of tartrate resistant acid phosphatase in periodontitis.

3. The study revealed insignificant disturbances of calcium phosphate metabolism in periodontitis, with contents of iron and zinc decreased only in advanced stages of periodontitis.

4. Zn picolinate has the ability to modulate the processes of bone remodeling and shows a favorable effect on mineral metabolism changes caused by periodontitis.

5. The research carried out, confirms the prospective use of zinc picolinate as an effective remedy for correction of metabolic disturbances caused by periodontitis.

Bibliography

1. Granciu Gh., Ciuntu O. Action du remede stimulant l'osteogenese sur l'application des implants de titane chez les rats blancs. V Congres de l'Entente Medicale Mediterranienne et XXII Semaine medicale Balkanique. Istanbul, Turcia, 1994.
2. Granciu Gh., Ciuntu O. La normalisation des dereglements metabolique presentes a la parodontite experimentale a l'aide d'une nouvelle preparete. XXIII-e Semaine Medicale Balkanique. Constanța, România, 1992.
3. Granciu Gh., Nastas I., Gulea A. Influența unor preparate noi de zinc si vanadiu asupra proceselor osteoregenerative in parodontiu. Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Vol. 1: Probleme medico – biologice și farmaceutice, Chișinău, 2005, p. 336-339.

4. Risteli L., Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. Ann. Med., 1993, v. 25, p. 385-393.
5. Okano T. Effects of essential trace elements on bone turnover - in relation to the osteoporosis. Nippon Rinsho - Japanese Journal of Medicine, 1996, v. 54, n. 1, p. 148-154.
6. Yamaguchi M., Ozaki K. A new Zinc compound, □-Alanyl-L-Histidinato zinc, stimulates bone growth in weanling rats. Res. Exp. Med., 1990, v. 190, p. 105-110.
7. Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть I. Резорбция кости. Клин. Лаб. Диагн., 1999, №. 1, с. 8-11.
8. Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть II. Образование кости. Клин. Лаб. Диагн., 1999, №. 4, с. 11-17.

Gheorghe Granciu, dr., conferențiar
Catedra de Protetica dentara și Ortodontie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Toma Ciorba, 42
Tel.: 515630
E-mail: info@dentist.md

Recepționat 08.09.2009

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

Chikh Ahmad Mahmoud

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

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

The morpho-functional changes of the cardio-vascular system were studied in 75 patients with chronic obstructive pulmonary disease. In Holter-monitoring ventricular extrasystoles (VES) were registered with almost the same frequency in all three stages of COPD. Grouped supraventricular extrasystoles (SVES) were found in 6.9% of the cases of COPD in stage 1, in 14% in stage 2, and in 33.3% in stage 3 COPD. Myocardial ischemia was diagnosed in 32 patients, 42.6% of the total number of the study group. In stage 1 painful ischemia was found in 17.2% and painless myocardial ischemia in 20.6%, in stage 2 – 14.2% and 32.1%, and in stage 3 – 14.2 and 32.1%, more often in younger persons.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, myocardial ischemia.

Schimbările morfofuncționale ale sistemului cardiovascular la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Schimbările morfofuncționale ale sistemului cardiovascular au fost studiate la 75 de bolnavi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. Prin intermediul Holter-monitorizării, s-au înregistrat extrasistole ventriculare (ESV) practic cu aceeași frecvență în toate 3 stadii ale BPOC. Extrasistole supraventriculare (ESSV) în grup s-au depistat la 6,9% din cazuri cu I stadiu al BPOC, la 14% – cu al II stadiu, la 33,3% – cu al III stadiu al bolii. La 32 de pacienți s-a depistat ischemia miocardului, ceea ce constituie 42,6% din numărul de bolnavi investigați. Ischemia durabilă s-a depistat la 17,2%, asimptomatică – la 20,6% dintre bolnavii cu I stadiu, la 14,2% și 32,1% – cu al II stadiu, la 14,2% și 32,1% – cu al III stadiu al bolii respectiv, și mai des se înregistra la persoanele mai tinere.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, extrasistolii ventriculare și supraventriculare, ischemia miocardului.

Введение

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и нарушений в системе кровообращения занимает лидирующее место среди заболеваний внутренних органов [10]. В возникновении ХОБЛ и ИБС большую роль играют общие факторы риска: неблагоприятные условия окружающей среды, курение, профессиональные вредности, мужской пол и пожилой возраст [3, 4, 6]. Для современного терапевтического больного характерна сочетанность заболеваний, обуславливающая наложение и мозаичность симптоматики [7, 8]. Коронарная патология у больных ХОБЛ встречается по данным разных авторов, от 1,2 до 81,9% случаев [1, 5, 9]. В последние годы ХОБЛ в сочетании с ИБС характеризуется возрастающей частотой безболевого ишемии миокарда, которая встречается в 35-84,4% случаев [2, 9]. Результаты клинических исследований показывают, что даже в состоянии стойкой ремиссии у больных ХОБЛ встречаются практически все виды нарушений сердечного ритма, достигая 84%, в стадии обострения их частота увеличивается до 96,7% [6]. Вместе с тем до настоящего времени остаются не изучены вопросы стадийных гемодинамических изменений сердечно-сосудистой системы, а также частота и характер нарушений ритма сердца у больных в зависимости от стадии ХОБЛ. Отсутствуют данные о структуре ишемии миокарда при различных степенях тяжести ХОБЛ. Раннее выявление подобных изменений позволит предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы.

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

Материал и методы

Обследовано 75 больных ХОБЛ в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст $53,6 \pm 7,3$ года, поступивших в отделение терапии клинической больницы МЗ РМ. Из числа обследованных у 29 (38,7%) пациентов диагностирована I стадия ХОБЛ (1 группа), у 28 (37,3%) – II (2 группа), у 18 (24%) – III стадия (3 группа). Длительность основного заболевания колебалась от 5 до 40 лет, средняя длительность $10,3 \pm 5,3$ года. У 69 (92%) обследованных в анамнезе имел место длительный стаж курения (в среднем $30,7 \pm 9,1$ года). Всем больным ХОБЛ при поступлении в стационар и в динамике проводили тщательное общеклиническое обследование.

Функцию внешнего дыхания исследовали с использованием спирометра и определяли объемные и скоростные показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ). Исследование ЭКГ проводилось в 12 стандартных отведениях по общепринятой методике, с последующей оценкой стандартных параметров. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось для контроля частоты желудочковых ответов с обработкой результатов программой "Software Version 2A". Велоэргометрия проводилась для верификации диагноза ИБС у

больных ХОБЛ. Для оценки структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики проводилась доплерэхокардиография.

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

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

Результаты и их обсуждение

Влияние ХОБЛ на миокард многообразно и приводит к синдрому «взаимного отягощения», что и определяет особенности состояния сердечно-сосудистой системы больных ХОБЛ. Типичным клиническим проявлением ХОБЛ у обследованных больных являлся кашель с выделением мокроты. В нашем исследовании частота выявления *постоянного* кашля у больных ХОБЛ достоверно увеличивалась в зависимости от стадии течения заболевания ($p < 0,05$). При I стадии ХОБЛ жалобы на постоянный утренний кашель предъявляли 48,2% больных, при II стадии утренний и периодический дневной кашель был выявлен у 82,1% больных, при III стадии жалобы на постоянный кашель в течение суток предъявляли 88,8% больных.

Жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца, по данным обследования, при I стадии ХОБЛ предъявляли 34,4% больных, при II – 42,8%, при III – 55,5% больных. В ходе исследования было выявлено, что данные симптомы имели умеренную корреляционную связь с кашлем ($r = 0,698$; $p < 0,05$) и одышкой ($r = 0,660$; $p < 0,05$). Непродолжительные боли в области сердца, по результатам исследования, выявлены у 30,6% обследованных пациентов ХОБЛ: в 12% случаев боли носили колющий характер, в 18,6% от числа всех пациентов – стенокардитический. Число больных, предъявляющих жалобы на стенокардитические боли, распределилось в зависимости от стадии ХОБЛ следующим образом: при I стадии – 17,2%, при II – 14,2%, при III – 27,7%.

Одышка экспираторного характера у больных с I стадией ХОБЛ возникала при значительной физической нагрузке и была выявлена в 24,1% случаев; при II стадии – одышка возникала при умеренной физической нагрузке у 28,5% больных; экспираторная одышка при III стадии ХОБЛ возникала при незначительной физической нагрузке у 16,6% больных. Изолированная инспираторная одышка при I стадии ХОБЛ выявлена у 17,2% больных и

возникала при значительной физической нагрузке; при II стадии – у 7,1% и наблюдалась при обычной физической нагрузке; при III стадии ХОБЛ одышка наблюдалась при физической нагрузке ниже обычной у 11,1% пациентов. Число больных, предъявлявших жалобы на одышку смешанного характера, увеличивалось в зависимости от стадии течения заболевания, с достоверностью между показателями 1 и 3 группы ($p = 0,015$). При I стадии ХОБЛ одышка смешанного характера выявлена у 27,5% больных, при II – у 39,2%, при III стадии ХОБЛ – у 66,6% пациентов.

Расширение границ сердца влево выявлено при I стадии ХОБЛ у 34,4% больных, при II – у 60,7% и при III – у 83,3% больных с достоверной разницей между показателями 1 и 3 групп ($p = 0,002$). Расширение границ сердца вправо отмечено у 3,4% больных 1 группы, во 2 группе – у 10,7% и у 33,3% пациентов 3 группы с достоверной разницей между показателями 1 и 3 групп ($p = 0,009$). При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная корреляционная связь данного симптома с кашлем ($r = 0,633$, $p < 0,05$) и одышкой ($r = 0,654$, $p < 0,05$).

При обследовании сердца акцент II тона над аортой выявлен у 24,1% больных 1 группы (средние цифры АД составляли 165/95 мм рт. ст.), у 17,8% больных 2 группы (средние цифры АД составляли 169/94 мм рт. ст.) и у 22,2% пациентов ХОБЛ (средние цифры АД составляли 165/92 мм рт. ст.), входящих в 3 группу. Акцент II тона над легочным стволом выслушивался у 3,4% больных при I стадии ХОБЛ (СрДЛА у больных данной группы составляло 43,1±2,93 мм рт. ст.), у 10,7% – при II стадии ХОБЛ

(средние цифры СрДЛА составляли 44,4±3,57 мм рт. ст.) и у 11,1% – при III стадии ХОБЛ (средние цифры СрДЛА у данных больных составляли 38,9±4,42 мм рт. ст.).

При анализе данных ЭКГ и холтеровского мониторирования выявлено увеличение числа больных ХОБЛ с синусовой тахикардией (90-113 сокращений в минуту) при прогрессировании заболевания: при I стадии – в 6,9% случаев, при II стадии – в 25%, при III стадии – в 53% случаев (табл. 1).

При изучении желудочковых аритмий не выявлено достоверных различий в частоте ЖЭС при различных стадиях ХОБЛ (табл. 1). При I стадии ЖЭС зарегистрированы в 31% случаев, при II стадии – в 21% случаев. При тяжелом течении ХОБЛ зафиксированы только ЖЭС I класса по Lown-Wolff в 33,3% случаев. При анализе наджелудочковых аритмий выявлено статистически значимое увеличение частоты выявления НЖЭС в зависимости от стадии ХОБЛ ($p < 0,05$) (табл. 1). На фоне базового синусового ритма зарегистрированы редкие одиночные НЖЭС (с частотой < 30 в час) у 24% больных 1 группы, у 36% больных 2 группы и у 50% больных 3 группы. Частые одиночные НЖЭС (с частотой > 30 в час) выявлены у 6,9% пациентов 1 группы и у 11,1% больных 3 группы. Групповые НЖЭС зарегистрированы у 6,9% больных при I стадии ХОБЛ, у 14% пациентов при II стадии и у 33,3% больных при III стадии ХОБЛ, с достоверной разницей между данными 1 и 3 групп ($p = 0,05$). Сравнительный анализ с группой больных ИБС выявил, что при I и II стадиях ХОБЛ частота встречаемости НЖЭС достоверно ниже, чем при ИБС. При III стадии ХОБЛ статистически

Таблица 1

Структура нарушений ритма и проводимости сердца в зависимости от стадии ХОБЛ в сравнении с показателями группы контроля

Вид аритмии	Контроль (ИБС) (n = 20)		I стадия (n = 29)		II стадия (n = 28)		III стадия (n = 18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Синусная тахикардия	2	10,0	2	6,9	7	25,0	9	53,0
ЖЭС (по Lown-Wolff)	6	30,0	9	31,0	6	21,0	6	33,3
I класс	3	15,0	8	27,0	3	11,0	6	33,3
II класс	2	10,0	0	0	1	3,5	0	0
III класс	0	0	1	3,4	0	0	0	0
IV класс	1	5,0	0	0	2	7,1	0	0
НЖЭС	19	95,0	11	38,0	14	50,0	17	94,4
Редкая	17	85,0	7	24,0	10	36,0	9	50,0
Частая	0	0	2	6,9	0	0	2	11,1
Групповая	2	10,0	2	6,9	4	14,0	6	33,3
НЖТ	2	10,0	0	0	3	10,7	5	27,7
АВ блокада I ст.	2	10,0	1	3,4	0	0	1	5,5
АВ блокады II ст.	1	5,0	1	3,4	0	0	0	0
Блокада ПНПГ	0	0	0	0	2	7,1	1	5,5
Блокада ЛНПГ	1	5,0	0	0	0	0	1	5,5
Паузы СУ	0	0	0	0	1	3,5	0	0

значимых различий с группой больных ИБС в частоте встречаемости НЖЭС выявлено не было. НЖТ выявлена у 10,7% пациентов 2 группы и 27,7% больных 3 группы. При ХОБЛ увеличивается частота выявления данных нарушений ритма. НЖЭС выявлена у 56% больных ХОБЛ, НЖТ зарегистрирована у 13,3% обследованных больных, преимущественно при средней и тяжелой стадии ХОБЛ. Нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде АВ блокады I и II степени, блокады ножек пучка Гиса, а также пауз синусового узла выявлены у 9,3% обследованных больных ХОБЛ. Преходящая АВ блокада I степени выявлена у 3,4% больных при I стадии ХОБЛ и у 5,5% больных при III стадии ХОБЛ. Преходящая АВ блокада II степени Мобитц 1 зарегистрирована лишь в 1 случае при I стадии ХОБЛ. Паузы синусового узла выявлены в 1 случае при II стадии ХОБЛ. БПН111 выявлена у 2 больных при II стадии ХОБЛ и у 1 больного при III стадии ХОБЛ. При сравнительной характеристике нарушений проводимости у больных ХОБЛ и больных ИБС достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

По результатам клинического обследования, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ВЭМ ишемия миокарда выявлена у 32 пациентов, что составило 42,6% от числа обследованных больных ХОБЛ. Необходимо отметить, что у ряда пациентов ишемические изменения были нескольких локализаций. Наиболее часто ишемические изменения выявлялись в области передней стенки, нижней стенки и боковой стенки миокарда ЛЖ, соответственно 30,4%, 26% и 30,4% случаев. Необходимо отметить, что у 17,2% больных 1 группы выявлена болевая ишемия миокарда, у 20,6% больных БИМ, соотношение составило 1:1,2. Во 2 группе болевая ишемия миокарда выявлена у 14,2% больных, БИМ – у 32,1% пациентов, соотношение составило 1:2,2. В 3 группе болевая ишемия миокарда зарегистрирована у 27,7% больных, БИМ – у 33,3% больных ХОБЛ, соотношение составило 1:1,2 (рис.1).

Средний возраст больных ХОБЛ с болевыми формами ишемии миокарда был достоверно выше, чем у больных с БИМ ($p = 0,036$). Достоверных различий между средним стажем ХОБЛ у больных с БИМ и болевыми формами ишемии не выявлено ($p = 0,686$) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика возраста и стажа ХОБЛ среди больных с сопутствующей болевой ишемией миокарда и БИМ ($M \pm s$)

Показатель	Болевая ишемия	Безболевая ишемия	p
Средний стаж ХОБЛ (лет)	10,67±4,47	11,79±7,65	0,686
Средний возраст (лет)	58,78±6,82	52,29±7,61	0,036

Примечание: значение p по t-критерию Стьюдента (достоверность различий в группах с болевой ишемией миокарда).

Вентиляционная гипоксия, развивающаяся при ХОБЛ, является мощным стрессорным агентом, усиливающим симпатико-адреналовые влияния. Симпатическая стимуляция приводит к повышению потребности мио-

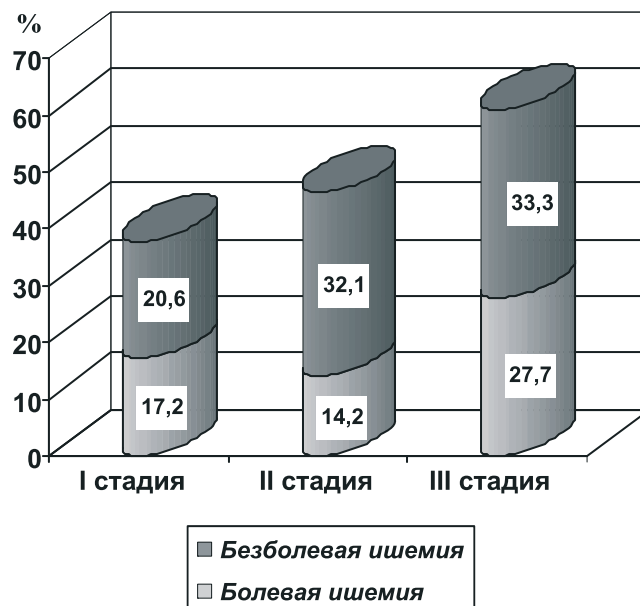


Рис. 1. Структура ишемии миокарда в зависимости от стадии ХОБЛ.

карда в кислороде и может стать причиной формирования ИБС, в т.ч. БИМ. Хроническая вентиляционная гипоксемия и гипоксия, повышает порог болевой чувствительности. В этих условиях происходит определенная «адаптация» миокарда к дефициту O_2 , поэтому у данной категории больных встречается чаще атипичное течение ИБС.

Анализируя показатели внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования правых отделов сердца у больных ХОБЛ, мы выявили, что толщина стенки ПЖ составила $5,05 \pm 1,18$ мм и была достоверно выше показателя в группе больных ИБС ($p < 0,01$) (табл. 3). КДРПЖ составил $27,70 \pm 4,22$ мм и был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). При оценке доплеровских параметров трансстрикциального потока выявлена диастолическая дисфункция ПЖ, показатель E/A ТК составил $1,03 \pm 0,33$ и был достоверно ниже показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,01$). Показатель среднего давления в легочной артерии у больных ХОБЛ достоверно превышал показатель в группе здоровых ($p < 0,01$) и составил $27,69 \pm 8,35$ мм рт. ст. Оценивая показатели левых отделов сердца, мы выявили статистически значимое увеличение толщины МЖП по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,01$) и толщины ЗСЛЖ по сравнению с показателями контрольных групп ($p < 0,05$). Кроме того, у больных ХОБЛ имело место достоверное увеличение индекса ОТС, ММЛЖ и ИММЛЖ ($p < 0,05$) в сравнении с показателями группы здоровых лиц. Эти данные показывают, что геометрическая адаптация ЛЖ протекала по типу концентрического ремоделирования.

При оценке доплеровских параметров транслапанных потоков левых отделов сердца у больных ХОБЛ выявлено достоверное снижение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, а отношение скоро-

Таблица 3

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

Показатели ЭХО-КС	Контроль здоровые (n = 20)	Контроль ИБС (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 75)	p1	p2
ЛП мм	36,63±3,12	41,61±6,22	41,04±4,01	<0,001	0,62
КДРЛЖ мм	49,07±5,11	51,2±4,01	49,46±4,82	0,752	0,142
КДРПЖ мм	25,16±3,46	27,67±2,58	27,7±4,22	0,015	0,976
ТСПЖ мм	4,56±0,54	4,0±0,01	5,05±1,18	0,075	<0,001
ТМПЖ мм	10,58±1,55	10,99±2,07	11,82±2,05	0,014	0,112
ТЗСЛЖ мм	10,22±1,31	10,87±1,77	11,88±1,82	<0,001	0,029
КДОЛЖ мл	114,86±25,97	126,4±24,31	116,18±23,52	0,828	0,09
КСОЛЖ мл	43,89±14,01	45,87±18,71	44,72±16,65	0,839	0,79
ФВЛЖ %	62,15±7,53	64,16±9,8	61,92±9,94	0,924	0,371
УОмл	70,97±16,68	76,29±26,64	70,83±16,25	0,973	0,253
МО л в мин	4,73±1,33	5,20±1,79	5,43±1,56	0,07	0,572
СИ л в мин / м2	2,55±0,69	2,85±0,57	2,86±1,04	0,211	0,967
ВИВРЛЖ мс	77,8±12,35	95,28±16,11	100,67±19,0	<0,001	0,247
УЕ/АМК	1,28±0,22	0,95±0,30	1,02±0,32	<0,001	0,381
УЕ/АТК	1,34±0,34	1,36±0,31	1,03±0,33	<0,001	<0,001
ММЛЖ г	184,6±46,32	207,78±48,57	216,09±57,1	0,025	0,553
ИММЛЖ г/м2	99,96±18,97	111,87±22,95	121,99±34,4	0,007	0,218
ОТС мм	0,42±0,07	0,43±0,08	0,47±0,09	0,024	0,074
Ср,ДЛА мм рт. ст.	20,83±9,27	23,55±9,96	27,69±8,35	0,002	0,062
ЧСС уд/мин.	66,5±9,34	69,6±7,59	76,34±11,1	<0,001	<0,001

Примечание: p - получено с использованием коэффициента Стьюдента. p1 - достоверность различий между группой больных ХОБЛ и группой здоровых лиц, p2 - достоверность различий между группой больных ХОБЛ и группой больных ИБС.

стей раннего и позднего наполнения ЛЖ составили Е/А МК $1,02 \pm 0,32$. Кроме того, имело место достоверное увеличение ВИВРЛЖ ($100,67 \pm 19,00$ мс) в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$) (табл. 3). Это указывает на развитие диастолической дисфункции ЛЖ. При этом размер ЛП достигал $41,04 \pm 4,01$ мм и был достоверно выше показателя в группе здоровых лиц ($p < 0,05$) и не был достоверно различим с показателями в группе больных ИБС ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, у больных ХОБЛ выявлена диастолическая дисфункция ПЖ и ЛЖ, изменение геометрии ЛЖ по типу концентрического ремоделирования и умеренная легочная гипертензия.

Выводы

1. Факторами развития нарушений ритма у больных ХОБЛ являются хроническая вентиляционная гипоксия и гипоксемия. С усугублением бронхообструктивного синдрома нарастает хроническая гипоксия и гипоксемия, что приводит к более частому возникновению нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ.

2. У 42,6% обследованных больных ХОБЛ выявлена ишемия миокарда, причем в структуре ишемии преобладали

безболевыми формами при всех стадиях ХОБЛ, которые встречались у лиц более молодого возраста.

3. У больных ХОБЛ выявлена диастолическая дисфункция ПЖ и ЛЖ, изменение геометрии ЛЖ по типу концентрического ремоделирования и умеренная легочная гипертензия.

Литература

- Man S. F. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax Soc., 2005; 2(1): 8-11.
- Tribouilloy C., Rosinaru D. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur. Heart J., 2008; 29(3): 339-347.
- Wouters S. F. M., Creutzberg E. C. Systemic effects in COPD. Chest., 2002; 121: 127-130.
- Авдеева Е. В., Ковальская Е. А., Вострикова О. Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. Клиническая медицина, 2005; 3: 25-28.
- Боровков Н. М., Григорьева Н. Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив, 2006; 12: 24-27.
- Задюченко В. С., Гринева З. О., Погонченкова И. В., Свиридов А. А. Нарушение ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив, 2005; 12: 88-92.

7. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клиническая медицина, 2005; 6: 72-76.
8. Манцурова А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задионченко В. С. Медикаментозная коррекция безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рос. кардиол. журнал, 2006; 3:8-11.
9. Фомина И. Г. и др. Состояние инотропной функции миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным бивентрикулярной равновесной вентрикулографии. Клиническая медицина, 2004; 6: 42-45.
10. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология, 2008; 2: 5-14.

Chikh Ahmad Mahmoud, doctorand
Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Pușkin, 51
Tel.: 267034

Recepționat 22.09.2009

Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

Е. Тофан

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

Optimization of Pharmacotherapy of Chronic Heart Insufficiency

The author examined the effects of different combinations of modern drugs on the clinical symptoms of chronic heart insufficiency (CHI) and the consequent hemodynamics, morpho-functional heart parameters and the patients' tolerance of physical effort. The study group consisted of 80 patients with chronic heart insufficiency of the II-IV functional classes (FC) and an ejection fraction of the left ventricle (LV) of less than 45%. Through two-drug therapy the mean FC of the CHI decreased 12% after 48 weeks of continuous treatment and with three-drug therapy in patients with CHI of III-IV FC the FC decreased by 20%. The combined therapy that included iATE or ARA-II and diuretics in patients with CHI of II-III FC reduced the parameters of the LV and increased the ejection fraction (EF) by approximately 10%. Also, patients receiving the tree-drug therapy decreased the parameters of the LV and increased the EF by approximately 18%.

Key words: chronic heart insufficiency, drug therapy.

Optimizarea farmacoterapiei insuficienței cardiace cronice

La 80 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), clasă funcțională (CF) II-IV și fracția de ejeție (FE) a ventriculului stâng (VS) mai mică de 45%, s-a studiat efectul diferitelor combinații de preparate medicamentoase asupra manifestărilor clinice, hemodinamicii, parametrilor morfo-funcționali ai cordului și toleranța la efort fizic. A fost stabilit că la sfârșitul celei de-a 48 săptămâni de tratament continuu, pe fundalul terapiei bicomponente, indicele mediu al CF a ICC s-a diminuat în medie cu 12%. La bolnavii cu ICC CF III-IV, care au făcut terapie tricomponentă, acest indice s-a diminuat cu 20%. Terapia combinată, care includea IECA sau ARA-II și diuretice, administrată pacienților cu ICC CF II-III, a dus la micșorarea parametrilor VS și creșterii FE cu aproximativ 10%. La bolnavii care au urmat medicație tricomponentă, de asemenea, s-au micșorat dimensiunile VS și, totodată, FE a crescut în medie cu 18%.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, modalități de tratament.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – актуальная проблема здравоохранения в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на успехи в понимании патогенеза и подходов к лечению, ХСН остается одной из основных причин инвалидизации и летальности больных, является осложнением всех органических заболеваний сердца, среди которых ИБС – самое распространенное заболевание [4, 5, 6]. Смертность от хронической сердечной недостаточности остается высокой. Для всех случаев ХСН, независимо от причин и ФК, ежегодная смертность составляет 10%; 5-летняя смертность – 62% среди мужчин и 43% среди женщин

[6]. Примерно в половине случаев больные I-II ФК ХСН умирают внезапно, без нарастания явлений сердечной декомпенсации [7, 8]. Причиной летальных исходов больных III-IV ФК ХСН в большинстве случаев являются необратимые гемодинамические расстройства и смерть наступает от прогрессирования ХСН [1, 2, 3]. Быстрота формирования и прогрессирования ХСН и ее тяжесть у большинства больных зависят от своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией заболевания каждого конкретного больного [9, 10].

С учетом особенностей патогенеза ХСН лечение должно иметь индивидуализированную направленность с определением краткосрочных и долгосрочных целей терапии, включающей воздействие на гемодинамику,

процессы ремоделирования сердца, нейрогормональные системы и т.д., что предусматривает использование комбинированного подхода к лечению с одновременным воздействием сразу на несколько патогенетических механизмов заболевания.

Цель исследования – оценить влияние различных комбинаций современных лекарственных средств на клинические проявления заболевания, гемодинамику, морфофункциональные параметры сердца и толерантность к физической нагрузке у больных ХСН II-IV ФК, осложнившей течение ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 80 больных в возрасте от 45 до 76 лет (56 мужчин и 24 женщины) с ХСН II-IV (NYHA) и ФВ ЛЖ < 45%, осложнившей течение ИБС. В исследование включены в основном мужчины (70%) старше 45 лет, средний возраст 62,5±8,2 года. Все пациенты перенесли инфаркт миокарда не ранее, чем за 6 месяцев до начала исследования и имели клинически выраженную стенокардию I-III ФК (по критериям Канадского общества кардиологов). Течение основного заболевания осложнилось развитием ХСН: II ФК – у 38 (47,5%), III ФК – у 26 (32,5%), IV ФК – у 16 (20,0%) больных. Хроническая сердечная недостаточность развилась в разные сроки после перенесенного ИМ, средняя анамнестическая длительность ХСН составила 25,5±8,0 месяцев.

Ориентируясь на ФК ХСН, с целью коррекции ХСН обследованные больные получали различные комбинации лекарственных средств (табл. 1).

Таблица 1

Варианты комбинаций лекарственных средств у больных ХСН в зависимости от ФК

Группы больных	Варианты лекарственных комбинаций	ФК ХСН
1	иАПФ + Д	II – III
2	АРА II + Д	II – III
3	иАПФ + Д + ПВД	II – III
4	иАПФ + Д + β-АБ	III – IV
5	иАПФ + Д + β-АБ + антагонисты альдостерона	III – IV

Примечание: Д – диуретические лекарственные средства; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ПВД – периферические вазодилататоры.

Первую группу составили 15 больных ХСН, получавших комбинацию иАПФ и диуретических лекарственных средств; 2 группу – 16 больных, лечившихся АРА II в комбинации с диуретическими лекарственными средствами; 3 группу – 17 больных, получавших комбинацию иАПФ и диуретических лекарственных средств в сочетании с ПВД; 4 группу – 15 больных, которым проводилась терапия комбинацией иАПФ, диуретическими лекарственными средствами в сочетании с β-адреноблокаторами; 5 группу – 17 больных, получавших в составе комбинированной фармакотерапии иАПФ, диуретические лекарственные средства, β-адреноблокаторы и антагонисты альдостерона.

Достоверных отличий по среднему возрасту в группах обследованных больных выявлено не было.

Сравнительная оценка степени тяжести ХСН у больных, получавших различные виды комбинированной фармакотерапии, показала, что достоверных отличий по длительности ХСН, исходному среднему ФК ХСН между больными 1, 2 и 3 групп выявлено не было. Средний ФК ХСН составил 2,53±0,63; 2,49±0,73 и 2,52±0,68 для больных 1, 2 и 3 групп соответственно. Группу 4 составили больные преимущественно с III ФК ХСН, имевшие более длительный анамнез заболевания и статистически достоверно отличавшихся от больных 1-3 групп по исходному среднему ФК ХСН – 2,93±0,81. Группу 5 составили больные преимущественно с IV ФК ХСН, у которых средний ФК ХСН составил 3,71±0,84.

Исходные показатели морфофункционального состояния ЛЖ у больных ХСН всех групп свидетельствовали о достоверном увеличении размеров и снижении сократительной функции миокарда ЛЖ по сравнению с практически здоровыми лицами. Анализ межгрупповых сравнений показателей функции ЛЖ не выявил достоверных отличий в 1, 2 и 3 группах. Однако в 4 и 5 группе были выявлены достоверные отличия по структурно-функциональным показателям сердца по сравнению с больными 1-3 групп, причем степень увеличения размеров ЛЖ и общей сократительной функции миокарда ЛЖ была достоверно ниже у больных 5 группы.

До начала исследования в составе комбинированной фармакотерапии 38,8% больных получали сердечные гликозиды с целью урежения частоты желудочковых сокращений при тахисистолической форме мерцания предсердий и коррекции инотропной функции миокарда ЛЖ; 91,2% больных – диуретические лекарственные средства постоянно; в 8,9% случаев при нарастании клинических проявлений ХСН; 39,3% больных использовали β-адреноблокаторы с целью коррекции АГ.

Контрольную группу составили 15 здоровых лиц в возрасте от 30 до 52 лет (средний возраст 48,2±5,4 лет), не имевших на момент исследования данные о наличии АГ и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, без отклонений от нормы по результатам клинико-инструментальных и лабораторных исследований.

В составе комбинированной лекарственной терапии использовались иАПФ (рамиприл, эналаприл), АРА II (лосартан, ирбесартан), диуретические лекарственные средства (фуросемид, этакриновая кислота), β-АБ (карведилол, бисопролол), ПВД (молсидомин, оликард-ретард), антагонисты альдостерона (верошпирон).

При тахисистолической форме мерцания предсердий в комбинацию лекарственных средств включали сердечные гликозиды, при нарушениях ритма сердца – антиаритмические препараты, при коронарной недостаточности – антиангинальные средства.

Характеристика групп больных ХСН, получивших различные варианты комбинаций лекарственных средств, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика больных ХСН, получивших различные варианты комбинаций лекарственных средств

Показатели	Группы больных ХСН				
	1	2	3	4	5
Количество больных:	15	16	17	15	17
Мужчины	10	11	11	11	13
Женщины	5	5	6	4	4
Средний возраст, лет	59,8±8,2	63,8±9,3	61,8±8,5	60,8±7,4	57,0±8,5
Анамнестическая длительность ХСН, мес.	27,9±3,4	34,5±4,1	29,8±3,8	26,7±4,5	35,8±4,3
ХСН II ФК	8	8	9	6	7
ХСН III ФК	7	5	5	6	3
ХСН IV ФК	-	3	3	3	7
Средний ФК ХСН	2,53±0,63	2,49±0,73	2,52±0,68	2,93±0,81	3,71±0,84
Артериальная гипертензия	4	3	4	3	5

Подбор, оценка эффективности и безопасности проводимой комбинированной фармакотерапии включали динамику клинических проявлений заболевания, гемодинамические методы исследования (ЧСС, АД, ОПСС); оценку биоэлектрической активности и ритмической деятельности сердца, динамику морфофункциональных параметров сердца изучали с помощью ЭХО-кг, оценка толерантности к физическим нагрузкам проводилась с помощью велоэргометрической пробы.

Все клинико-инструментальные исследования проводились до начала лечения, через 12, 24 и 48 недель непрерывной комбинированной фармакотерапии.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что, независимо от проведенной комбинации лекарственных средств, у всех больных ХСН, осложнившей течение ИБС, отмечалось уменьшение клинических симптомов ХСН и улучшение ФК ХСН. Динамика ФК ХСН под влиянием лечения различными вариантами комбинаций лекарственных средств представлена на рис. 1.

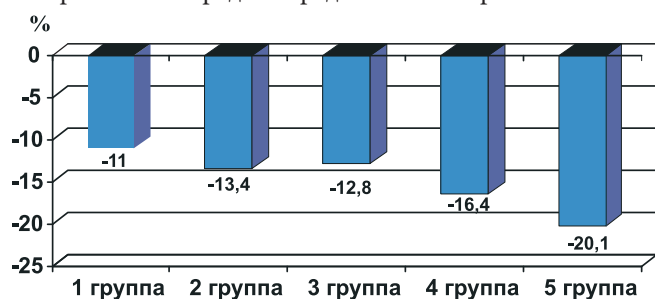


Рис. 1. Динамика ФК ХСН под влиянием лечения различными вариантами комбинаций лекарственных средств.

Достоверной разницы в степени снижения среднего ФК ХСН у больных 1-3 групп, получавших различные варианты лекарственных комбинаций, выявлено не было. К 48 неделе непрерывного лечения комбинированной фармакотерапией средний ФК ХСН снизился на 11,0%, 13,4% и 12,8% соответственно ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$). В большей степени снижение среднего ФК ХСН отмечено у больных 4 и 5 групп – на 16,4 и 20,1% соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,01$).

К 48-й неделе лечения у всех больных ХСН, получавших различные варианты комбинированной фармакотерапии, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности клинической симптоматики ХСН. Более выраженная динамика клинических проявлений ХСН отмечена у больных, имевших более тяжелое течение заболевания и получавших в составе комбинированной терапии β -адреноблокаторы с частотой положительных результатов лечения в 78,2% случаев. Следует отметить, что лекарственная комбинация, включавшая ПВД, оказалась приемлемой у больных ХСН с сопутствующей стенокардией, что позволило корригировать не только ХСН, но и стенокардический синдром с хорошей и удовлетворительной антиангинальной эффективностью (в 58,2 и 41,7% соответственно).

Лучшая переносимость с наименьшим количеством побочных эффектов была отмечена под влиянием лекарственной комбинации, включающей АРА II и диуретические лекарственные средства. Наибольшее количество побочных эффектов наблюдалось у больных 3-й группы под влиянием комбинированной терапии, состоящей из иАПФ, диуретических лекарственных средств и ПВД.

Анализ частоты и причин госпитализаций показал, что наиболее часто госпитализировались больные с исходным IV ФК ХСН в течение первых трех месяцев лечения.

Влияние различных комбинаций лекарственных средств на показатели гемодинамики у больных ХСН значительно различалось между группами, полученные данные представлены на рис. 2.

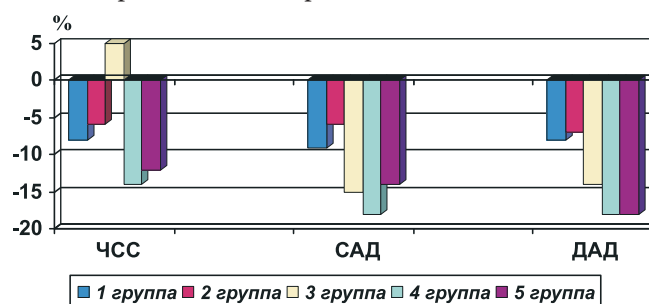


Рис. 2. Влияние различных комбинаций лекарственных средств на показатели гемодинамики у больных ХСН.

Снижение ЧСС у больных ХСН 1 и 2 групп под влиянием комбинированной фармакотерапии было практически одинаковым и достигало достоверных значений. Лекарственная комбинация, включавшая иАПФ, диуретические лекарственные средства и ПВД, приводила к недостоверному учащению сердечного ритма. Наибольшее урежение сердечного ритма имело место у больных 4 и 5 групп под влиянием комбинаций лекарственных средств, включавших в состав β -АБ – на 24,8 и 22,9% соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$). Случаев чрезмерного снижения ЧСС, потребовавших отмены β -АБ выявлено не было, поскольку дозы их подбирались индивидуально.

Влияние различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели АД было качественно одинаковым и выражалось в снижении как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД). К 48-й неделе непрерывного лечения различными комбинациями лекарственных средств отмечалось снижение САД на 7,5 и 5,5% ($p > 0,1$ и $p > 0,1$), ДАД – на 7,0 и 5,6% ($p > 0,1$ и $p > 0,1$) у больных 1 и 2 групп соответственно. Общее периферическое сосудистое сопротивление снизилось на 14,1 и 15,0% ($p < 0,05$ и $p < 0,05$) соответственно. У больных 3 группы показатель САД снизился на 10,4%, ДАД – на 9,1%, ОПСС – на 24,2% ($p < 0,01$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Более значимое снижение АД отмечалось у больных ХСН, получавших в составе лекарственной комбинации β -АБ (4 и 5 группы); САД снизилось на 12,9 и 10,4% ($p < 0,01$, $p < 0,01$) соответственно, ДАД – на 10,2 и 9,4% ($p < 0,01$, $p < 0,05$) соответственно, ОПСС снизилось на 14,6 и 10,0% ($p < 0,05$; $p < 0,05$) соответственно.

Сравнительный анализ гипотензивного эффекта у больных с сопутствующей артериальной гипертензией и без нее под влиянием различных сочетаний лекарственных средств свидетельствует о качественно однонаправленном характере изменений. Важно отметить, что при сравнительном анализе влияния различных β -АБ (бисопролола и карведилола) на показатели гемодинамики выявлено более выраженное снижение АД под влиянием карведилола, что может быть объяснено наличием у данного препарата α_1 -блокирующих и вазодилатирующих свойств, а особенно важно в отношении больных ХСН с сопутствующей АГ. У больных ХСН с сопутствующей АГ наиболее оптимальной оказалась комбинация лекарственных средств, включавшая иАПФ, диуретические лекарственные средства и β -АБ.

Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных ХСН под влиянием различных комбинаций лекарственных средств представлена на рис. 3.

Достоверных различий в степени изменения объемных показателей и параметров сократительной функции миокарда у больных 1 и 2 групп выявлено не было. К 48-й неделе применение комбинированной фармакотерапии, включавшей иАПФ и диуретические лекарственные средства (1 группа), размеры левого предсердия уменьшились на 4,6% ($p > 0,1$), КСО – на 15,1% ($p < 0,05$), КДО – на

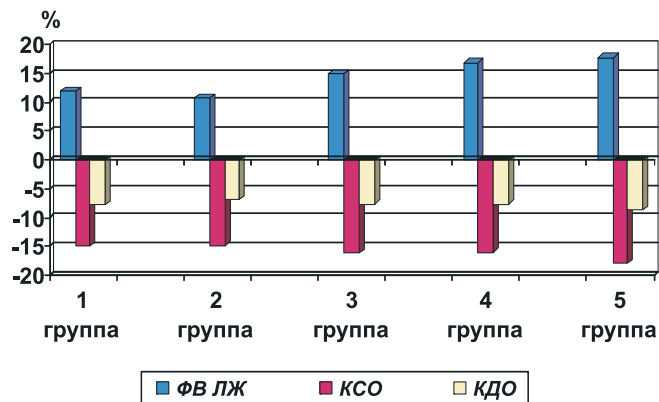


Рис. 3. Влияние различных комбинаций лекарственных средств на структурно-функциональные параметры сердца больных ХСН.

7,8% ($p > 0,1$). Фракция выброса ЛЖ и $\Delta\% S$ увеличились на 12,0 и 13,0% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно. Статистические достоверной разницы в динамике структурно-функциональных параметров сердца у больных 1 группы, получавших различные иАПФ в процессе проводимой терапии, не выявлено. Более выраженная динамика показателей сократительной функции миокарда у больных 1 группы под влиянием лечения иАПФ каптоприлом по сравнению с изменениями аналогичных параметров в условиях воздействия эналаприла и рамиприла, может быть объяснена тем, что каптоприл обладает, наряду со свойствами периферического вазодилататора, антиишемическим действием, особенно важным для больных ХСН, осложнившей течение ИБС.

Комбинация АРА II и диуретических лекарственных средств (2 группа) через 48 недель непрерывного лечения приводила к уменьшению размеров ЛП на 5,5% ($p < 0,05$), КСО – на 14,8% ($p < 0,05$), КДО – на 6,8% ($p < 0,05$). ФВ ЛЖ и $\Delta\% S$ увеличились на 10,8 и 14,7% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно.

Под влиянием лечения больных ХСН лекарственной комбинацией, состоящей из иАПФ, диуретика и ПВД (3 группа), размеры ЛП уменьшились на 4,4% ($p < 0,05$), КСО – на 16,1% ($p < 0,05$), КДО – на 7,6% ($p < 0,05$). Фракция выброса ЛЖ и $\Delta\% S$ увеличились на 19,9 и 21,4% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно.

В большей степени улучшение показателей сократительной функции миокарда ЛЖ отмечено у больных ХСН 4 и 5 групп, имевших более тяжелое течение заболевания и получавших в составе комбинированной фармакотерапии β -АБ: уменьшение размеров ЛП на 10,5 и 10,3% ($p < 0,05$, $p < 0,05$), КСО – на 16,0 и 17,9% ($p < 0,01$, $p < 0,01$), КДО – на 12,2 и 8,7% ($p < 0,01$, $p < 0,01$) соответственно. Фракция выброса ЛЖ увеличилась на 16,9 и 17,8% ($p < 0,01$, $p < 0,01$), $\Delta\% S$ – на 23,2 и 30,9% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, фармакотерапия больных ХСН II-IV ФК, осложнившая течение ИБС, должна быть комплексной. При II ФК ХСН, осложнившей течение ИБС, наиболее рациональными сочетаниями являются

комбинации из двух лекарственных средств: иАПФ + диуретическое лекарственное средство; АРА II + диуретическое лекарственное средство; иАПФ + β -АБ. При III-IV ФК ХСН целесообразно применение комбинаций из трех и четырех лекарственных средств: иАПФ + диуретическое лекарственное средство + β -АБ; иАПФ + диуретическое лекарственное средство + β -АБ + антагонист альдостерона.

Комбинированная фармакотерапия больных ХСН II, III и IV ФК при наличии симптомов стенокардии может дополняться нитратами, эффективность которых при стенокардии II-III ФК достигает 59,2%, удовлетворительная – в 40,8% случаев.

Выводы

1. Фармакотерапия ХСН II-III ФК иАПФ или АРА II в сочетании с диуретиком способствует снижению среднего ФК ХСН в среднем на 12%, применение комбинированной терапии при ХСН III-IV ФК, включающей иАПФ, β -АБ и диуретик обеспечивает снижение среднего ФК в среднем на 20%.

2. У больных ХСН с сопутствующей АГ в состав комплексной терапии целесообразно включать β -АБ карведилол в среднетерапевтических дозах.

3. Достоверная и положительная динамика структурно-функциональных показателей и сократительной функции сердца у больных ХСН III-IV ФК достигается в процессе комплексной терапии, включающей иАПФ, β -АБ и диуретик.

Литература

1. Hamner J. B., Ellison K. Predictors of hospital readmission after discharge in patients with congestive heart failure. *Heart & Lung.*, 2005; 34: 234-237.

2. Mejhert M., Kahan T., Persson H. et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern. J. Card.*, 2006; 109: 108-113.
3. Braunstein J. B., Anderson G. F., Gerstenblith G. et al. noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42: 1226-1233.
4. Nichols K. J., Van Tosh A., DeBondt P. et al. normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2008; 24:7: 717-725.
5. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Гэотар-Медиа, 2006.
6. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Русская Л. В., Гайнулин Ш. М. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики. *Сердечная недостаточность*, 2005; 6: 19-22.
7. Лясникова Е. А., Немерова И. В., Ситникова М. Ю. Влияние хронической сердечной недостаточности на морфологию и сосудодвигательные реакции лучевой артерии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология СНГ*, 2003, 1: Приложение, 178.
8. Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Шляхто У. В. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Сердечная недостаточность*, 2005, 7: 85-87.
9. Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Шляхто Е. В. Пероксидация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. *Сердечная недостаточность*, 2006, 3: 188-191.
10. Ситникова М. Ю., Хмельницкая К. А., Иванов С. Г. и др. Влияние терапии препаратом Беталок ЗОК на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*, 2002; 4: 169-171.

Елена Тофан, *doctorand*

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

Chişinău, str. Puşkin, 51

Tel.: 267024

Recepționat 22.09.2009

Изменение белковой фракции плазмы крови при сахарном диабете и хронической почечной недостаточности

Р. М. Мамедгасанов, Г. И. Азизова, Г. Р. Вагабова, Б. Б. Мустафаева, Э. Э. Абдуллаева, А. М. Эфендиев

Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Quantitative Changes of Protein Fractions in Blood Plasma in Different Metabolic Disorders

Research examined protein fractions in the blood plasma of 38 patients with differing stages of diabetes mellitus and in 24 patients with chronic renal deficiency. Using the “Helena” (France) automated electrophoresis method, the authors found no quantitative changes in protein fractions in the compensation stage. In the stage of subcompensation stage the range of albumins decreased by 26% and globulins increased by 12%. In the stage of decompensation” of diabetes mellitus albumins decreased by 57.3% and globulins increased by 32%. The study also showed a sharp increase of the γ -globulin fraction in diabetes mellitus type I. Overall, research demonstrated that electrophoresis can be informative in the measurement of protein fractions in blood plasma.

Key words: protein fractions of blood plasma, diabetes, renal deficiency.

Modificările fracțiilor proteinice ale serului sanguin în diabetul zaharat și insuficiența renală cronică

Au fost examinate cantitativ fracțiile proteinice ale serului sanguin la 38 de pacienți cu diabet zaharat (DZ) în diverse stadii, și la 24 de bolnavi cu insuficiență renală cronică (IRC); s-a practicat metoda electroforezei automate („Helena”, Franța). S-a stabilit că în stadiul de compensator al DZ în fracțiile proteinice nu parvin modificări vădite. În stadiul subcompensat conținutul albuminelor scade cu 20%, iar conținutul globulinelor crește cu 12% în raport cu starea de normalitate. În caz de decompensare a DZ, conținutul albuminelor scade cu 57,3%, iar al globulinelor cu 32%, fapt care poate fi explicat prin reducerea filtrației glomerulare și a stării funcționale a sistemului canalicular renal. La bolnavii cu DZ tip I se observă o creștere evidentă a fracției γ -globulinice. Explorarea electrofozetică a plasmei sanguine la pacienții cu IRC denotă o scădere a albuminelor în medie cu 47%. În stadiul terminal se înregistrează o creștere evidentă a globulinelor serice. Se concluzionează că electroforeza proteinelor reprezintă o metodă rapidă, informațională în diagnosticul de laborator al diverselor dereglări metabolice.

Cuvinte-cheie: fracții proteinice, diabet zaharat, insuficiență renală cronică.

Введение

Белки входят в состав всех биологических жидкостей, но именно белки плазмы крови исследуют наиболее часто для определения диагноза. Более 100 белков выполняют в плазме крови определенные физиологические функции. В количественном отношении наиболее важным белком является альбумин. Другая группа белков известна под общим названием глобулины. Поскольку при многих заболеваниях наблюдаются изменения в содержании отдельных белков, определение их концентрации может дать полезную диагностическую информацию [5].

Концентрация общего белка в плазме может быстро снижаться при увеличении проницаемости капилляров, что приводит к выходу белков в интерстициальное пространство. Именно такие условия возникают у пациентов с септициемией или генерализованным воспалением, при хронической почечной недостаточности и т.д. [7].

Цель настоящей работы – по количеству различных белковых фракций (в основном альбуминов и глобулинов) на электрофореграмме оценить степень поражения почек у пациентов с диабетической нефропатией на различных стадиях ее развития.

Материал и методика

Исследовали 38 больных сахарным диабетом (12 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 16 до 70 лет с длительностью заболевания от 2 месяцев до 30 лет. Диабет I типа был выявлен у 6 больных и II типа – у 32 больных. По степени компенсации углеводного обмена больные были распределены следующим образом: состояние компенсации – 12, субкомпенсации – 8, декомпенсации – 18.

У 12 больных была диагностирована диабетическая нефропатия. У 16 больных была выявлена диабетическая полинейропатия с преимущественным поражением нижних конечностей. Диабетическая ретинопатия была обнаружена у 27 человек.

Также были получены протеинограммы 24 больных ХПН. Биохимические и иммунологические показатели этих больных были исследованы ранее [1].

Исследования проводились в биохимической лаборатории имени Фикрета Бияла Стамбульского университета

«Cerrah Paşa Tibb Fakultesi» в рамках программы по обмену опытом в области научно-исследовательских и учебных работ в мае – июне 2007 года, при финансовой поддержке «ТІКА».

Электрофорез сывороток крови проводился в специальном аппарате фирмы «Helena», Франция. Все этапы процедуры электрофореза, а также определение концентраций белковых фракций, были полностью автоматизированы и выполнены в целом за 20 минут.

Процедура электрофореза состоит из следующих этапов:

Камеру для электрофореза заполняют веронал-мединаловым буфером pH 8,6 и на сухой мембране ацетатцеллюлозы намечают карандашом «старт». Очень медленно кладут мембрану в кювету с буфером, таким образом, чтобы она впитывала жидкость только снизу за счет капиллярных сил, так как при быстром погружении в ее порах может остаться воздух. Смоченную мембрану промокают фильтровальной бумагой для снятия излишка буфера. Влажную мембрану накладывают на рамку электрофоретической камеры так, чтобы был контакт с буфером через «фитили» фильтровальной бумаги. Аппликатор опускают в сосуд с сывороткой, слегка касаясь металлическими рамками поверхности жидкости. Забранную аппликатором сыворотку аккуратно наносят на стартовую линию мембраны (на катодный край). Сразу после нанесения образцов герметично закрывают крышку камеры и подключают электрический ток от выпрямителя (напряжение 150 V, сила тока 1 mA). Электрофорез проводят в течение 20 минут. После отключения электрического тока электрофоретическую камеру открывают и переносят мембрану в сосуд с красящим раствором – пунцовый «С». Через 7 минут краситель сливают, а мембрану промывают 2-7% раствором уксусной кислоты для удаления избытка красителя (2 раза по 5 минут). На мембране остаются окрашенные полосы белка. Мембрану просушивают между листами фильтровальной бумаги. Оценка результатов проводится фотометрически, после элюирования отдельных фракций белков или на денситометре. Первая полоса снизу указывает на фракцию альбуминов, 2, 3, 4, 5 соответственно α_1 , α_2 , β , γ глобулинов.

Результаты электрофореза сравнивают с образцом электрофореграммы сыворотки крови здорового человека (альбумины – 59%; глобулины – α_1 -5%, α_2 -8%; β – 12%; γ – 16%).

Уровень глюкозы определялся глюкозооксидазным методом [5].

Гликозилированный гемоглобин в эритроцитах определяли колориметрически, применяя тиобарбитуровую кислоту, и выражали в процентах от общего содержания гемоглобина. В качестве контроля использовалась кровь 10 здоровых доноров.

Статистическую обработку данных проводили по методу Стьюдента-Фишера и Уилкоксона [4].

Результаты исследования

Электрофорез белков сыворотки крови является одним из наиболее информативных тестов, используемых для оценки широкого спектра патологических процессов. Этот метод позволяет изучить биологические и физические характеристики белков. Выявить заболевания почек, печени, иммунной системы, злокачественную опухоль, острые и хронические инфекции, а также осуществлять наблюдение за лечением [2, 3].

Известно, что помимо белков крови, процессы гликозилирования подвергаются и структурные белки организма, в частности, коллаген и протеины базальной мембраны. Эти белки гликозилируются по свободным аминокетогруппам лизина и оксализина, образуя при этом аномальные поперечные сшивки, к кетогруппам полимеров присоединяются свободные белки. Происходит утолщение базальной мембраны, сужается просвет капиллярных сосудов, в результате чего нарушается кровоток почечных клубочков и изменяется поверхность клеточных мембран. Все это приводит к ухудшению фильтрующей функции клубочков.

Клинико-лабораторная диагностика стадийности поражения почек у больных сахарным диабетом основывается на оценке фильтрационной способности клубочков, а также функционального состояния канальцевого аппарата почек. Важным критерием оценки является определение экскреции альбумина с мочой - микроальбуминурия [6]. Однако четкой зависимости величины микроальбуминурии и степени поражения почек найдено не было.

Уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных, а также здоровых доноров приведены в таб. 1.

Таблица 1

Уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных и у здоровых доноров

Стадии СД	Кол-во больных	Среднесуточная гликемия, ммол/л	Hb1 Ac, %
Компенсации	12	5,8 ± 0,12 *	7,6 ± 0,55 *
Субкомпенсации	8	7,49 ± 0,19 *	9,71 ± 3,33 **
Декомпенсации	18	8,21 ± 0,58 *	11,53 ± 0,82 *
Контроль	10	3,7 ± 0,21	6,3 ± 0,27

P<0,001, ** p<0,01.

Протеинограммы приводятся на рис. 1, 2, 3. На всех протеинограммах цифры соответствуют номерам больных.

В первую группу были включены больные с компенсированным СД. Электрофореграммы: 6, 10, 11, 18, 19, 24 - на рис.1, 3, 8, 9 - на рис.2 и 4, 7, 13 - на рис.3. По сравнению с контролем на электрофореграммах не обнаруживаются существенных изменений.

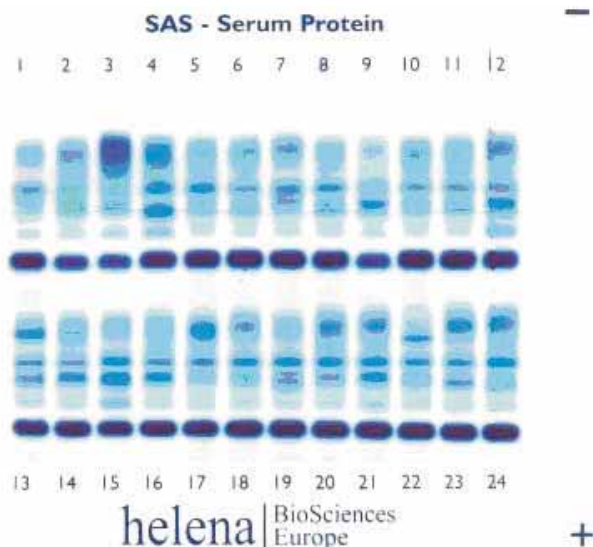


Рис. 1. Протеинограммы больных и лиц контрольной группы.

Электрофореграммы: 4, 5, 12, 13 - на рис. 1, 2, 11, 12 - на рис. 2 и 12, 13, 16 - на рис. 3, полученные у больных в стадии субкомпенсации СД. У них происходит снижение концентрации альбуминов в среднем на 26% и повышение глобулинов на 12%.

У больных с третьей стадией СД были получены электрофореграммы: 9 - на рис. 1, 7, 16, 17, 20 - на рис. 2 и 20, 21, 22 - на рис. 3. Расчет концентрации фракций показал, что снижение содержания альбуминов у этих больных происходит в среднем на 57,3% и повышение глобулинов на 32%.

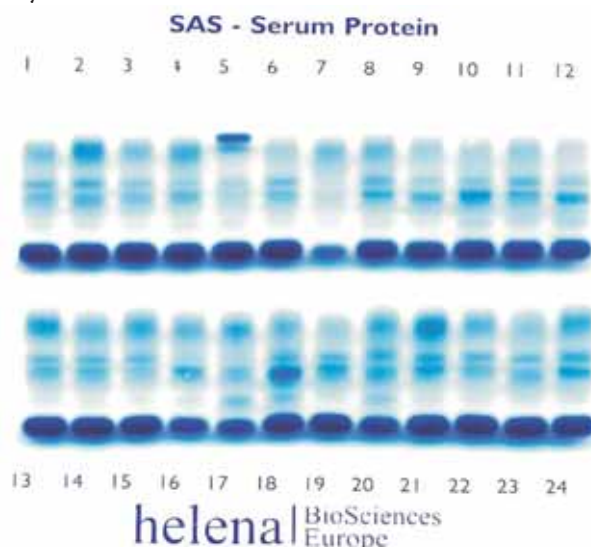


Рис. 2. Протеинограммы больных и лиц контрольной группы.

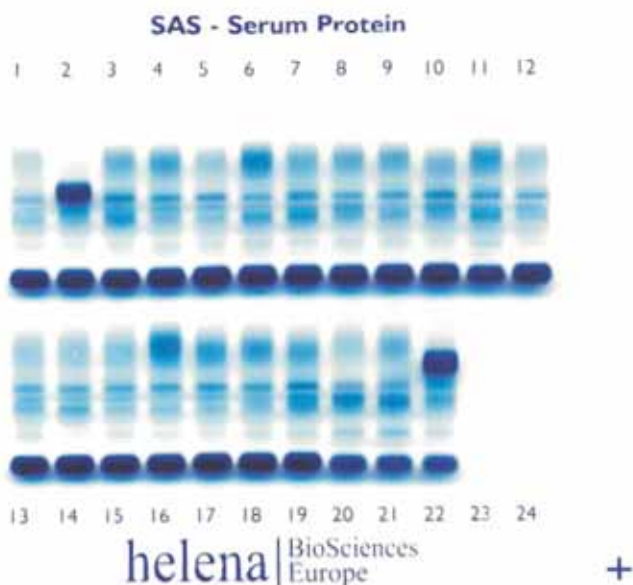


Рис. 3. Протеинограммы больных и лиц контрольной группы.

У больных сахарным диабетом I типа заметно повышена концентрация белков γ глобулиновой фракции (рис. 2).

В настоящее время достоверно установлено, что сахарный диабет I типа (СД I) является хроническим аутоиммунным заболеванием, при котором происходит селективная деструкция инсулинопродуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Когда количество разрушенных или функционально угнетенных β -клеток достигает критического предела, т.е. 80-90%, возникает выраженная недостаточность инсулина в организме, нарушается гомеостаз глюкозы, что приводит к появлению клинических симптомов, характерных для СД I. На рис. 1-3, на рис. 2-5 и на рис. 3-2 соответствуют больным СД I.

На рис. 4 представлены протеинограммы больных ХПН. Денситометрический расчет показал, что при ХПН происходит снижение альбуминов в среднем на 47%. Заметное повышение глобулинов наблюдается в терминальной стадии заболевания.

Таким образом, проанализировав полученные результаты, можно сделать вывод, что электрофорез белков является быстрым и информативным методом

лабораторной диагностики степени тяжести СД, а также диабетической нефропатии.

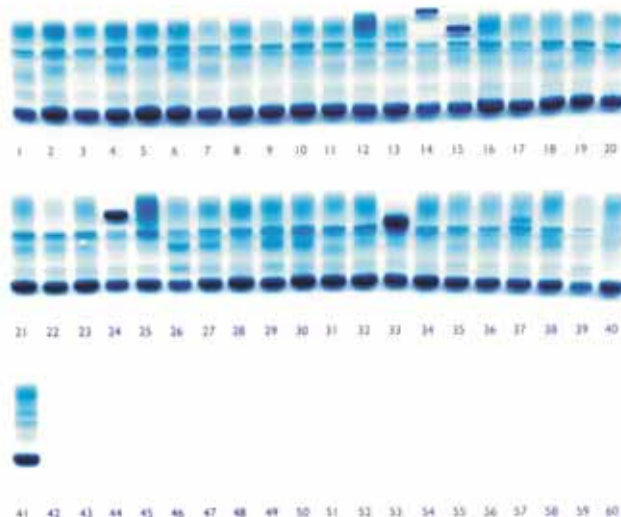


Рис. 4. Протеинограммы больных ХПН.

Литература

1. Азизова Г. И., Кулиева Ф. Е., Эфендиев А.М. Свободно радикальные перекисные процессы и уровень церулоплазмينا в ХПН. Проблемы физиологии и биохимии, 2007;25: с. 101-107.
2. Викторова Я. Н., Городецкий В. К., Наводиний О. А., Василенко В. В., Имбердиева Ф. Ф. Гликозилированные белки при диабетической нефропатии. Клиническая лабораторная диагностика, 1993; №1, с. 40-43.
3. Гааль Э., Медьенин Г., Верецки Л., Электрофорез в разделении биологических молекул. М: Мир,1982,с. 446.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. М., «Высшая школа», 1990, с. 352.
5. Руководство по клинической диагностике. Под ред. В.В. Меньшикова, М.: Медицина,1982, с. 670.
6. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез и ультрацентрифугирование. М: Наука,1981, с. 390.
7. Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М: Медицина,1968, с. 372.

Гюльнара Ибрагим кызы Азизова, к. м. н., доцент
Кафедра биохимии
Азербайджанский медицинский университет
Баку, 370010, ул. Марданов кардашлары, 98
Тел.: 4953953

Receptionat 04.11.2009

Terapia antitrombotică – aspecte noi în sindromul coronarian acut fără elevarea segmentului ST

A. Carauș, L. Popescu

Institutul de Cardiologie, Chișinău

New Antitrombotic Aspects in Patients with a non-ST – Elevation Acute Coronary Syndrome

Antitrombotic therapy is a cornerstone in the treatment of non-ST – segment elevation in acute coronary syndromes, as demonstrated in numerous clinical trials. Long-term oral antiplatelet therapy targeting specific platelet activation pathways has shown significant long-term benefits, whereas the use of antotrombin is limited to the treatment of acute cases. Despite the proven efficacy of long-term dual oral antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel, there remains the problem of considerable residual morbidity and mortality. This may be partly due to incomplete inhibition of platelet activation with current agents and/or lack of long-term anticoagulant therapy. Improvements in patient outcomes could be achieved by developing agents that inhibit other platelet activation pathways or by adding new anticoagulants such as oral anti-IIa or anti-Xa agents for a prolonged period of time after the acute event. This review describes the rationale behind the current trials using new antitrombotic agents and reports on their present status.

Key words: non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, antiplatelet agents.

Новые аспекты антитромботической терапии у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST

Антитромботическая терапия является краеугольным камнем в лечении острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST. К сожалению, несмотря на определенные успехи при использовании аспирина и клопидогреля, заболеваемость и смертность у этой категории больных остаются высокими. Это, скорее всего, является следствием неполного блокирования плаклетарной активации. Улучшить эту ситуацию могут новые антикоагулянты, которые ингибируют другие пути активации тромбоцитов, к примеру, пероральные анти-IIa или анти-Xa фактор. В этом обзоре представлены новейшие данные, касающиеся этой серьезной проблемы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты.

Introducere

Sindromul coronarian acut fără elevarea segmentului ST, care include angina instabilă și infarctul miocardic fără elevarea segmentului ST, este o problemă majoră de sănătate publică. Mecanismul fiziopatologic primar, responsabil pentru manifestările clinice ale SCA fără elevarea segmentului ST, include formarea trombusului plachetar care se dezvoltă ca răspuns al injuriei vasculare (ruptura plăcii de aterom sau eroziunea endoteliului). Managementul curent al SCA constă în administrarea agenților antiplachetari și a anticoagulantelor, proceduri de revascularizare (la majoritatea pacienților) și tratamentul cu agenții antiplachetari de durată, la fel ca și statinele și inhibitorii angiotensinei. În pofida terapiei medicamentoase și procedurilor de revascularizare utilizate, morbiditatea și mortalitatea reziduală acută și de durată, asociată cu SCA fără elevarea segmentului ST, rămân înalte [1-11]. De exemplu, în trialul PCI-clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea recurențelor (PCI-CURE), incidența de deces sau de infarct miocardic la pacienții tratați cu aspirină, în primul an după stentare, a constituit 11,7%, spre deosebire de 8,7% dintre pacienți – la aspirină cu clopidogrel [11]. Diversi factori participă la crearea riscului rezidual în evenimentele ischemice: în primul rând, aspirina și antagoniștii $P_2 Y_{12}$ ADP, fiecare dintre ei blochează numai o cale de agregare plachetară, care conduce la evenimente trombotice, dar nu inhibă căile stimulate de alți activatori plachetari, așa ca trombina. Trombina este cel mai potent activator plachetar [12, 13] și are efect stimulator asupra agregării și trombozei

continue, chiar la administrarea aspirinei și a antagoniștilor de receptori ADP, astfel ducând la evenimente ischemice acute. În al doilea rând, răspunsul pacientului este variabil la terapia cu aspirină sau cu antagoniștii de receptori $P_2 Y_{12}$ ADP, în acest mod limitând terapia antiplachetară curentă [14-18]. În al treilea rând, nu se utilizează de rutină tratamentul de durată, cu agenții care inhibă sinteza și activarea trombinei, chiar după evenimentele acute. În al patrulea rând, terapia cu hipolipemiente nu previne complet progresia leziunii aterosclerotice sau generarea unei leziuni noi. Cu toate acestea, procedurile de revascularizare sunt eficiente în restabilirea sau în ameliorarea perfuziei miocardului și a simptomelor clinice, dar nu interferează cu procesul de tromboză ca mecanism fiziopatologic presupus. În final, datele din registru indică că utilizarea de durată a terapiei antiplachetare și a altor remedii demonstrate pentru prevenția secundară a SCA este suboptimă.

În această trecere în revistă sunt reflectate cele mai noi date clinice privind terapia cu inhibitorii de receptori ai trombinei PAR-1 și alte anticoagulante moderne.

Fiziopatologia sindromului coronarian acut fără elevarea segmentului ST

Manifestarea acută a SCA fără elevarea segmentului ST apare în rezultatul rupturii plăcii de aterom sau al eroziunii endoteliului, al activării agregării plachetare, consecința fiind formarea trombusului plachetar cu încetinirea fluxului sangvin și dezvoltarea ischemiei [19, 20]. Trombusul plachetar este stabilizat de fibrele de fibrină, formate din fibrinogen convertit în fibrină (fig. 1). Astfel, scopul terapiei medica-

mentoase este a preveni tromboza plachetară prin utilizarea agenților antiplachetari și inhibiția formării fibrelor de fibrină prin administrarea anticoagulantelor.

Ruptura plăcii de aterom sau eroziunea stratului endotelial expune sângele la tromboza subendotelială, care duce ulterior la adezia plachetară și formarea stratului plachetar în locul injuriei. Adezia plachetară este activată de agoniști multipli: trombina, ADP și tromboxanul A₂ (T_xA₂). Trombina este cel mai potent agonist plachetar, fiind activată de concentrații subnanomolare [13]. Astfel, trombina este activator natural al trombocitelor prin receptori 1 activați de proteaze (PAR1), în timp ce ADP-ul și tromboxanul A₂ (T_xA₂) activează plachetele prin receptori P₂Y₁₂ și TPD, respectiv [21, 22]. Interacțiunea acestor agoniști cu receptorii respectivi induce modificările în funcția plachetară, incluzând secreția agoniștilor plachetari, a mediatorilor proinflamatori, activarea receptorilor GPIIb/IIIa și agregarea plachetară. Plachetele activate servesc drept suprafață pentru asamblarea și expresia complexului de *tenase* care accelerează formarea factorului X_a și a complexului protrombinase. Asamblarea în aceste

condiții a tenasei este decisivă pentru continuarea reacțiilor catalitice care se finalizează cu formarea trombinei (fig. 1). În final, fibrele de fibrină sunt generate prin conversiunea fibrinogenului în fibrină.

Terapia antitrombotică în SCA fără elevarea segmentului ST

Având drept bază fiziopatologia SCA, scopul primar al terapiei antitrombotice constă în prevenirea formării și a propagării trombusului plachetar, inhibiția trombusului mediat de fibrină – scop secundar (fig. 1).

Terapia antiplachetară

Aspirina

Aspirina acționează prin inhibarea ireversibilă a ciclooxigenazei plachetare secundar acetilării sale, în consecință oprește producția de tromboxan A₂ (T_xA₂) [22] plachetar, atenuând activarea plachetară mediată de T_xA₂. Cu toate acestea, deoarece aspirina blochează numai calea T_xA₂, activarea plachetară, cu formarea trombusului plachetar și a embolusului, consecutiv se produce și pe altă cale. De aceea efectul final al aspirinei este un efect antiagregant care domină net asupra efectului proagregant, care rămâne minor.

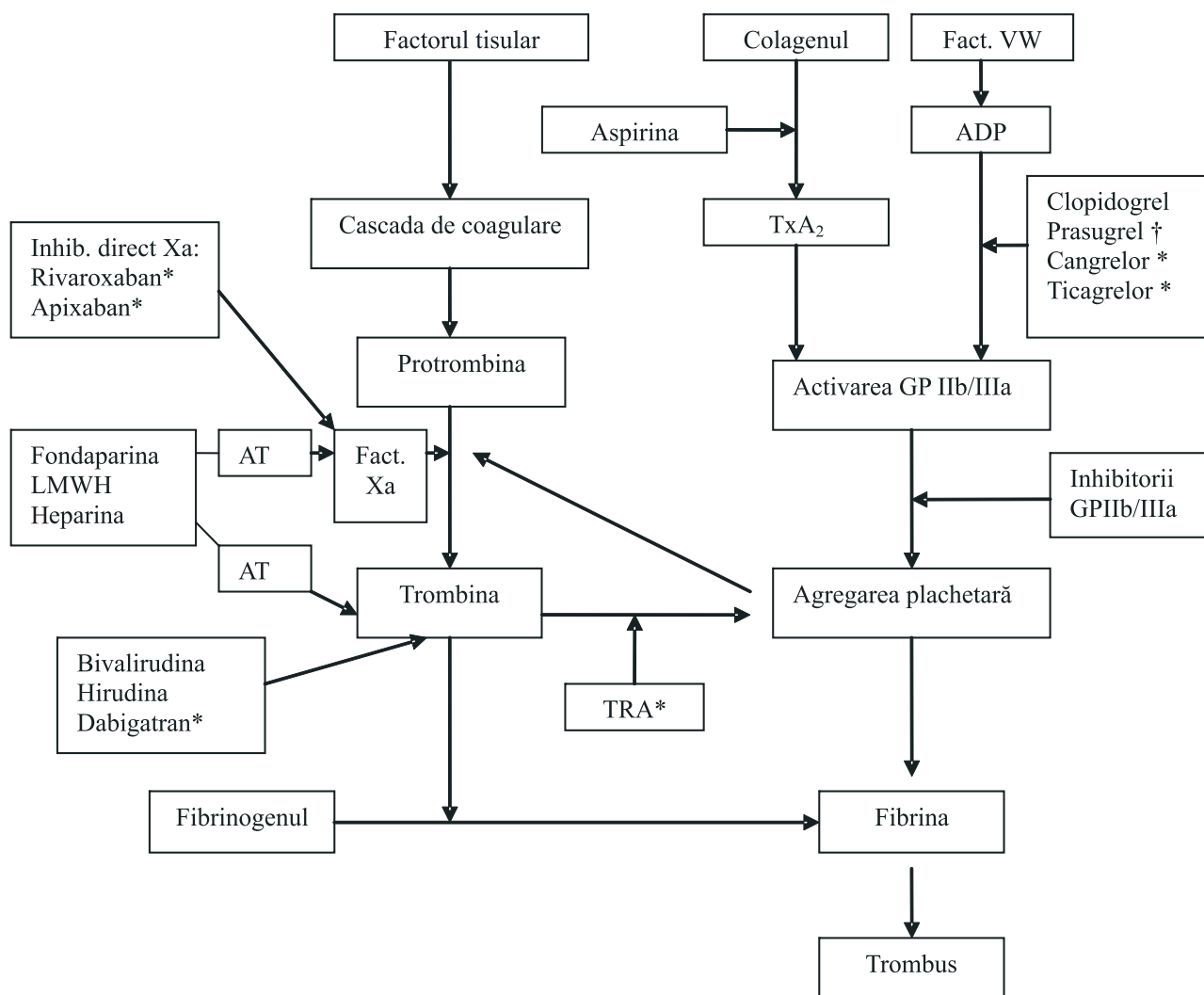


Fig. 1. Cascada de coagulare, căile de activare plachetară și țintele agenților antitrombotici.

Prezentare simplificată a cascadei de coagulare și căile de activare plachetară împreună cu agenții antitrombotici: AT – antitrombina; LMWH – heparina fracționată; TRA – antagonistul receptorilor trombinici; TA2 – tromboxanul A2; VWF – factorul Von Willebrandt; * – agenți în faza a III de cercetare; † – agenți recent aprobați.

Antagoniști de receptori P₂Y₁₂ADP

Antagoniștii de receptori P₂Y₁₂ADP inhibă activarea plachetară indusă de ADP prin fixarea receptorilor P₂Y₁₂ADP cu plachetele. Inhibitorii de receptori P₂Y₁₂ADP includ ticlopidină, clopidogrel și prasugrel; sunt proremedii, ulterior fiind convertiți în metaboliți activi, spre deosebire de AZD 6140 și de cangre care sunt remedii active și nu necesită metabolizare (Tabelul 1).

Ticlopidina și clopidogrelul sunt prezente în rețeaua farmaceutică de mulți ani, pe când prasugrelul este recent aprobat de autoritățile europene, iar AZD 6140 și cangrele sunt în faza a III-a de cercetare. Similar aspirinei, antagoniștii ADP au o limită de utilizare, din cauza inabilității de a stopa activarea plachetară și tromboza intravasculară ulterioară, ca răspuns la alți agoniști decât ADP.

Evidența clinică primară privitor beneficiul utilizării clopidogrelului în SCA a fost demonstrată în trialurile CURE [6] și PCI-CURE [11]. În trialul CURE, care a înrolat 12562 de pacienți cu SCA fără elevarea segmentului ST, s-a administrat placebo sau clopidogrel adițional aspirinei, pentru o perioadă de 12 luni [6]. Clopidogrelul a redus semnificativ punctele finale primare – decesul, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (9,3 versus 11,4%; p < 0,001) [7]. Peste 30 de zile după randomizare, rata consecințelor primare a fost mai redusă în lotul tratat cu clopidogrel versus placebo (3,9 versus 4,8%; p < 0,007). Tratamentul cu clopidogrel însă s-a asociat cu complicații hemoragice majore (3,7 versus 2,7%; p = 0,001). Dintre pacienții care au fost supuși pontajului aortocoronarian, la a 5-a zi după intervenție, au întrerupt administrarea clopidogrelului din cauza hemoragiilor 9,6% versus 6,3%, la utilizarea placebo; p = 0,06 [6]. În trialul PCI-CURE, la pacienții supuși angioplastiei, pretratați cu clopidogrel timp de 10 zile, s-a redus semnificativ rata punctelor finale primare din deces cardiovascular, infarct miocardic sau prin revascularizare de urgență la 30 de zile după angioplastie (4,5 versus 6,4%; p = 0,03) [11]. Aceste rezultate demonstrează că suplimentarea aspirinei cu clopidogrel reduce riscul evenimentelor ischemice la pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST. Cu toate acestea, morbiditatea și mortalitatea la pacienții tratați cu aspirină plus clopidogrel rămâne înaltă, riscul hemoragic este crescut comparativ cu aspirina.

Trialul TRITON, având drept scop evaluarea rezultatelor terapeutice la utilizarea inhibitorului plachetar prasugrel, a inclus pacienți cu SCA fără elevarea segmentului ST și cu infarct miocardic cu elevarea segmentului ST, programați pentru

angioplastie. Pacienții au fost randomizați pentru doze standard de clopidogrel sau doze de încărcare de 60 mg, urmate ulterior de doze constante de prasugrel [24]. Randomizarea terapiei a fost inițiată după prezentarea angiografică a patului coronarian. Punctele finale au fost decesul de cauze cardiovasculare, infarctul miocardic nonfatal sau accidentul vascular cerebral nonfatal la 1 an. Prasugrelul a fost superior clopidogrelului la supravegherea de peste 15 luni (9,9 versus 12,1%; p < 0,001). O reducere mai importantă a punctelor finale a fost obținută la 30% dintre pacienții cu diabet zaharat versus 19% din populația generală. În total 2,4% dintre pacienții care au administrat prasugrel au avut hemoragii majore versus 1,8% care au administrat clopidogrel (p = 0,03). Mult mai mulți pacienți tratați cu prasugrel au avut hemoragii fatale TIMI versus pacienții tratați cu clopidogrel (0,4 vs 0,1%; p = 0,002). Pacienții după pontaj aortocoronarian s-au prezentat cu risc hemoragic major TIMI evident mai mare la medicația cu prasugrel versus clopidogrel (13,4 versus 3,2%; p < 0,001) [4]. Din 12844 de pacienți la care a fost instalat cel puțin un stent, prasugrelul a redus semnificativ punctele finale primare (9,0 versus 11,1%; p = 0,019). Incidența trombozei intrastent a fost de 2 ori mai mică la prasugrel (1,13 versus 2,35%; p < 0,0001), în special la pacienții cu stenturi farmacologice (0,84 versus 2,34%; p < 0,0001) [26].

Terapia antiplachetară orală cu aspirină (în lipsa contraindicațiilor) și clopidogrel este recomandată la toți pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST, cu continuarea administrării clopidogrelului timp de 12 luni [26].

Inhibitorii glicoproteici I Ib/IIIa

Agregarea plachetelor activate mediată de fixarea receptorilor glicoproteici I Ib/IIIa pe molecule de fibrinogen se finalizează cu formarea trombusului plachetar [21, 22]. Prevenind interacțiunea receptorilor glicoproteici I Ib/IIIa cu fibrinogenul, inhibitorii glicoproteici I Ib/IIIa previn agregarea plachetară și formarea trombusului. Inhibitorii glicoproteici I Ib/IIIa disponibili sunt: eptifibatidul, tirofibanul, abciximabul. Eptifibatidul și tirofibanul sunt inhibitori competitivi, pe când abciximabul fixează receptorii glicoproteici I Ib/IIIa ireversibil [21].

O metaanaliză a 6 trialuri a evaluat eficiența inhibitorilor glicoproteici I Ib/IIIa la pacienții cu SCA fără supradenivelarea segmentului ST, suplimentar medicației cu aspirină și cu heparină (în total 31402 pacienți), fiind demonstrată o reducere cu 9% a deceselor sau a infarctului miocardic la administrarea oteic I Ib/IIIa, în comparație cu placebo sau control (10,8 versus 11,8%; p = 0,015). De tratament au

Tabelul 1

Proprietățile antagoniștilor receptorilor P₂Y₁₂ADP

Agentul	Clasa	Modul de administrare	Metabolizarea	Tmax inhibiția plachetară	Reversibilitatea	T1/2
Ticlopidină	Thienopiridina	Per os	Prodrug CYP450 mediat	4 zile a	Ireversibil	N/A
Clopidogrel	Thienopiridina	Per os	Prodrug CYP450 mediat	2-6 ore b	Ireversibil	N/A
Prasugrel	Thienopiridina	Per os	Prodrug CYP450 mediat	1 oră c	Ireversibil	N/A
Cangrelor	Analogic ATP	I.v.	Nu este prodrug	30 min	Reversibil	3-5 min
Ticagrelor (AZD 6140)	Ciclopentilriazolopirimidin	Per os	Nu este prodrug	2 ore	Reversibil	12 ore

Notă: i.v. – intravenos; CYP450 – citocrom P450; a – la doza 500 mg; b – la doza 600 mg; c – la doza de încărcare 60 mg.

beneficiat toate subgrupurile în mod similar, fiind stratificate după risc, beneficiul fiind evident mai mare la pacienții cu risc foarte înalt.

Chiar și la doze de clopidogrel până la 600 mg, abximabulul s-a asociat cu o reducere semnificativă a cazurilor de deces, a infarctului miocardic sau a necesității de revascularizare de urgență la 30 de zile de la stentare intracoronariană sau terapie antitrombotică – studiul ISAR-REACT 2 care a inclus pacienți cu SCA fără supradenivelarea segmentului ST cu risc înalt [27]. Rata hemoragiilor majore a fost mai înaltă la pacienții tratați cu inhibitorii glicoproteici IIb/IIIa (24 versus 1,4%; $p < 0,0001$), dar incidența hemoragiilor intracraniene a fost similară (0,09 versus 0,06%; $p = 0,40$). Ghidurile *Societății Europene de Cardiologie* recomandă inhibitorii glicoproteici IIb/IIIa în calitate de terapie inițială precoce numai la pacienții cu risc foarte înalt [26].

Tratamentul cu antitrombine

Se consideră rațională utilizarea primară a agenților antitrombinici în prevenirea formării fibrinei mediate de trombină care stabilizează trombusul plachetar.

Heparina nefracționată

Istoric s-a creat ca heparina nefracționată (HNF) să fie considerată standardul antitrombinei III. Heparina nefracționată este preparată din molecule de heparină care sunt heterogene cu respectarea masei moleculare. Efectul anticoagulant al HNF este datorat interacțiunii cu antitrombina III circulantă și cu trombina. Acest complex inhibă formarea trombinei atât direct cât și indirect, prin inhibarea unor proteaze ale ciclului de coagulare, în primul rând factorul X_a activat, și proteaze care catalizează generarea trombinei din protrombină [28, 29] (fig. 1). Cu toate acestea, deoarece moleculele mari de heparină se fixează nespecific cu proteinele și cu celulele plasmatică, activitatea anticoagulantă a heparinelor nefracționate este imprevizibilă, și necesită monitorizare. Adicional, fixarea heparinelor nefracționate cu factorul plachetar IV de pe suprafața plachetelor poate rezulta cu trombocitopenie indusă de heparină. Aceste limite au dus la apariția remediilor alternative cu efect antitrombinic, așa cum sunt heparinele cu masă moleculară joasă, agenții antifactor X_a și inhibitorii direcți de trombină.

Diverse studii de calibr mic au evaluat eficiența heparinelor nefracționate la pacienții cu angină instabilă. O metaanaliză a acestor studii a demonstrat tendința favorabilă privind rezultatele la medicația cu aspirină plus heparină nefracționată versus aspirină, însă cu toate acestea n-a fost obținută o semnificație statistică [30].

Heparinele cu masă moleculară joasă (heparinele fracționate)

Heparinele fracționate sunt compuse din molecule de heparină cu masă moleculară joasă. Aceste molecule posedă un grad relativ scăzut de fixare cu celulele și cu proteinele plasmatică. Heparinele fracționate posedă efect anticoagulant previzibil, timp de înjumătățire prelungit și o incidență mai joasă de trombocitopenie față de heparinele nefracționate [28, 29]. Similar heparinelor nefracționate, heparinele fracționate se fixează și activează antitrombina III, dar efectul inhibitoriu

al heparinelor fracționate asupra factorului X_a este mai mare decât asupra trombinei; în rezultat se produce o inhibiție mai mare a sintezei trombinei [28, 29].

Multiple studii au demonstrat eficiența și inofensivitatea enoxaparinei versus heparina nefracționată, dar rezultatele obținute au fost neconcludente. În 2 studii de calibr mare, la pacienții cu SCA fără supradenivelarea segmentului ST, enoxaparina utilizată nu s-a prezentat superioară heparinei: studiul SYNERGY [31] și studiul de la A la Z [32]. Cu toate acestea, o metaanaliză a 12 studii cu 49000 de pacienți cu infarct miocardic și cu segment ST elevat sau cu SCA fără elevarea segmentului ST, a constatat că decesul sau infarctul miocardic la 30 de zile s-au redus semnificativ cu enoxaparina vizavi de heparina nefracționată (9,8 versus 11,4%; $p < 0,001$). Hemoragii majore s-au semnalat preponderent în lotul cu enoxaparina (4,3 versus 3,4%; $p = 0,019$). Apreciind punctele finale – decesul, infarctul miocardic sau hemoragiile majore la 30 de zile, s-au constatat mai puține evenimente în lotul cu enoxaparina (12,5 versus 13,5%; $p = 0,051$). Cu toate acestea, în studiile efectuate nu s-au semnalat diferențe semnificative privind punctele finale la pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST [2].

Inhibitorii indirecti ai factorului X_a

Inhibitorii indirecti ai factorului X_a includ fondaparina – o pentasaharidă sintetică care, la fel, se fixează de antitrombină III. Complexul pentasaharidă-antitrombină este activat împotriva factorului X_a , dar nu împotriva trombinei, în consecință inhibă sinteza trombinei în lipsa inhibiției directe asupra activității acesteia [28, 29]. Eficiența și inofensivitatea fondaparinei au fost evaluate în studiul OASIS-5 [5] care a înrolat 20078 de pacienți cu SCA randomizați pentru administrarea fondaparinei sau a enoxaparinei. Rata evenimentelor primare (decesul, infarctul miocardic sau ischemia refractară) la 9 zile de medicație s-a prezentat comparabilă în ambele loturi (5,8 versus 5,7%, respectiv). Rata hemoragiilor majore la 9 zile a fost semnificativ inferioară cu fondaparina față de enoxaparina (2,2 versus 4,1%; $p < 0,001$). La 30 de zile rata punctelor finale primare a fost comparabilă în ambele loturi (8,0 versus 8,6%), pe când rata de deces a fost semnificativ mai redusă la administrarea fondaparinei (2,9 versus 3,5%; $p = 0,02$).

Inhibitorii direcți ai trombinei

Inhibitorii direcți ai trombinei includ hirudina, bivalirudina, argatroban, dabigatranul (agent oral) și ximelagatranul (agent oral) și exercită efect anticoagulant prin fixarea directă a trombinei.

Inhibitorii direcți ai trombinei nu necesită monitorizare și nu se asociază cu trombocitopenie, dar posedă un avantaj potențial asupra inhibiției trombinei. Cu toate acestea, ei sunt inactivi asupra factorului X_a , din care cauză nu blochează generarea de trombină [28, 29]. Eficiența și tolerabilitatea bivalirudinei au fost evaluate în studiul ACUTY [3]. Au fost randomizați 13819 pacienți cu SCA, pentru heparina nefracționată sau enoxaparina plus inhibitor glicoproteic IIb/IIIa, bivalirudina plus IIb/IIIa sau monoterapia cu bivalirudină. Monoterapia cu bivalirudină versus heparină plus inhibitor glicoproteic IIb/IIIa s-a asociat cu o rată comparabilă la 30 de zile privind punctele

finale: decesul, infarctul miocardic sau revascularizarea neprogramată (7,8 versus 7,3%, respectiv), dar semnificativ cu mai puține hemoragii majore (3,0 versus 5,7%; $p < 0,001$). Hemoragia majoră a fost definită ca cazurile cumulative de hemoragii intracraniene sau intraoculare, hemoragii care necesită intervenție, hematom cu diametrul de peste 5 cm, reducerea hemoglobinei, reoperații după hemoragie sau transfuzii pe parcursul a 25-35 de zile de la randomizare. Punctele finale clinice s-au înregistrat într-un număr mai redus la bivalirudină (10,1 versus 11,7%; $p = 0,02$). Cu toate acestea, la pacienții care n-au fost pretratați cu clopidogrel, bivalirudina în monoterapie poate fi inferioară combinației heparina nefracționată sau heparina fracționată plus inhibitor glicoproteic IIb/ IIIa.

În studiul ESTEEM [33], ximelagatranul a redus frecvența mortalității de toate cauzele, infarctul miocardic nonfatal sau recurențe ischemice severe, însă acest remediu a fost interzis a fi utilizat din cauza complicațiilor hepatice. Un agent similar, dabigatran, se află în faza a II-a de cercetare la pacienții cu SCA (trialul REDEEM) [34].

Inhibitorii direcți ai factorului Xa

Inhibitorii direcți ai factorului Xa sunt la diferite etape de cercetare clinică și includ: rivaroxabanul, LY517717, YM150, DU-176b, apixabanul și betrixabanul, oferind o strategie convenabilă – lipsa necesității de monitorizare a factorilor de coagulare sau de ajustare a dozelor față de terapia curentă (de exemplu, antagoniști de vitamina K). Rivaroxabanul și apixabanul de uz intern sunt inhibitori direcți de factor Xa, în ultimul stadiul de cercetare, pentru prevenția și tratamentul complicațiilor tromboembolice. Aceste remedii inhibă agregarea plachetară, activitatea factorului Xa, activitatea protrombinazei și sinteza trombinei. Multiple studii, de mare calibrul, sunt în curs de evaluare privind rezultatele clinice și inofensivitatea aroxabanului și a apixabanului în prevenirea și în tratamentul trombozei venoase la pacienții cu fibrilație atrială. Rivaroxabanul a fost recent aprobat de FDA în prevenirea trombozei venoase și a embolismului pulmonar.

Rezultatele preliminare ale studiilor, în faza a II-a de cercetare, APPRAIS (apixabanul pentru prevenirea ischemiei acute) și ATLAS (rivaroxabanul suplimentat aspirinei, cu sau fără thienopiridine), la pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST, au semnalat o reducere a evenimentelor ischemice, dar cu sporirea riscului de sângerare [35]. În aceste studii, agentul anti-Xa a fost poziționat în topul aspirinei sau aspirina cu clopidogrel, pentru o perioadă de 6 luni. Rezultate mult mai bune au fost semnalate când acești agenți s-au administrat cu aspirină. Studii largi în faza a III-a de cercetare la pacienții cu SCA sunt în derulare.

Utilizarea intravenoasă a antitrombinelor (heparine fracționate, nefracționate, fondaparina și bivalirudina) este oportună tuturor pacienților cu SCA fără elevarea segmentului ST, în faza acută. Selectarea agentului depinde de evenimentele hemoragice și ischemice. Pacienții care necesită conduita inițială conservativă, ca remediu anticoagulant de elecțiune este recomandată fondaparina, dar în cazul tratamentului invaziv preconizat sunt preferate heparina nefracționată, bivalirudina sau enoxaparina [26].

Noi concepții și oportunități

Trialurile randomizate și metaanalizele au demonstrat reducerea semnificativă a reacțiilor adverse la monoterapia cu aspirină și beneficiile incrementale la medicația cu aspirină plus antagoniști de receptori P_2Y_{12} ADP, la un spectru larg de pacienți cu SCA fără elevarea segmentului ST. În pofida beneficiului clinic atins cu agenții antiplachetari, un număr mare de pacienți decedează sau produc evenimente cardiovasculare recurente, fapt demonstrat în studiile CURE [7] și TRITON [4]. Aceste evenimente pot fi atribuite variabilității individuale sau “rezistenței” la medicația cu aspirină sau antagoniști de receptori P_2Y_{12} ADP [14-18, 36, 37]. Dozarea suboptimă de clopidogrel, în special la pacienții supuși angioplastiei, poate fi o explicație parțială [38, 39]. Cu toate acestea, atât aspirina cât și clopidogrelul, blochează numai una dintre căile de agregare plachetară și nu interferează cu alte căi de agregare plachetară incluzând calea PAR-1 activată de trombină. În rezultat, tromboza plachetară mediată, stimulată de alți activatori decât tromboxanul A_2 și ADP, continuă să fie responsabilă de evenimentele ischemice. Din aceste considerente apare necesitatea implementării remediilor noi care reduc riscul sporit pentru evenimente ischemice și nu cresc riscul hemoragic. Un agent absolut nou care este un inhibitor de receptori ai trombinei PAR-1 (nume codificat SCH 530348) este în etapa studiului preclinic. Acest remediu inhibă calea de activare plachetară PAR-1 și nu provoacă prelungirea timpului de sângerare [40]. În studiul recent, în faza a II-a de cercetare, la pacienți stabili supuși angioplastiei SCH 530348, administrat cu aspirină și cu clopidogrel pentru o perioadă de 2 luni, s-a redus incidența punctelor finale – deces și deces/infarct miocardic, riscul evenimentelor hemoragice majore fiind comparabil cu placebo [41].

Alternativ, lipsa tratamentului anticoagulant de durată după SCA fără elevarea segmentului ST, de asemenea, este responsabilă de majorarea incidenței evenimentelor ischemice recurente. Incidența redusă de evenimente ischemice a fost documentată cu ximelagatran și cu agenți anti-Xa noi de uz intern (rivaroxiban și apixiban), cu toate acestea se menține riscul hemoragic major. Este evidentă necesitatea studiilor de faza a III-a care vor evalua suplimentarea unuia dintre remediile noi la tratamentul standard și rezulta cu răspuns la multiplele întrebări existente.

Concluzii

Morbiditatea și mortalitatea reziduală rămân a fi crescute în pofidă terapiei antiplachetare duale utilizate care include aspirină și antagoniști de receptori ADP, fapt ce se datorează utilizării suboptime a medicației antitrombotice. Ameliorarea consecințelor SCA fără elevarea segmentului ST poate fi obținută utilizând metode terapeutice noi și respectând recomandările din ghiduri. Inhibiția receptorilor trombinei PAR-1 este o metodă revoluționară în industria agenților antiplachetari noi. Inhibiția PAR-1, în combinație cu terapia antiplachetară duală, utilizată curent, va reduce riscul evenimentelor ischemice, fără majorarea semnificativă a riscului hemoragic. Cu toate acestea, anticoagulantele orale noi, așa cum sunt inhibitorii direcți ai trombinei sau agenții

directii anti-Xa, pot fi utilizati suplimentar terapiei plachetare. Suplimentarea acestor agenti noi la tratamentul standard are viitor si abilitatea lor tine sa fie prezentata de trialurile mari dupa analizarea rezultatelor etapei a III-a de cercetare.

Bibliografie

- Boersma E., Harrington R. A., Moliterno D. J. et al. Iib/IIla inhibitors in ACS: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 2002; 359: 189-198.
- Murphy S. A., Gibson C. M., Morrow D. A. et al. Efficacy and safety of the LMWH enoxaparin compared with unfractionated heparin across the ACS spectrum: a meta-analysis. *Eur. Heart. J.*, 2007; 28: 2077-2086.
- Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A. et al. Bivalirudin for patients with ACS syndromes. *N. Eng. J. Med.*, 2006; 355: 2203-2216.
- Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. Prasugrel vs clopidogrel in patients with ACS. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2001-2015.
- Fifth Organization to Assess Strategies in AIS. Yusuf S., Menta S., Chrolavicius S. et al. Fondaparinux vs enoxaparin in ACS. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1464-1476.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R. et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACS without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 494-502.
- Fox K., Steg P., Eagle K. et al. GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in ACS, 1999-2006. *J. Am. Med. Assoc.*, 2007; 297: 1892-1900.
- Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on ACS: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart. J.*, 2006; 27: 2285-2293.
- Petersen J., Mahaffey K., Hasselblad V. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or heparin in non-ST-segment elevation ACS. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292: 89-96.
- Terkelsen C., Lassen J., Norgaard B. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs non-ST-elevation AMI. *Eur. Heart. J.*, 2005; 26:18-26.
- Mehta S. R., Yusuf S., Peters R. J. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet*, 2001; 358: 527-533.
- Brummel K. E., Paradis S. G., Butenas S., Mann K. G. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood*, 2002; 100: 148-152.
- Mann K. G. Thrombin formation. *Chest*, 2003; 124(Suppl. 3): 4S-10S.
- Angiolillo D. J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. *J. Am. Coli. Cardiol.*, 2007; 49: 1505-1516.
- Mason P. J., Jacobs A. K., Freedman J. E. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J. Am. Coli. Cardiol.*, 2005; 46: 986-993.
- Collet J. P., Hulot J. S., Pena A. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after AMI. *Lancet*, 2009; 373: 309-317.
- Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 354-362.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 363-375.
- Ayala T. H., Schulman S. P. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol. Clin.*, 2006; 24: 19-35.
- Libby P., Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005; 111: 3481-3488.
- Schulman S. P. Antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292: 1875-1882.
- Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2482-2494.
- Cattaneo M. P2Y12 receptor antagonists: a rapidly expanding group of antiplatelet agents. *Eur. Heart. J.*, 2006; 27: 1010-1012.
- Wiviott S. D., Antman E. M., Gibson C. M. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with ACS: design and rationale for the TRITON to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitionN with prasugrel Thrombolysis In MI 38 (TRITON-TIMI 38). *Am. Heart. J.*, 2006; 152: 627-635.
- Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with ACS treated with PCI and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial. *Lancet*, 2008; 371: 1353-1363.
- Task Force for Diagnosis Treatment of Non-ST-Segment Elevation ACS of European Society of Cardiology, Bassand J. P., Hamm C. W., Ardissino D. et al. Guidelines. *Eur. Heart. J.*, 2007; 28: 1598-1660.
- Kastrati A., Mehilli J., Neumann F. et al. Intracoronary Stenting Anti-thrombotic Regimen: ISAR-REACT 2 Trial investigators. Abciximab in patients with ACS undergoing PCI after clopidogrel pretreatment. *JAMA*, 2006; 295: 1531-1538.
- Hoppensteadt D., Walenga J. M., Fareed J. Heparin, LMWH and heparin pentasaccharide: differentiation. *Hemat. Oncol. Clin. North. Am.*, 2003; 17:313-341.
- Samama M. M., Gerotziafas G. T., Elalamy I. et al. Clinical pharmacology of new anticoagulant agents. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002; 32:218-224.
- Oler A., Whooley M. A., Oler J. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of MI and death in ps with unstable angina. *J. Am. Med. Assoc.*, 1996; 276:811-815.
- Ferguson J. J., Califf R. M., Antman E. M. et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation ACS. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292: 45-54.
- Blazing M. A., de Lemos J. A., White H. D. et al. A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation ACS who receive tirofiban and aspirin. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292:65.
- Wallentin L., Wilcox R. G., Weaver W. D. et al. ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after MI. *Lancet*, 2003; 362:789-797.
- RE-DEEM Dose Finding Study for Dabigatran in ACS. <http://www.re-deem.org>
- Alexander J. APPRAISE-I, presented during hotline sessions at ESC congress. Munchen, September 2008.
- Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S., Buchanan M. R. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity -meta-analysis. *Br. Med. J.*, 2008; 336:195-198.
- Snoep J. D., Hovens M. M., Eikenboom J. C. et al. Clopidogrel nonresponsiveness in ps undergoing PCI with stenting: meta-analysis. *Am. Heart. J.*, 2007; 154:221-231.
- Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S. et al. Adjusted clopidogrel bading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: randomized prospective study. *J. Am. Coll. Card.*, 2008; 51:1404-1411.
- Abuzahra M., Piltai M., Caldera A. et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after PCI using DES. *Am. J. Cardiol.*, 2008; 102:401-403.
- Derian C. K., Damiano B. P., Addo M. F. et al. Blockade of the thrombin protease-activated receptor-1 antagonist prevents thrombus formation. *J. Ph. Exp. Ther.*, 2003; 304:855-861.
- Becker R. C., Moliterno D. J., Jennings L. K. et al. Safety and tolerability of SCH 5303 patients undergoing non-urgent PCI: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet*, 2009; 373:919-928.

Alexandru Caraus, dr.h., cercetator stiintific superior
Seft Departament Hipertensiuni Arteriale
Institutul de Cardiologie din Republica Moldova
Chisinau, str. N. Testemitanu, 29/2
Tel.: 256104
E-mail: alexandrucardio@yahoo.com

Receptiostat 6.10.2009

Expertiza medico-legală a deficiențelor profesionale medicale

A. Pădure

Catedra Medicină Legală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Medico-Legal Expertise of the Medical Professional Deficiencies

Achievements in medical practice are unfortunately accompanied by cases of failure caused by specific features of the patient's physical makeup, and by medical or professional deficiencies. An understanding of the causes of these failures can improve the quality of medical services. In recent years there has been an increasing number of medical and legal questions concerning the quality of medical care given at the Center of Forensic Medicine of the Republic of Moldova. The most common subjects of medical malpractice suits are the specialties of surgery and obstetrics-gynecology. In one-third of the cases the commission of medical legal experts has found various defects in the prevailing diagnostic, tactical and curative processes. This article is addressed to medical students and to physicians.

Key words: defects, medical assistance, quality, malpraxis, medico-legal expertise.

Судебно-медицинская экспертиза ошибок в оказании медицинской помощи

Наряду с огромными научными достижениями в медицинской практике, к сожалению, встречаются случаи неблагоприятного исхода, которые могут быть обусловлены как индивидуальными особенностями организма пациента, так и ошибками в оказании медицинской помощи. Изучение условий и причин, способствующих возникновению этих недостатков, призвано улучшить качество медицинской помощи. В последние годы возросло количество судебно-медицинских экспертиз, проводимых Центром Судебной Медицины Республики Молдова, по поводу качества медицинских услуг, предоставляемых населению. Чаще всего претензии предъявляются к врачам хирургического профиля, в частности, к хирургам и акушерам-гинекологам. В каждом третьем случае комиссии судебно-медицинских экспертов выявили различного рода ошибки в оказании медицинской помощи, в структуре которых преобладали диагностические, тактические и лечебные. Данное сообщение предназначено для студентов медиков, а также для практических врачей.

Ключевые слова: дефекты, медицинская помощь, качество, судебно-медицинская экспертиза.

Viața și sănătatea omului sunt valorile sociale și juridice supreme, protejate de către stat prin intermediul legislației. În acest sens, art. 36 din *Constituția Republicii Moldova* [3] garantează fiecărui cetățean dreptul la ocrotirea sănătății, iar art. 20 (1) al *Legii ocrotirii sănătății* [4] oferă cetățenilor posibilități egale în obținerea de asistență medicală oportună și calitativă, aceasta din urmă fiind impusă din totdeauna drept deziderat.

E binecunoscut faptul că medicina este una dintre cele mai complicate, dar și responsabile științe. În procesul acordării asistenței medicale, medicii se confruntă cu o serie de dificultăți determinate de multitudinea factorilor care se interpun în diverse combinații, personalizând fiecare caz. În fruntea acestor factori se află persoana pacientului cu toate particularitățile sale anatomofiziologice. Aceste condiții explică cauza apariției în practica medicală a complicațiilor neprevăzute și a consecințelor nefavorabile. Însă, de rând cu particularitățile individuale ale pacientului și evolutive ale maladiei, un rol decisiv în dezvoltarea consecințelor îl pot avea eventualele deficiențe admise de personalul medical.

Deficiențele activității medicale sunt generate, de obicei, de imperfecțiunea cunoștințelor profesionale, a metodelor de diagnosticare și de tratament. Uneori însă neajunsurile sunt generate de nerespectarea unor norme și principii sau de atitudinea neglijentă față de obligațiile sale de serviciu [11]. Carențele de organizare a asistenței medicale, acțiunile eronate ale personalului medical pot atrage nu numai răspundere morală, dar și disciplinară, administrativă, civilă și penală [5].

Studierea principiilor de evaluare a calității asistenței medicale și a responsabilității personalului medical pentru ne-

ajunsurile admise în activitatea profesională este, la momentul actual, una dintre cele mai importante și insuficient cercetate probleme medico-legale și socio-juridice [7, 10].

Savanții medici [6, 8, 9] sunt de părerea că studierea influenței neajunsurilor comise în activitatea medicală asupra sănătății pacienților, relevarea celor mai frecvente cauze ale deficiențelor profesionale medicale, discutarea lor și cunoașterea responsabilității medicale, contribuie la ameliorarea organizării și la sporirea calității asistenței medicale acordate populației.

Prezenta relatare este destinată mediciniștilor, rezidenților și medicilor practicieni și are drept scop sesizarea lor cu privire la problema deficiențelor în activitatea medicală.

În ultimele decenii, în țările lumii, inclusiv și în Republica Moldova, a crescut semnificativ interesul populației față de calitatea serviciilor medicale prestate. Acest fenomen a condiționat apariția multiplelor întrebări legate de asistența medicală, dar și obiectiile față de calitatea ei, prezentate sub formă de plângeri *Organului de urmărire penală*. Drept rezultat, întru clarificarea tuturor circumstanțelor invocate în plângeri, și ținând cont de necesitatea unor cunoștințe speciale, *Organul de urmărire penală* dispune efectuarea expertizei. Dintre toate științele medicale și nemedicale, medicina legală este unica știință investită cu dreptul de soluționare a problemelor legate de calitatea asistenței medicale, unul dintre obiectivele de bază ale căreia constă în sporirea continuă a nivelului serviciilor medicale. Acest obiectiv este realizat prin efectuarea expertizelor medico-legale în comisie cu participarea specialiștilor din domeniile medicale respective, în cadrul cărora este cercetată și analizată calitatea asistenței medicale,

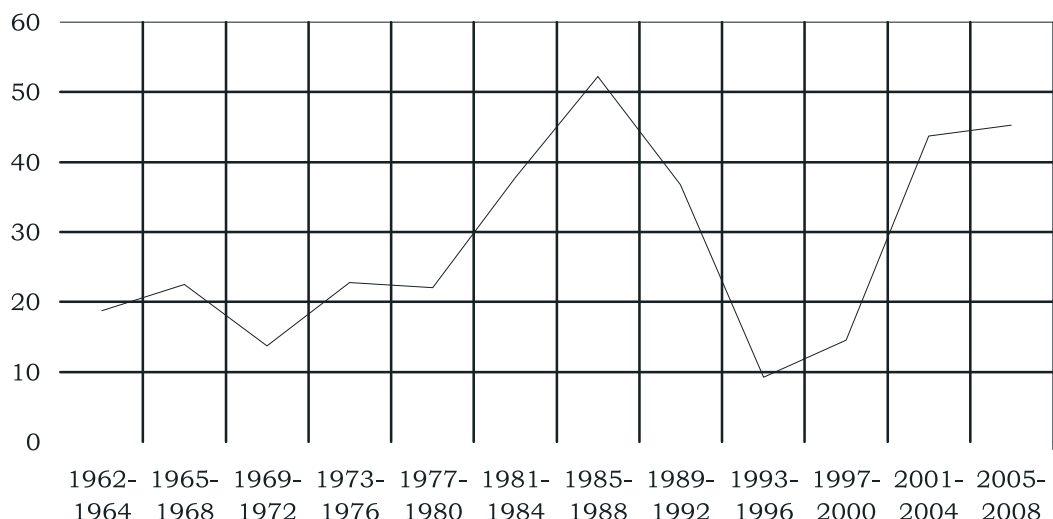


Fig. 1. Dinamica expertizelor referitoare la asistența medicală în Republica Moldova în perioada anilor 1962-2008.

sunt evidențiate neajunsurile admise în acordarea acesteia, sunt identificați factorii și circumstanțele care au contribuit la apariția consecințelor nefavorabile, este apreciată legătura de cauzalitate între neajunsurile constatate și consecințele (complicațiile) apărute etc.

În această ordine de idei, studiul rapoartelor anuale de activitate a secției expertize medico-legale în comisie a Centrului de Medicină Legală a arătat că, în perioada anilor 1962-2008, au fost efectuate 1357 de expertize în care a fost analizat nivelul serviciilor medicale, acestea având o oscilație anuală între 7 și 118 cazuri. În raportul numărului total de expertize în comisie pentru cazuri complicate (7749) executate în perioada dată de timp, cele referitoare la calitatea asistenței medicale au reprezentat în medie $17,51 \pm 1,0\%$, atingând (în unele perioade de timp) cifra maximă de $64,15 \pm 8,2\%$.

Analiza dinamicii expertizelor referitoare la calitatea asistenței medicale, calculată după media de grup, cu o periodicitate de 4 ani, denotă o creștere constantă a numărului acestor expertize după anul 1993 (fig. 1).

Studiind structura expertizelor cu privire la nivelul serviciilor medicale, s-a constatat o incidență relativ mai mare a specialităților de profil chirurgical față de care pacienții au înaintat diverse obiecții în 51,29% din cazuri, comparativ cu specialitățile profilului terapeutic (41,49%). Concomitent cu serviciile prestate de către medici, *Organele de urmărire penală* au înaintat întrebări referitoare la nivelul asistenței acordate de către personalul medical cu studii medii (asistente medicale, felceri, moașe).

Prevalarea specialităților de profil chirurgical față de cele terapeutice nu este ocazională și se explică, după părerea noastră, prin specificul activității acestei ramuri medicale, de-

Tabelul 1

Frecvența și structura expertizelor în funcție de specialitățile medicale (anii 1962 – 2008)

Profil chirurgical			Profil terapeutic		
Specialitatea	abs.	%	Specialitatea	abs.	%
Chirurgie generală	343	25,28	Pediatrie	274	20,19
Obstetrică / Ginecologie	274	20,19	Terapie	129	9,51
Neurochirurgie	20	1,47	CEMV	60	4,42
Anestezie	19	1,40	Neurologie	37	2,73
ORL	11	0,81	Infecțioase	26	1,92
Urologie	7	0,52	Medicina urgență	13	0,96
Traumatologie	6	0,44	Ftiziopneumologie	6	0,44
Oncologie	6	0,44	Toxicologie	4	0,29
Oftalmologie	5	0,37	Medicina de familie	7	0,52
Total profil chirurgical	696	51,29 +1,89	Radiologie	3	0,22
Altele	71	5,23	Cardiologie	2	0,15
Personal mediu	27	1,99	Total profil terapeutic	563	41,49 +2,08
Total expertize	1357	100	t = 3,49	p < 0,001	

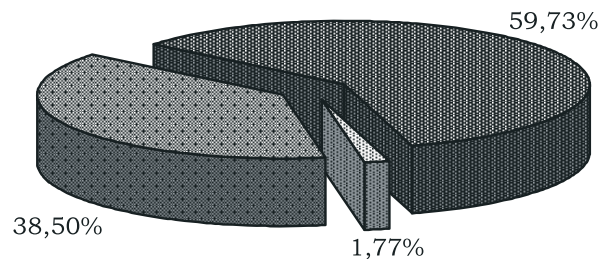
terminat la rândul său de particularitățile procesului patologic chirurgical. Astfel, activitatea acestor specialiști se bazează, atât în plan diagnostic cât și curativ, pe utilizarea unor metode și mijloace invazive sau traumatice pentru pacient, cauzându-i acestuia în așa mod un traumatism chirurgical suplimentar celui deja existent. Cu atât mai mult, în cazul traumatismelor intervențiile chirurgicale au un caracter urgent, iar medicul, fiind restrâns în timp, este forțat să ia decizii importante și prompte la masa de operații. Însăși patologia chirurgicală, fiind, de obicei, un proces extrem de acut, are tendință de a se complica și de a evolua nefavorabil în timp scurt. Nu pot fi nicicum neglijate și particularitățile individuale ale organismului pacientului de reacționare și de suportare a traumatismului chirurgical. Așadar, particularitățile menționate încearcă să explice doar într-o oarecare măsură frecvența mai înaltă a complicațiilor și eșecurilor în practica chirurgicală, ce pot servi drept temei pentru invocarea unor deficiențe admise de personalul medical în cadrul activității sale profesionale, chiar și în cazul unei asistențe medicale de nivel impecabil.

Din întreg spectrul specialităților de profil chirurgical, mai multe obiecții au apărut pe marginea activității chirurgilor generaliști (25,28%) și a medicilor obstetricieni-ginecologi (20,19%). În structura specialităților de profil terapeutic a prevalat esențial pediatria (20,19%), depășind aproape de două ori conform incidenței terapia (9,51%) (tab. 1).

Analiza expertizelor medico-legale în comisie referitoare la calitatea asistenței de profil chirurgical, executate în perioada anilor 1998–2008 în cadrul Centrului de Medicină Legală, a relevat că aceste expertize au fost dispuse mai frecvent în cazuri penale (68,14%). Mai rar (26,11%) au fost solicitate examinări medico-legale în comisie pentru materialele de control, concluziile cărora servesc, de obicei, drept temei pentru inițierea sau suspendarea urmăririi penale. Urmărirea penală și controalele au fost inițiate preponderent în temeiul art. 213 al Codului Penal [2], care vizează încălcarea din neglijență a regulilor și a metodelor de acordare a asistenței medicale. Mult mai rar, personalul medical a fost învinuit și de alte infracțiuni profesionale prevăzute de către legislația penală, precum provocarea ilegală a avortului (art. 159 CP), efectuarea ilegală a sterilizării chirurgicale (art. 160 CP), neacordarea de ajutor unor bolnavi (art. 162 CP) ș.a. Doar în unele cazuri (5,75%) pacienții sau rudele acestora au solicitat despăgubiri pentru prejudiciul material și moral cauzat prin acțiunile personalului medical, expertizele fiind dispuse de către instanțele de judecată pentru cauze civile. În acest context, în literatura de specialitate din ultimii ani se observă tendința de prevalare a cauzelor civile asupra celor penale [10].

Cea mai serioasă și mai evitată complicație în procesul acordării ajutorului medical – decesul pacientului – a fost înregistrată în 54,42% din observații. În asemenea cazuri, întrebările referitoare la calitatea asistenței medicale au fost înaintate mai frecvent de către rudele și apropiații decedaților. Relativ mai rar, plângerile vizând intervenția medicală defectuoasă au fost depuse de înșiși beneficiarii serviciilor medicale (45,58%).

În funcție de aspectul juridic al cazului expertizat, s-a observat că urmărirea penală au fost pornite preponderent



■ asistență defectuoasă ■ asistență calitativă ■ nestabilit
Fig. 2. Structura calității asistenței medicale de profil chirurgical în anii 1998-2008 (%).

ca rezultat al decesului pacientului (60,39%). Controalele în scopul constatării prezenței elementelor eventualelor infracțiuni contra vieții și sănătății persoanei sau sănătății publice au fost inițiate în măsură aproape egală atât ca urmare a decesului pacientului (50,85%), cât și pe marginea plângerilor depuse chiar de bolnavii (49,15%) nesatisfăcuți de serviciile medicale acordate. Acțiunile civile împotriva personalului medical au fost inițiate în toate cazurile de către pacienți.

Analiza expertizelor în comisie a demonstrat că, în majoritatea cazurilor, obiecțiile aduse personalului medical au fost nefondate și nu au avut un substrat obiectiv (fig. 2).

După cum rezultă din figura 2, expertizele în care comisia nu a stabilit derogări de la regulile și de la metodele de acordare a ajutorului medical prevăzute de știința medicală și de actele normative, au predominat esențial într-un raport de circa 1,5:1 față de cazurile în care neajunsurile în activitatea medicală profesională au fost totuși constatate.

Este de remarcat faptul că drept temei frecvent pentru depunerea plângerilor referitoare la calitatea asistenței medicale, în special în cazurile absenței unor deficiențe, au servit încălcările normelor deontologice admise în procesul acordării asistenței medicale. Așadar, drept motive au fost identificate atitudinea indiferentă și chiar brutală a personalului medical, lipsa atenției, a receptivității, a empatiei și a compasiunii față de suferințele bolnavului, aprecierile negative lansate de către medici în prezența pacientului sau a rudelor sale cu privire la asistența acordată de către alți colegi, lipsa cooperării medicului cu pacientul în vederea comunicării eventualelor riscuri și a explicării posibilelor cauze ale eșecului sau ale complicațiilor apărute ș.a. Asemenea situații determină de la bun început apariția dubiilor cu privire la corectitudinea și la plenitudinea acțiunilor întreprinse în procesul acordării asistenței medicale.

Deficiențele stabilite de către comisiile de experți în practica chirurgicală au fost sistematizate și divizate de noi în: organizatorice, diagnostice, tactice, curative, tehnice și documentare (tab. 2). În scopul reflectării reprezentative, frecvența deficiențelor a fost estimată din numărul de cazuri în care comisiile de experți au constatat existența acestor deficiențe (87).

Astfel, după cum reflectă indicii din tabelul 2, frecvența deficiențelor arată, cu regret, o predominare semnificativă a celor de ordin diagnostic ($55,17 \pm 7,18\%$; $p < 0,001$), tactic ($56,17 \pm 7,18\%$; $p < 0,001$) și curativ ($68,97 \pm 5,97\%$; $p < 0,001$).

Tabelul 2

Frecvența și tipul deficiențelor constatate în asistența chirurgicală

Nr.	Deficiențe	Incidența		t	p
		abs.	P+ES%		
1.	Organizatorice	11	12,64+10,02	1,3	p > 0,05
2.	Diagnostice	48	55,17+7,18	7,7	p < 0,001
3.	Tactice	49	56,32+7,09	7,9	p < 0,001
4.	Curative	60	68,97+5,97	11,5	p < 0,001
5.	Tehnice	17	19,54+9,62	2,0	p < 0,001
6.	Documentare	29	33,33+8,75	3,8	p < 0,001

În acest context, ținem să subliniem că principiile generale de acordare a asistenței medicale constau anume în stabilirea diagnosticului clinic, elaborarea tacticii curative și în aplicarea măsurilor de tratament. Tocmai din această cauză, considerăm drept alarmantă situația constatată, deoarece aceste neajunsuri afectează în mod evident însăși esența actului medical și înaintea o serie de întrebări referitoare la calitatea procesului diagnostic-curativ.

Totodată, indicii obținuți demonstrează că în fiecare caz de acordare a asistenței medicale defectuoase au fost comise mai multe genuri de încălcări. Acest fapt permite să presupunem că între diversele deficiențe există o corelare și o dependență. Prin urmare, unele deficiențe determină în mod direct și consecutiv apariția altora.

Merită de evidențiat că o condiție indispensabilă în tragerea personalului medical la răspundere este considerată atât de literatura științifică [8], cât și de legislația penală [1], existența legăturii de cauzalitate între încălcările admise în procesul acordării asistenței medicale și complicațiile apărute. În acest context, regretabil este numărul mare (37,93%) de observații în care a fost stabilită o legătură de cauzalitate între deficiențele admise și complicațiile apărute, în structura acesteia predominând cea directă (22,99%).

Bibliografie

1. Brânză S., Ulianoschi X., Stati V. și al. Drept penal. Ediția a II-a. Chișinău: Cartier, 2005, Vol. 2, 804 p.
2. Codul Penal al R.M (985). Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 14.04.2009, nr.72-74.
3. Constituția Republicii Moldova. Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 18.08.1994, nr. 1.
4. Legea ocrotirii sănătății (nr.411). Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 22.06.1995, nr. 34.
5. Novac-Hreplenco T., Dodon I. Bazele legislației în sistemul sănătății publice. Chișinău: Bons Offices, 2006, 246 p.
6. Scripcaru Gh. Medicina legală expertală în România. Iași: Editura Cugeta, 2001, 294 p.
7. Богомолова И. Н., Богомолов Д. В. Судебно-медицинская оценка дефектов оказания медицинской помощи при операциях по поводу опухолей тела матки. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе. Москва, 2006, с. 282-285.
8. Вермель И. Г. Судебно-медицинская экспертиза лечебной деятельности (Вопросы теории и практики). Свердловск, изд-во Урал. ун-та, 1988, 112 с.
9. Диллис А. Д., Воропаев А. В., Проскурин В. Н. Анализ судебно-медицинских экспертиз по материалам уголовных и гражданских дел в связи с некачественным оказанием медицинской помощи в Иркутской области. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе. Москва, 2006, с. 293-2.
10. Ерофеев С. В., Новосёлов В. П. Неблагоприятный исход медицинской помощи: изучение проблемы в судебно-медицинской практике. Судебно-медицинская экспертиза. 2008, №. 1, с. 35-38.
11. Матышев А. А. Судебная медицина. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: «Гиппократ», 1998, с. 505-515.

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

Recepționat 08.10.2009

Aspecte contemporane ale diagnosticului serologic în sifilis

O. Tabuica

Catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Modern Aspects of the Serological Diagnosis of Syphilis

The paper is devoted to the differential diagnosis of early latent syphilis and false positive results. Serological tests for syphilis continue to play a major role in the diagnosis and management of the disease and often are the only practical means of diagnosis. The problem acquires special importance in consideration of the high rate of syphilis morbidity in the Republic of Moldova, associated with an enhanced percentage of latent syphilis. Serological tests for syphilis are divided into 2 categories, nontreponemal and treponemal, according to the type of antigen used in the test. The antibodies detected by nontreponemal tests are not only produced as a consequence of treponemal infection but also in response to other conditions in which tissue damage occurs. These nonspecific reactions are usually referred to as biological false positives. Ideally, the confirmatory treponemal tests should have a high sensitivity and specificity in order to identify any false positive values. Recent studies suggest that Western blot (immunoblotting) is considered the most specific treponemal test and must be used as an alternative to other tests - TPHA (Treponema pallidum haemagglutination assay), EIA (Enzyme immunoassay), FTA-abs (Fluorescent treponemal antibody-absorbed test) - when these tests give equivocal or conflicting results.

Key words: syphilis serology, false positive results, immunoblotting.

Sovremennye aspekty serologicheskoy diagnostiki sifilisa

Статья посвящена вопросам дифференциальной диагностики раннего скрытого сифилиса и ложноположительных реакций на сифилис. Серологические реакции играют значительную роль в диагностике сифилиса и часто являются единственным практическим диагностическим критерием. Данный вопрос особенно актуален в период высокой заболеваемости сифилисом в Республике Молдова, сопровождающейся возрастанием удельного веса скрытого сифилиса. В зависимости от используемого антигена все серологические тесты для диагностики сифилиса делятся на две категории: трепонемные и нетрепонемные. Определяемые нетрепонемными тестами антитела образуются не только как следствие трепонемной инфекции, но и при различных повреждениях тканей организма (аутоиммунные заболевания, опухоли, вирусные и бактериальные инфекции). Эти неспецифические реакции относятся к биологическим ложноположительным реакциям на сифилис. Трепонемные, или специфические, тесты в идеале должны обладать максимальной чувствительностью и специфичностью для подтверждения положительных нетрепонемных тестов, используемых в скрининге, а также для исключения ложноположительных реакций. Современные исследования показывают, что реакция иммуноблотинга на данный момент является наиболее чувствительным и специфичным тестом при сифилисе, и используется в случаях, когда другие специфические тесты – реакция прямой гемагглютинации, иммуноферментный анализ дают неубедительный ответ или ложноположительный результат.

Ключевые слова: серология сифилиса, ложноположительные реакции, иммуноблотинг.

Morbiditatea prin sifilis în Republica Moldova rămâne înaltă (70-80 de cazuri la 100 000 de populație), în comparație cu țările Europei (0,5–1,5 cazuri) și cu SUA (2-3 cazuri), fiind o problemă actuală a dermatovenerologiei.

În ultimele decenii grație patomorfozei acestei infecții și utilizării masive a antibioticelor se remarcă o creștere a incidenței sifilisului latent [8, 9]. În Republica Moldova în structura nosologică a sifilisului se menține o pondere stabilă a acestei forme a maladiei (circa 55%-60%) – situație ce prezintă nu numai pericol epidemiologic, dar și consecințe grave de sifilis visceral, neurosifilis, sifilis congenital și serorezistent. Deoarece structura morbidității depinde de intensitatea procesului infecțios în populație, există premise că această tendință se va păstra și prevalența populațională a sifilisului latent va crește [8, 9]. În pofida succeselor diagnosticului de laborator, managementul pacienților cu sifilis latent rămâne dificil și controversat. În același timp în Republica Moldova sunt prezenți factori ce creează dificultăți în stabilirea diagnosticului de sifilis latent:

- simplificarea și accesibilitatea sporită a tratamentului ce a permis practicarea autotratamentului și tratarea sifilisului de nonspecialiști;
- utilizarea pe larg (frecvent nejustificată) a antibioticelor pentru alte maladii care modifică evoluția sifilisului și pot induce serorezistența;
- exodul masiv al populației însoțit de imposibilitatea examinării contactului sexual;
- absența monitorizării clinico-serologice după tratament, ceea ce creează dificultăți în interpretarea reacțiilor serologice la acești pacienți.

În acest context, stabilirea diagnosticului de sifilis latent numai în baza reacțiilor serologice, fără posibilitatea examinării contactului sexual, lipsa simptomelor clinice și a datelor anamnestic complete prezintă o problemă dificilă și juridic responsabilă, iar cerințele față de calitatea testelor de laborator devin foarte înalte. În pofida succeselor dezvoltării testelor de laborator, diagnosticul sifilisului latent recent (SLR) în virtutea patomorfozei acestei infecții rămâne dificil și necesită un diagnostic diferențial complex cu reacțiile serologice fals pozitive (RSFP) întâlnite frecvent în cadrul *screening*-ului la sifilis.

RSFP au un impact social important provocând tensiuni emoționale în familie și în societate, micșorând calitatea vieții. Astfel, se impune problema diferențierii diagnostice dintre SLR și RSFP. În aceste condiții diagnosticul serologic are o importanță greu de subestimat.

Testele serologice pentru diagnosticul sifilisului se împart în 2 grupe:

- netreponemice, care apreciază anticorpii nespecifici. Printre ele menționăm: reacția de microprecipitare (RMP), reacția Wasserman (RW), rapid *plasma reagins* (testul RPR), *Toluidin Red Unheated Serum Test* (testul TRUST), *Venereal Disease Research Laboratory* (testul VDRL). Aceste teste se efectuează rapid, sunt economic avantajoase fiind pe larg utilizate în *screening*-ul pacienților, și anume în baza lor se apreciază eficacitatea tratamentului, reinfecția și recurența maladiei;
- testele treponemice, sau specifice, utilizează antigenul de origine treponemică. Aceste teste se utilizează pentru confirmarea testelor netreponemice, depistarea reacțiilor fals pozitive, pentru stabilirea formelor latente și tardive de sifilis, precizarea retrospectivă a diagnosticului. Cele mai cunoscute teste sunt: FTA (*Flourescent treponemal antibody*), TPHA (*Treponema Pallidum haemagglutination assay*), TPI (*Treponema pallidum immobilisation test*), ELISA (*Enzyme lynked immunosorbent assay*), reacția Immunoblot, imunocromatografia.

În prezent diagnosticului serologic al sifilisului înaintea o serie de probleme esențiale:

- diagnosticul precoce al sifilisului (din motive epidemiologice);
- precizarea diagnosticului la pacienții tratați și aprecierea criteriilor de vindecare, serorezistență, reinfecție și recidiv;
- diagnosticul sifilisului la gravide și la nou-născuți;
- diagnosticul neurosifilisului;
- diagnosticul sifilisului la pacienții HIV-infectați.

Una dintre cele mai complicate probleme în serologia sifilisului este verificarea și interpretarea reacțiilor serologice în diferite stadii ale maladiei, deoarece sensibilitatea testelor diagnostice variază în funcție de faza evolutivă a bolii. Testele netreponemice în sifilisul latent tardiv și în cel terțiar sunt fals

negative în 30%-33% din cazuri. În sifilisul secundar manifest 2% dintre pacienți generează fenomenul de prozonă (reacții fals negative cauzate de excesul anticorpilor în serul nediluat). Reacțiile serologice cu teste netreponemice pot fi fals negative la pacienții cu sifilis malign, imunodeficiențe primitive sau secundare (SIDA etc.). Aceste deficiențe lipsesc la determinarea anticorpilor de clasele IgM și IgG (testele ELISA și reacția Imunoblot) [4, 5, 7, 11]. De exemplu, în cadrul activității practice sunt prezente situații când testele treponemice sunt pozitive, cele netreponemice sunt negative, iar contactul sexual fiind sănătos. Aceste situații pot fi apreciate ca stare după tratament, sifilis latent tardiv, autovindecare sau chiar ca o infecție nerealizată.

Publicațiile de specialitate arată că, în cazurile dificile, conflictuale, echivoce, este nevoie de o atitudine diferențială complexă în diagnosticul sifilisului. Reieșind din particularitățile clinice ale evoluției sifilisului, ale modificărilor imunologice complexe în organismul infectat, rămâne actual diagnosticul complex prin utilizarea diverselor metode.

Problemele existente sunt legate atât de posibilitățile limitate ale testelor serologice la sifilis, inclusiv ale celor specifice, cât și de cunoștințele insuficiente despre mecanismele formării seropozitivității nespecifice și celei specifice. Este puțin studiată informativitatea criteriilor anamnestico-clinice de diferențiere dintre SRL și RSFP, precum și eficacitatea diagnostic-diferențială a reacțiilor serologice standarde și a metodelor performante de diagnostic, inclusiv prin determinarea imunoglobulinelor treponemspecifice, a anticorpilor față de proteinele recombinante și analogii lor sintetici ai *Tr. pallidum*.

În stabilirea diagnosticului de SLR frecvent apar probleme în interpretarea corectă a reacțiilor serologice pozitive. Aceasta este legat, în primul rând, de RSFP care frecvent se întâlnesc în cadrul *screening*-ului cu teste netreponemice și pot fi determinate atât de erori tehnice în efectuarea reacției, precum și de alte cauze.

Reacțiile fals pozitive la sifilis reprezintă testele pozitive la sifilis la pacienții ce nu sunt bolnavi de această maladie și trebuie să fie diferențiate de serorezistență și de seropozitivitate după tratamentul sifilisului. În majoritatea cazurilor acestea se întâlnesc în cadrul efectuării testelor netreponemice la sifilis (RMP, RPR, VDRL, TRUST) și au o incidență de 2-5% [11, 15], după datele altor autori – 5-15% [1, 3, 4]. Apariția RSFP netreponemice este explicată prin faptul că, la efectuarea testelor netreponemice, se apreciază anticorpii către cardiolipină (componenta de bază a lipidelor mitocondriilor, mai ales a mușchiului cardiac), care apare în organism la distrugerea țesuturilor. În așa mod testele netreponemice determină anticorpii reaginici sintetizați nu numai împotriva *Tr. pallidum*, dar și către fosfolipidele tisulare [1, 2, 15].

Au fost stabilite peste 200 de antigeni asemănători după structură cu antigenul lipidic al *Tr. pallidum* [1, 3].

În cadrul testelor treponemice specifice RSFP se întâlnesc mult mai rar (\approx 1,5-2%), mai frecvent înregistrându-se în testul FTAabs (1-2% din populația generală).

În 1952, Mohn I. și Moore C. au divizat RSFP în două categorii: acute (cu durată mai puțin de 6 luni) și cronice (cu

o durată mai mult de 6 luni), ceea ce are o importanță clinică semnificativă.

RSFP acute se negativează spontan după lichidarea cauzei ce le-a provocat-o. Aceste reacții se întâlnesc în maladiile infecțioase bacteriene și virale, după hemotransfuzii, vaccinare, în insuficiența proteică, pneumonii, miocardite, nefrite, mononucleoză, bruceloză, malarie. Se estimează că RSFP acute se înregistrează la circa 1-2% din populație [1, 3, 5, 6].

RSFP cronice sunt mai dificile pentru diagnostic și mai frecvent se întâlnesc în: maladiile cardiovasculare, hepatice și ale căilor biliare, maladiile sistemului hematopoietic, neoplasme, maladiile autoimune (LES, sclerodermie, dermatomiozită, artrită reumatoidă), unele infecții cronice (Boala Lyme, TBC, lepră), sindromul antifosfolipidic. RSFP sunt deseori prezente la oameni aparent sănătoși și pot fi prevestitori ai unor maladii severe; la persoanele de peste 80 de ani se depistează în 10% din cazuri [4, 5, 11, 15]. După cum s-a mai menționat, testele netreponemice nu sunt specifice în 10-15%, dar în același timp sunt foarte sensibile, predominant în faza inițială a infecției, oferind avantaje grație sinecostului mic, simplității și rapidității efectuării. În pofida faptului că sunt reacții nespecifice, valoarea lor diagnostică este incontestabilă. Datorită lor este posibilă monitorizarea eficacității tratamentului, activitatea procesului și se aplică și în cazurile de reinfecție și de recidivă. Prezența lor în titre și pozitivitate înaltă reflectă persistența infecției în organism [1, 4, 5, 15].

În ultimi ani serodiagnosticul sifilisului a evoluat prin implementarea unei noi direcții, numite IgM-serologia, care are o importanță practică din mai multe considerente. Detectarea anticorpilor de clasa IgM are loc nu numai în infecția primară, ci și în cadrul recidivelor, al reinfecției sau în eșecul tratamentului fiind o dovadă evidentă a persistenței infecției în organism. Deosebit de prețioase sunt testele pentru aprecierea anticorpilor de clasa IgM în sifilisul congenital. Depistarea precoce a sifilisului congenital este posibilă după naștere numai prin depistarea IgM care, spre deosebire de IgG, nu se transmite de la mamă la copil și prezența lor în sângele copilului este o dovadă de prezență a *Tr. pallidum* în organismul nou-născutului [2, 3, 6, 15]. Testul ideal pentru sifilis ar trebui să corespundă unei specificități și sensibilități maxime, să fie convenabil pentru monitorizarea după tratament și să ofere rezultate negative după tratamentul adecvat indicat și, de asemenea, să denote criterii certe de reinfecție. Astfel de teste ideale de referință nu există la moment, și toate metodele serologice de diagnosticare a sifilisului, inclusiv și cele specifice, pot genera RSFP. Pentru excluderea testelor fals pozitive se utilizează testele de confirmare. În acest scop testele de confirmare trebuie să corespundă următoarelor cerințe:

- să posede o specificitate maximă;
- să posede o sensibilitate maximă;
- să se bazeze pe un alt principiu de reacții;
- antigenul să posede o imunogenitate înaltă și cantitatea anticorpilor formați să fie detectabilă;
- anticorpii către acești antigeni să fie apreciable pentru toată perioada maladiei;
- antigenii să fie specifici doar pentru agentul etiologic dat și să nu genereze reacții încrucișate și fals pozitive.

După cum s-a menționat, toate reacțiile specifice de confirmare (reacțiile arbitru) menite să diferențieze pozitivitatea nespecifică a testelor serologice netreponemice pot fi și ele fals pozitive. De menționat că cercetătorii contemporani permanent sunt în căutarea unor căi de eliminare a testelor nespecifice serologice ce sunt legate de perfecționarea testelor de diagnosticare.

În ultimul deceniu al sec. XX s-au obținut succese remarcabile în descoperirea structurii antigenice a *Tr. pallidum*.

Pe baza datelor ultrastructurale, biochimice, moleculare, s-a constatat că în comparație cu bacteriile tipice, învelișul extern al *Tr. pallidum* conține de 100 ori mai puține proteine în raport cu membrana internă, ceea ce determină evoluția cronică a acestei infecții [13, 14].

În 1998, Luchart A., utilizând tehnologia Western-blot prin gel-electroforeză cu poli-acrilamidă, a determinat principalele 35 de polipeptide antigenice ale *Tr. pallidum* cu masa moleculară de 14-100 kDa. A fost stabilit că antigenele imunodominante sunt situate în stratul intern (periplasmatic) al membranei citoplasmice, ceea ce oferă posibilitatea *Tr. pallidum* de a „se ascunde” de răspunsul imun.

Experimental au fost apreciate imunodeterminantele majore proteice cu masa moleculară 15, 17, 37, 44,5, 47 kDa [3, 13, 14].

În 1998, savanții din SUA descifrează genomul complet al *Tr. pallidum*. Cunoștințele despre structura antigenică a *Tr. pallidum* au permis obținerea antigenilor recombinanți, prin metodele ingineriei genice, și a antigenilor peptidici, prin sinteza biochimică de o imunogenitate maximă (15, 17, 45, 47 kDa), care reprezintă antigeni lipoproteici patogenspecifici. Antigenul cu masa moleculară de 47 kDa este prezent în toate stadiile de sifilis netratat și, conform unor studii recente, dispariția lui după tratament este un marker suplimentar al activității procesului infecțios, mai ales al IgM [10].

La acest capitol, o direcție de perspectivă în diagnosticul modern al sifilisului este utilizarea testelor ce folosesc analogii sintetici recombinanți ai *Tr. pallidum*, creați prin ingineria genică. Aici se presupune că utilizarea antigenului de o înaltă purificare și specificitate va contribui la plasarea diagnosticului serologic al sifilisului la o treaptă calitativ nouă și va permite eliminarea RSFP.

În literatură este destul de modestă informația referitoare la datele formării anticorpilor către antigenii recombinanți în SLR și, mai puțin, în RSFP. Sunt prezente date despre un nivel mai jos de formare a anticorpilor în SLR, publicațiile de bază sunt referite la sifilisul manifest. În funcție de tipul antigenilor utilizați în diagnosticul de laborator, toate testele pentru determinarea anticorpilor se clasează în:

- teste cu antigen nativ (lizat) sau prelucrat cu ultrasunet și format din cultura obținută;
- teste cu antigeni recombinanți, în care se utilizează proteinele obținute prin ingineria genică – analogi ai unor antigeni proteici ai agentului cauzal;
- teste cu antigeni peptidici, care includ fragmente de proteine sintetizate chimic.

Tehnologia sintezei proteinelor recombinante permite obținerea în stare relativ purificată a analogului oricărei pro-

teine. Pentru obținerea unui test diagnostic de o calitate foarte înaltă pe baza antigenului recombinant, este necesar, din toată gama antigenică a agentului cauzal, să fie aleși antigenii ce ar corespunde următoarelor cerințe:

- antigenul trebuie să fie cu o imunogenitate înaltă, adică în organismul bolnavului să fie formați anticorpi în cantitate mare, ceea ce vor face posibilă detectarea lor;
- anticorpii către acești antigeni trebuie să fie prezenți în cantități apreciabile pe toată perioada maladiei;
- acești antigeni trebuie să fie de o înaltă specificitate, adică să fie caracteristici doar pentru acest agent etiologic, și să nu genereze reacții încrucișate cu anticorpii de altă natură.

În afară de aceste criterii, o importanță majoră o are calitatea purificării antigenilor recombinanți. În cazul ideal (la respectarea cerințelor sus-menționate) este posibilă obținerea unor teste diagnostice recombinante cu o specificitate de practic 100% și cu o sensibilitate maximă. În practică acest lucru nu este întotdeauna posibil, dar specificitatea testelor diagnostice recombinante înalt calitative se apropie de 100%. Acestor criterii și cerințe, în mare măsură le corespunde reacția Imunoblot (*Western Blot*) – o metodă de diagnosticare lansată cu 15 ani în urmă, care are, la moment, o sensibilitate și o specificitate unică [1, 2, 4, 6, 7, 11].

Reacția Imunoblot este variantă a testului imunoenzimatic care utilizează 4 determinante antigenice majore ale *Tr. pallidum*. Proteinele treponemei sunt separate prin gel electroforeză în conformitate cu masa lor moleculară (15, 17, 44,5 și 47 kDa). Respectiv, se obțin 4 antigeni separați. Ulterior aceste proteine sunt transferate pe membrane microporoase cu nitroceluloză. Apoi membrana se incubează cu serul specific al pacientului, după care, prin spălare, se eliberează de anticorpii neconjugați și se aplică ser uman antiglobulină marcat cu ferment. Pe membrana cu nitroceluloză se formează complexul antigen – anticorp al bolnavului și anticorpi împotriva imunoglobulinelor umane care, prin adăugarea unui substrat cromogen, își schimbă culoarea. Astfel se identifică IgM și IgG. Conform datelor din literatura de specialitate, reacția imunoblot este un test cu o specificitate și o sensibilitate foarte înaltă, rezervată pentru situațiile când testele treponemice (TPHA, ELISA, FTAabs) nu pot determina corect statutul infecției și se suspectează a fi fals pozitive [1, 2, 5, 6, 7].

Caracteristicile testului sunt:

- în cadrul testului imunoblot este posibilă utilizarea antigenului nativ, recombinant și sintetic;
- metodologia efectuării reacției este similară Western blotului în diagnosticul infecției HIV;
- apreciază antigenul în cantitate de 1 ng;
- sensibilitatea testului este de 100%;
- specificitatea reacției (antigeni recombinanți) – 99,3–99,5%;
- valoarea predictivă pozitivă – 94%;
- posedă o reproductibilitate excelentă (rezultate stabile în diferite laboratoare);
- este considerat ca test de referință pentru stabilirea diagnosticului de sifilis la pacienții cu maladii concomitente

- (LES, sclerodermie, boli autoimune, sindrom antifosfolipidic);
- actualmente în cadrul reacției imunoblot nu au fost raportate reacții nespecifice în maladii autoimune, colagenoze, sarcină, boala Lyme și în cadrul reacțiilor biologice fals pozitive;
 - IgM, în sifilisul congenital, are o specificitate de 90% și o sensibilitate de 84% în raport cu FTAabs 19S IgM care posedă 85% și 73%, respectiv;
 - este recomandat de Ghidul European al Infecțiilor cu Transmitere Sexuală (2008) ca un test de confirmare în situațiile echivoce și discutabile;
 - la pacienții HIV-infecțiați cu sifilis este cu 15-20% mai sensibil comparativ cu TPHA (posibilitatea apariției reacțiilor fals negative) [1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 12].

Datele relatate indică importanța interpretării adecvate în fiecare caz concret a reacțiilor serologice pozitive la sifilis și necesitatea abordării complexe și diferențiate de examinare clinico-serologică la această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Canad. J. Infect. Dis. Med. Microb.*, 2005, Jan (16): 45-51.
2. Sambri V., Marangoni A., Ceverini R. Western immunoblotting with five Tr.pallidum recombinant antigens for serologic diagnosis of sifilis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, 8 (3): 534-539.
3. Lukehart Sh., LaFond R. Biological basis for sifilis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, 19(1): 24-29.
4. Barrett L., Lukehart Sh., Schmidt B. Serodiagnosis of sifilis. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, 41 (8): 3668-3674.
5. Nesteroff S., Backhouse J. Treponema pallidum Western blott. *Diagn. Microbiol. Inf. Dis.*, 2001, 39 (1): 9-14.
6. Ebel A., Vanneste L., Cardinales M. Validation of INNO-LIA Syphilis Kit as a confirmatory assay for Trep. Pallidum. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 9(2): 215-219.
7. Hagedorn., Bosschere K. Evaluation of INNO-UA syphilis assay as a confirmatory test of syphilis. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, 40(3): 973-978.
8. Дмитриев А., Аковбеан В. Инфекции передаваемые половым путем, 2001, 35-37.
9. Ловенецкий А. Клиническая дерматология и венерология. 2002, №. 39-43.
10. Lee K., Choi H. 47 Kda regulates the expression molecules and binding of T- limfocites to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med. Journal*, 2001, 41: 23-634.
11. Young H. Novel recombinant enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J. Clin. Microb.*, 36: 913-917.
12. Чернова Т., Гордеева Г. Линейный иммуноблот – новый диагностический тест для серодиагностики сифилиса. *Клин. дерматол. и венерол.* 2005, 21-24.
13. Weinstock G., Hardham J. The genome of Treponema pallidum new light on the agent of syphilis. *FEMS Microbiol. Rev.*, 1998, 22(4): 323-325.
14. Blanco D., Miller J. Surface antigens of the syphilis Spirochetes and their potential as virulence determinants. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3: 11-13.
15. Larsen S., Steiner B. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin. Microb. Rev.*, 1995, 8(1): 1-21.
16. French P., Gomberg M., Janier M., Young H. European Guidelines and the management of syphilis, 2008.

Oleg Tabuica, doctorand

Catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Costiujeni, 6

Tel.: 794121

E-mail: tabuica_oleg@yahoo.com

Recepționat 08.10.2009



Semiologia laparoscopică a pancreatitei distructive în faza timpurie a bolii

I. Ciutac

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

Laparoscopic Semiology in the Early Stage of Acute Destructive Pancreatitis

The article describes the laparoscopic semiology of changes in the abdominal cavity of 132 patients in the early stage of acute destructive pancreatitis. It presents a classification of morphological forms of the disease – hemorrhagic, lipolytic and mixed – whose clinical features, evolution, treatment modalities, and potentialities for complications and death are different. Of particular interest is the semiology of the early complications of acute pancreatitis: pancreatogenic peritonitis, exudative omentobursitis, and fermentative cholecystitis. Resesarch demonstrates the predictability of the evolution of severe necrotic pancreatitis depending on laparoscopic semiology, and the need for a minimally invasive laparoscopic procedure.

Key words: acute destructive pancreatitis, laparoscopic semiology.

Лапароскопическая семиотика на раннем этапе острого деструктивного панкреатита

У 132 больных острым деструктивным панкреатитом была детально изучена лапароскопическая семиотика, связанная с изменениями в брюшной полости на раннем этапе заболевания. В результате обследования были детализированы и аргументированы морфологические формы острого деструктивного панкреатита: геморрагического, жирового и смешанного панкреонекроза, особенности клинической картины каждой формы, в том числе и лечения, возможность осложнения. Определенный интерес представляет семиотика раннего осложнения деструктивного панкреатита: ферментативного перитонита, оментобурсита и ферментативного холецистита. Представлена возможность прогнозирования панкреонекроза в зависимости от лапароскопической семиотики, а также подчеркнута роль миниинвазивных лапароскопических способов лечения острого деструктивного панкреатита.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, лапароскопическая семиотика.

Actualitatea problemei

O problemă actuală a pancreatitei acute este diagnosticarea carea timpurie care și până astăzi rămâne o problemă dificilă, în pofida utilizării pe scară largă a USG și a TC. Erorile diagnostice se întâlnesc în 4-15% din cazuri [7].

Cel mai des ele apar în diagnosticul diferențial cu ulcerul perforat, tromboza mezenterică, ocluzia intestinală și cu altă patologie acută. După datele unor autori – Sîrbu I. F. și coaut. (1993), Șulutko A. M. și coaut. (2002), procentul de laparotomie explorative în pancreatita acută edematoasă și pancreonecroza sterilă variază de la 10,9 până la 32,5%, cu o mortalitate generală de 61,8%. Problemele diagnostice apar mai ales în prezența semnelor peritoneale care îl impun pe chirurg la laparotomie explorativă în 24,3-28% (4,14). În acest context, Ribakov L. S. și coaut. (2008), comunică despre 6 cazuri de pancreonecroză idiopatică, cu un tablou clinic de peritonită, la care diagnosticul a fost stabilit prin laparotomia tradițională. Erorile diagnosticării au fost comise din cauza stării grave a bolnavilor. Au decedat toți 6 bolnavi din cauza insuficienței poliorganice și a șocului pancreatogen.

O altă dintre multiplele cauze ale diagnosticării tardive este că, în fazele precoce ale bolii, manifestările clinice ale pancreatitei acute edematoase (PAE) și ale pancreatitei acute distructive (PAD) deseori nu se deosebesc una de alta, și numai în procesul supravegherii dinamice, când persistă semnele de intoxicație, tulburările poliorganice, apariția semnelor peritoneale, se stabilește, în sfârșit, diagnosticul corect de PAD, dar cu pierderi de timp însemnate și care sunt în defavoarea bolnavului. După datele prezentate de Savelev V. S. și coaut.

(1999), Filimonov M. I. și coaut. (2000), Șapkin Iu. G. și coaut. (2007), erorile diagnostice în diferențierea PAE și PAD ajung până la 39,5% din numărul de bolnavi. Ca o confirmare a celor expuse, sunt datele publicate de Kuznețov N. A. și coaut. (2008): din 220 de cazuri cu PAD 25% au decedat. Dintre cei decedați, PAD a fost depistată la internare numai la 34% dintre pacienți, PAE – la 31%, pancreatita cronică în acutizare – la 2%; diagnosticul altor patologii (colecistita acută, tromboza mezenterică, pneumonie etc.) – în 33% din cazuri.

În același timp, problemele care persistă în această patologie pot fi rezolvate cu ajutorul laparoscopiei – metodă mini-invazivă diagnostică și curativă valoroasă în aceste cazuri.

În afară de cele expuse, după părerea noastră, o problemă importantă o reprezintă peritonita pancreatogenă, una dintre componentele morfologice de bază ale pancreatonecrozei, deoarece particularitățile morfologice și clinice ale peritonitei pancreatogene sunt mai puțin studiate în comparație cu peritonitele de altă etiologie (apendicită distructivă, ulcer perforat, colecistită etc.).

Material și metode

Au fost efectuate 256 de laparoscopii la bolnavii cu suspiciune la PA. În 42 (19,6%) de cazuri – PA a fost exclusă, în 214 – confirmată. La majoritatea bolnavilor – 132 (61,7%) s-a depistat PAD, forma PAE verificată – la 84 (39,3%) de cazuri.

Scopul lucrării este studierea semiologiei laparoscopice a PAD în faza precoce (fermentativă) a bolii și reflectarea clinică a ei.

Rezultate

Peritonita pancreatogenă este un atribut morfologic de bază al pancreonecrozei. Cele mai importante semne macroscopice ale peritonitei pancreatogene sunt:

1. Exsudatul peritoneal cu activitate ridicată a fermenților pancreatici.
2. Focarele de necroză în țesutul adipos.
3. Edemul hemoragic al țesutului parapancreatic cu răspândire pe rădăcina mezenterului colonului transvers și a intestinului subțire, spațiul paranefral.
4. Edemul, „sticlos” al țesutului parapancreatic – omentul mare și cel mic, ligamentul gastrocolic, rădăcina mezenterului colonului transvers, ligamentul rotund al ficatului.
5. Peteșiile hemoragice subseroase parapancreatice și în zonele de edem cu dimensiuni de la punctiforme până la mari, în special pe omentul mare.
6. Imbibiția hemoragică masivă a țesutului retroperitoneal.
7. Hiperimie peritoneului parietal și a celui visceral.
8. Pareza tractului gastrointestinal.
9. Lipsa schimbărilor distructive din partea altor organe.

Lichidul seros sau hemoragic este un semn relevant al pancreonecrozei și este înregistrat la 123 (93,2%) de bolnavi. În baza investigațiilor laparoscopice ale cavității abdominale, inclusiv și ale bursei omentale (omentolaparoscopia), am ajuns la concluzia că în formarea exsudatului peritoneal, în primul stadiu al pancreonecrozei, îl au 3 surse. Prima, și care este primordială, sunt procesele exsudative legate direct de declanșarea și de evoluția formării focarelor de necroză în glanda pancreatică și în țesuturile adipoase adiacente ei. Debutul stadiului fermentativ al pancreonecrozei se caracterizează prin o fază de exsudație intensivă, descrisă detaliat de V. I. Filin [11]. În concepția lui, mecanismele de formare a exsudatului seros sau hemoragic sunt legate de acțiunea fermenților proteolitici și lipocitici, a sistemului chinin, a sistemului fibrinolizei asupra permeabilității vaselor sangvine și limfatice. În rezultatul acțiunii lor se mărește permeabilitatea pereților vaselor. Peretele vasului devine permeabil pentru moleculele de hemoglobină, particule de eritrocite sau chiar pentru eritrocitele neschimbate. De aceasta în mare măsură depinde intensitatea culorii roșii. În cazurile de schimbări severe ale permeabilității, apar condiții reale pentru migrația în spațiul paravazal a sângelui puțin schimbat sau neschimbat. În cazurile agresiunii lipolitice asupra permeabilității vaselor limfatice, exsudatul este de culoare deschisă, deseori cu nuanță gălbuie.

Investigațiile laparoscopice au demonstrat că, în rezultatul exsudației, în zona pancreasului are loc acumularea lichidului și, în primul rând, în cavitatea bursei omentale. Pe măsura acumulării, lichidul se scurge prin foramenul Winslow în cavitatea liberă abdominală. Ca rezultat, în cele mai timpurii etape de formare a pancreonecrozei, primele porții de exsudat se răspândesc în spațiul subhepatic, în imediata apropiere a orificiului Winslow și a ligamentului hepatoduodenal. Anume aici se constată lichid la laparoscopia efectuată în primele 12-24 de ore ale bolii, iar ca o dovadă a acesteia, este

prezența paralelă a exsudatului hemoragic în bursa omentală pe fundalul edemului hemoragic al glandei pancreatice în timpul omentobursolaparoscopiei. În acest sens, datele noastre corelează cu datele altor autori [1, 2] care au depistat exsudat hemoragic după 6-12 ore din debutul sindromului algic. Cu cât mai masive sunt leziunile pancreasului, cu atât mai devreme apare exsudatul. Pe măsura progresiei procesului de necroză, lichidul, acumulându-se, în virtutea legăturilor anatomice, se răspândește în spațiul subdiafragmatic și în jos – pe canalul lateral drept ajungând în bazinul mic.

A doua sursă de formare a lichidului este țesutul parapancreatic afectat sub formă de peteșii și de imbibiție hemoragică, în special omentul mare, ligamentul gastrocolic, rădăcina mezenterului colonului transvers, afectate consecutiv în 64 (48%), 55 (41,7%) și în 52 (39,4%) din cazuri. Sursa a doua de exsudație și transsudație este antrenată concomitent sau puțin mai târziu pe măsura implicării zonelor adipoase în procesul inflamator. Din aceste zone, lichidul în raport cu rădăcina mezenterului intestinului subțire, se scurge în sinusurile drept și stâng, între ansele intestinale, ajungând și în bazinul mic.

A treia sursă de exsudație și transsudație este țesutul retroperitoneal prin intermediul peritoneului posterior al ambelor sinusuri abdominale, și este reprezentat prin imbibiție hemoragică moderată sau masivă în 22 (16,6%) de cazuri. Pe măsura progresiei procesului inflamator și a celui necrotic și a includerii tuturor surselor de formare a exsudatului, cantitatea lui crește. În rezultat, continuă acumularea lichidului în spațiile subdiafragmatic, subhepatic, pe ambele flancuri și în sinusurile cavității abdominale, procesul devenind difuz sau generalizându-se foarte repede.

După cum s-a menționat, exsudatul peritoneal a fost depistat în 123 (93,2%) de cazuri. La 31 (25,2%) bolnavi exsudatul a fost de culoare deschisă, cu nuanță gălbuie, și este caracteristic distrucțiunii lipolitice. Mai frecvent cantitatea lui variază de la 150 până la 1000 ml (rareori mai mult). El conține fermenți în cantități mai mari ca în sânge (de 2-3 ori), iar la microscopie se depistează leucocite în cantități mari și eritrocite în valori neînsemnate.

Și din contra, exsudatul hemoragic, care s-a depistat la 92 (74,8%) de bolnavi, este caracteristic în agresiunea proteolitică și deci pancreonecroza hemoragică. Cantitatea de lichid hemoragic variază de la 250-400 până la 3000-4000 ml, iar gradul de intensitate a culorii roșii variază de la roșu deschis până la vișiniu închisă. Astfel, la 26 (28,3%) de bolnavi exsudatul a fost de culoare roșu deschisă, la 21 (22,8%) – zmeurie, la 20 (21,7%) – vișinie, iar la 22 (22,8%) – vișiniu închisă (cărâmi-zie). Cu cât exsudatul este mai voluminos și mai întunecat (concentrat), cu atât leziunile pancreasului sunt mai severe și mai masive și cu atât prognosticul evolutiv al pancreonecrozei este nefavorabil în complicațiile timpurii și tardive și cu un răsunet direct asupra mortalității. La 3 pacienți exsudatul a amintit sângele integral în primele 24 de ore din debutul bolii. Probabil că asemenea cazuri sunt legate de tulburări severe ale permeabilității vaselor pancreasului și extravazarea eritrocitelor neschimbate și care duc la apariția unei forme speciale a pancreatitei hemoragice – apoplexia hemoragică

(pancreonecroza fulminantă), cazuri dintre cele mai severe și greu de tratat în faza timpurie a bolii.

Însă exsudatul hemoragic în cavitatea abdominală mai poate fi atestat și în alte patologii: tromboză mezenterică, volvulus intestinal, canceromatoză etc. O dovadă a genezei pancreatogene a exsudatului este prezența sporită a L-amilazei. Activitatea amilolitică ridicată indică cu certitudine proveniența pancreatogenă. Nivelul L-amilazei în investigațiile noastre a fost de la 8000 până la 40000 u/l. Creșterea activității amilolitice în exsudatul în cavitatea abdominală se manifestă în primele 6-8 ore din debutul bolii, atingând apogeul în prima și în a doua zi a bolii, iar apoi scade. Aceasta confirmă ipoteza școlii de pancreatologie din Sankt-Petersburg [9], că focarele de necroză se formează în primele 3 zile ale bolii, iar în formele severe în primele 12-36 de ore. Este caracteristică, spre deosebire de L-amilaza din sânge, nivelul ei din exsudat este de 2-5-10 ori mai mare.

Analiza retrospectivă a acestui test, conform datelor laparoscopice și de autopsie, a arătat că sporirea activității amilolitice corelează cu schimbările din pancreas. Deci se poate de presupus că activitatea amilolitică înaltă este legată de vastitate și de gradul de schimbări necrotice ale pancreasului și de diametrul ductelor pancreatice lezate. Cu cât este mai mare diametrul ductului necrozat, cu atât mai mult suc pancreatic inundează spațiul înconjurător și deci cu atât mai mare este activitatea fermentativă în exsudat.

Din 132 de cazuri, exsudatul peritoneal nu a fost depistat numai la 9 (6,8%) bolnavi. Aceștia au fost pacienții din grupul cu pancreonecroză lipolitică. În pancreonecroză hemoragică și în cea mixtă la 92 de bolnavi exsudatul a fost în toate cazurile.

O particularitate a exsudatului pancreatogen în prima fază a bolii este limpezimea și transparența lui relativă și lipsa depunerilor de fibrină, având o importanță în diagnosticul diferențial cu peritonitele de altă etiologie. În această perioadă (4-5 zile), exsudatul, deși este foarte toxic, rămâne steril în pancreonecroza de origine nonbiliară, ceea ce s-a dovedit prin rezultatele însămânțărilor negative. În pancreonecroza de origine biliară infectarea exsudatului poate să apară mai devreme din cauza colecistului inflammat. Indiferent de etiologia pancreonecrozei, culoarea și transparența exsudatului încep a se schimba spre sfârșitul primei săptămâni. El devine tulbure, amintind spălăturile de carne, apar depuneri de fibrină între peretele abdominal și suprafața ficatului, omentului.

Un alt semn relevant al pancreonecrozei distructive sunt steatonecrozele în focar care apar din cauza acțiunii lipazei activate și a fosfolipazei asupra țesutului adipos [11]; ele apar în fazele inițiale, mai întâi, în teritoriile de țesut adipos al pancreasului, mai apoi și în spațiul parapancreatic. În lotul nostru de bolnavi ele au fost depistate la 74 (56%) de pacienți, în termene de 12-24 de ore din debutul bolii pe fundalul deja prezent al exsudatului seros sau al celui hemoragic, apogeul atingând la a 2-a sau la a 3-a zi. Întârzierea apariției lor sau „simptomul de foarfece” în raport cu exsudatul poate fi explicată prin faptul că apariția focarelor de steatonecroză necesită mai mult timp. Acțiunea fermenților proteolitici asupra pancreatocitelor se manifestă foarte repede, pe când

acțiunea lipolitică asupra țesutului adipos se poate de constatat numai după dezintegrarea grăsimii neutrale din adipocite, în glicerină și în acizi grași, cu saponificarea lor [11]. Cel mai frecvent în timpul laparoscopiei steatonecrozele au fost depistate în etajul superior al cavității abdominale: omentul mare și cel mic, ligamentul gastrocolic. Mai rar focarele pot fi localizate respectiv ligamentului hepatoduodenal, orificiului Winslow, precum și în canalele laterale ale cavității abdominale și în bazinul mic. Depistarea a cel puțin câtorva focare de steatonecroză face diagnosticul de pancreatită distructivă indiscutabil. Dacă steatonecrozele lipsesc în cavitatea liberă abdominală, cu un instrument de prehensiune, omentul mare și colonul transvers sunt deplasate cranian, pentru vizualizarea rădăcinii mezenterului colonului transvers, unde pe traiectul pancreasului pot fi depistate steatonecrozele; în cazurile noastre – la 33 (44,5%) de pacienți, iar la 9 (6,8%) din numărul total de cazuri acestea au fost singura dovadă a pancreatitei distructive. Există o concordanță directă între suprafața țesutului adipos afectat și evoluția bolii: cu cât mai mult teritoriu este afectat de steatonecroze, cu atât evoluția bolii este mai severă, ceea ce favorizează complicațiile tardive necroticopurulente și sporirea letalității. Am menționat deja că generalizarea procesului lipolitic, depistat prin laparoscop, se înregistrează nu în toate cazurile, ci numai în 56%, iar în 44% steatonecrozele nu au fost depistate, și diagnosticul de pancreatită distructivă a fost bazat pe prezența și pe caracterul exsudatului. În absența steatonecrozelor, în opinia noastră, agresiunea lipolitică mai poate fi confirmată prin prezența infiltrației seroase (“edemul sticlos”) a omentului mare și a celui mic, a mezenterului colonului transvers, a ligamentului rotund al ficatului, infiltrație depistată în 62 (46,9%) din cazuri.

Peritonita fermentativă, înregistrată în 123 (93,2%) de cazuri, a fost reprezentată de exsudatul seros și cel hemoragic, de hiperimia peritoneului parietal și a celui visceral, cu peteșii hemoragice punctiforme și de pareza tractului gastrointestinal. În funcție de răspândirea procesului inflamator în aria abdominală, peritonita locală a fost depistată în 11 (8,5%), difuză – în 59 (48%), iar cea generalizată – în 53 (43%) de cazuri. Aprecierea răspândirii peritonitei are o importanță practică în aplicarea componentei curative laparoscopice, deoarece, dacă în peritonita locală ne limităm la asanarea și la drenarea laparoscopică simplă a cavității abdominale, în peritonită difuză și în cea generalizată, după asanare, drenarea cavității se efectuează cu 4-5 drenuri prin care, postlaparoscopic, se instalează lavajul peritoneal fracționat al cavității abdominale timp de 2-3 zile.

Laparoscopia permite și diagnosticarea unei alte complicații timpurii a pancreonecrozei – a omentobursitei fermentative. După părerea noastră, această complicație apare din cauza inflamației și a obstrucției orificiului Winslow, cu sechestrarea exsudatului în cavitatea bursei omentale. În asemenea cazuri, laparoscopic, poate fi depistată o deplasare în anterior a stomacului, însă mai des se vizualizează o proeminență, uneori accentuată, a omentului mic sau a ligamentului gastrocolic, semne care direct confirmă prezența unui exsudat voluminos în bursa omentală. Schimbări asemănătoare pot fi observate și în mezenterul colonului transvers. Omentobursita fermenta-

tivă a fost diagnosticată la 35 de bolnavi, ceea ce a servit indicație pentru drenarea laparoscopică a bursei omentale.

O importanță și mai mare a laparoscopiei, în plan diagnostic și curativ, îl are aprecierea schimbărilor din partea veziculei și a căilor biliare, și deci punerea în evidență a etiologiei pancreonecrozei biliare și nonbiliare, pentru precizarea tacticii de tratament. Modificări din partea colecistului au fost remarcate în 76 de cazuri: colecistită acută, cronică, colecistolitiază asimptomatică, colecistită fermentativă. În multe cazuri laparoscopia a fost completată cu colecistocolangiografia laparoscopică anterogradă pentru detalizarea schimbărilor din partea căilor biliare. Răsunetul practic al acestor investigații a fost efectuarea colecistostomiei laparoscopice decompressive, cu sau fără litextracție, procedură miniinvasivă care frânează, iar în multe cazuri stopează evoluția distructivă a pancreasului.

În contextul schimbărilor din partea colecistului, un rol aparte îl deține aprecierea colecistitei fermentative – o altă complicație particulară timpurie a pancreonecrozei, care aproape că nu este descrisă în literatură. Colecistita fermentativă poate apărea pe fundal de colecist litiazic sau alitiazic și, probabil, este cauzată de refluxul invers pancreatobiliar. Sucul pancreatic activat pătrunde în căile biliare și în colecist cu alterarea fermentativă a mucoasei coledocului și a veziculei biliare; ceea ce s-a înregistrat la 26 (19,7%) de pacienți. În asemenea cazuri, vezicula biliară este mărită în volum, tensionată, uneori până la hiperpresiune, cu edem și cu imbibiție bilioasă în regiunea colului, iar sub ficat, în exsudatul peritoneal, sunt urme de bilă. În 9 cazuri am observat și o imbibiție bilioasă a ligamentului hepatoduodenal, provocată de peridiapedeza bilei prin CBP. Depistarea colecistitei fermentative, indiferent dacă evoluează pe fundal de litiază sau nu, necesită decompresiunea colecistului ca gest etiopatogenetic în tratamentul pancreonecrozei.

În funcție de semiologia laparoscopică, a fost posibilă diferențierea formelor de pancreonecroză. Astfel, pancreonecroza lipolitică (PL) a fost depistată în 40 (30,3%), pancreonecroza hemoragică (PH) – în 56 (42,4%) și pancreonecroza mixtă (PM) – în 36 (27,3%) din cazuri.

În pancreonecroza lipolitică sunt caracteristice următoarele semne laparoscopice și particularități:

1. Exsudatul seros cu nuanță gălbuie, mai rar roză.
2. Cantitatea de exsudat în limite moderate – până la 1000 ml, rareori mai mult.
3. Exsudatul este prezent în 31 (77,5%) de cazuri, în 9 (22,5%) – exsudatul lipsește.
4. Nivelul de L-amilază în exsudat moderat crescut – în 23 (74,2%) din cazuri, în 8 (25,8%) cazuri amilaza era în limitele normei.
5. Peritonita lipsea în 9 (22,5%), locală – în 11 (27,5%), difuză – în 14 (35%), generalizată – în 6 (15%) cazuri.
6. Steatonecrozele sunt un semn relevant obligatoriu și sunt depistate în toate cazurile.
7. La majoritatea bolnavilor este prezentă infiltrația seroasă („edemul de sticlă”) al țesutului adipos parapancreatic.
8. La microscopia exsudatului predomină leucocitele.
9. Gradul de endotoxicoză: medie – la 34 (85%) și severă – la 6 (15%) bolnavi.

Semiologia și particularitățile pancreonecrozei hemoragice diferă în raport cu forma lipolitică:

1. Exsudatul hemoragic cu diferite nuanțe ale culorii roșii.
2. Cantitatea de exsudat – de la 300-400 ml până la 3000-4000 ml.
3. Exsudatul peritoneal – în toate cazurile, 56 (100%).
4. Nivelul înalt al L-amilazei în exsudat.
5. Peritonita fermentativă – în toate cazurile, 56 (100%): difuză – în 29 (51,8%), generalizată – în 27 (48,2%) de cazuri.
6. Steatonecrozele lipsesc.
7. Peteșiile și imbibițiile hemoragice ale ligamentului gastrocolic, omentului mare și mezenterului colonului transvers.
8. Imbibiția hemoragică masivă retroperitoneală – 10 (17,8%) cazuri.
9. Microscopia exsudatului – eritrocite.
10. Gradul de endotoxicoză: medie – în 7 (12,5%), severă – în 49 (89,5%) de cazuri.

În pancreonecroza mixtă sunt depistate semne caracteristice pancreonecrozei lipolitice și celei hemoragice:

1. Exsudatul hemoragic.
2. Cantitatea de exsudat poate varia de la 250-400 până la 3000-4000 ml și mai mult.
3. Exsudatul peritoneal – în toate cazurile, 36 (100%).
4. Nivelul înalt al L-amilazei în exsudat.
5. Peritonita fermentativă în toate cazurile: difuză – în 16 (44,5%), generalizată – în 20 (55,5%) de cazuri.
6. Steatonecrozele – în toate cazurile.
7. Infiltrația seroasă („edem sticlos”) pe fundal de peteșii și de imbibiție hemoragică a țesutului parapancreatic.
8. Imbibiția hemoragică masivă retroperitoneală – la 5 (13,8%) pacienți.
9. Microscopia exsudatului – predomină eritrocitele versus leucocite.
10. Gradul de endotoxicoză: medie – în 4 (11,1%), severă – în 32 (88,9%) de cazuri.

Deci, dacă comparăm formele de pancreonecroză, forma lipolitică de cea hemoragică și cea mixtă, constatăm deosebiri atât cantitative cât și calitative. În PL exsudatul peritoneal seros este în cantități moderate, iar în 25,5% din cazuri exsudatul lipsește. Peritonita fermentativă generalizată este mai rar atestată, predomină peritonita locală și cea difuză, iar nivelul de L-amilază în exsudat este moderat. De aici generează și manifestările clinice ale bolii care, în majoritatea cazurilor, în faza timpurie evaluează cu un grad mediu de endotoxicoză. Deci ea este o necroză de coagulare (uscată), decurge mai lent și benign. Remarcăm că, în faza de toxemie pancreatică în PL, nu am avut cazuri de deces. Și din contra, pentru formele hemoragice și mixte sunt caracteristice cantitățile masive de exsudat hemoragic cu conținut înalt de amilază, cu predominarea peritonitelor difuze și generalizate, precum și imbibițiile hemoragice masive retroperitoneale. Aceste forme sunt necroze colicvaționale și evoluează cu un grad sever de endotoxicoză în cca 90% din cazuri, manifestându-se clinic prin tulburări hemodinamice, metabolice și prin insuficiență

poliorganică timpurie, care duc și la decese în faza de toxemie pancreatică. Totodată, în fazele tardive ale bolii potențialul de complicații necroticopurulente este aproape echivalent în toate formele de pancreonecroză.

Semiologia laparoscopică oferă și informații foarte prețioase în privința prognozării evoluției pancreonecrozei. Indiferent de formă, semnele severe ale pancreonecrozei sunt: exsudatul hemoragic peritoneal, focarele multiple de steatonecroză, imbiibiția masivă retroperitoneală. Asocierea acestor 3 factori în diferite variații cantitative și calitative sugerează o evoluție severă a bolii, cu complicații și cu decese timpurii și tardive. În privința exsudatului hemoragic, există o corelație aproape constantă directă a atributelor lui cu substratul morfologic de lezare a pancreasului și cu severitatea clinică: cu cât exsudatul hemoragic este în cantități mai mari, cu cât culoarea sa roșie este mai închisă, și cu cât nivelul amilazei exsudatului este mai crescut, cu atât evoluția pancreonecrozei este mai severă în toate fazele. Dacă la toate acestea se mai adaugă și focarele de steatonecroză, răspândite pe aria abdominală, și revărsatul hemoragic retroperitoneal, riscul letalității în faza timpurie a bolii este considerabil.

După cum se cunoaște, clasificarea internațională a pancreonecrozei (Atlanta, 1992) nu prevede devizarea formelor de pancreonecroză. În opinia noastră, diferențierea pancreonecrozei în lipolitică, hemoragică și mixtă este o realizare a laparoscopiei, bazată pe schimbările obiective din cavitatea abdominală, provocate de agresiunea proteolitică, lipolitică sau mixtă, cu evoluție și cu răsunet clinic diferit. În acest sens, ținem să menționăm că informația laparoscopică detaliată a schimbărilor din aria abdominală poate concura sau chiar este mai valoroasă decât scorurile de prognozare a pancreatitei după metoda Ranson, APACHE II etc., deoarece îl orientează pe chirurg în alegerea unei terapii volemice adecvate, precum și în efectuarea concomitentă a procedurilor miniinvazive laparoendoscopice cu viză etiopatogenetică cum ar fi: colecistostomia laparoscopică decompresivă, asanarea și drenarea laparoscopică a cavității abdominale, urmată de lavajul fracționat peritoneal, drenarea bursei omentale, papilofincterotomia, ceea ce a permis reducerea cazurilor letale în această maladie severă până la 8,3%.

Concluzii

1. Laparoscopia este cea mai valoroasă metodă de diagnosticare, prognozare și de tratament al pancreatitei distructive în faza timpurie a bolii.

2. Laparoscopia permite percepția corectă a schimbărilor morfologice din partea glandei pancreatice și a cavității peritoneale, pe baza cărora se devizează 3 forme de pancreonecroză: lipolitică, hemoragică și mixtă.

3. Laparoscopia este decisivă în diagnosticarea și în aprecierea complicațiilor timpurii ale pancreonecrozei: peritonită fermentativă, omentobursită exsudativă, colecistită

fermentativă.

4. Laparoscopia, iar în caz de necesitate completată cu colecistocolangiografia anterogradă laparoscopică, concretizează etiologia pancreonecrozei: biliară, nonbiliară.

5. Examenul laparoscopic permite utilizarea tehnologiilor avansate curative în tratamentul pancreonecrozei – decompresivă a căilor biliopancreatice, asanarea și drenarea cavității abdominale, drenarea bursei omentale etc.

Bibliografie

1. Атанов Ю. П. Гнойный панкреатит. Хирургия, 1997, 8: 20-24.
2. Борисов А. Е. Видеоскопические вмешательства на органах живота, груди и забрюшинного пространства. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2002, с. 292-300.
3. Кузнецов Н. А., Родоман Г. В., Шалаева Т. И. и др. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом. Хирургия, 2008; 5: 40-45.
4. Лutfарахманов И. И., Тимербuлатов В. М., Миронов П. И. и др. Влияние органной дисфункции на исход острого деструктивного панкреатита и пути оптимизации лечения. Хирургия, 2006; 6: 11-15.
5. Рыбаков Г. С., Дивиров М. Д., Брыскин Б. С. и др. Алгоритм обследования и лечения больных острым панкреатитом. Хирургия, 2008; 4:20-26.
6. Савельев В. С., Кригер А. Г. Лапароскопические вмешательства в неотложной хирургии: состояние, проблемы и перспективы. Эндоскопическая хирургия, 1999; 3: 3-6.
7. Солосин В. В., Григорьев А. Г. Эффективность использования лапароскопической техники в комплексном лечении острого панкреонекроза. Эндоскопическая хирургия, 2005; 4: 24-25.
8. Сырбу И. Ф., Капшитарь А. В., Могильный В. А. Диагностика и лечение острого панкреатита. Хирургия, 1993; 1: 47-51.
9. Толстой А. Д., Багненко С. Ф., Красногоров В. Б. и др. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения). Хирургия, 2005; 7: 19-23.
10. Филимонов М. И., Гельфенд Б. Р., Бурневич С. З. Острый панкреатит: пособие для врачей. Под ред. В. С. Савельева. М., 2000.
11. Филин В. И., Красногоров В. Б., Аганезов С. А. и др. Патогенез и клиническое значение жирового некроза при остром панкреатите. Вестн. хирургии, 1987; 8: 40-45.
12. Филин В. И. Хирургическая тактика при остром некротическом геморрагическом панкреатите в разные периоды его развития. Вестн. хирургии, 1991; 2: 117-122.
13. Шапкин Ю. Г., Березкина С. Ю., Токарев В. П. Ранняя диагностика и алгоритм хирургической тактики при остром деструктивном панкреатите. Хирургия, 2007; 2: 34-37.
14. Шулуто А. М., Данилов А. И., Пыхтин Е. В. Комбинированное применение малоинвазивных пособий и «открытых» лапароскопических операций из минидоступа на этапах лечения панкреонекроза. Эндоскопическая хирургия, 2002; 5: 8-11.

Ion Ciutac, dr., conferențiar

*Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Curs Endoscopie USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1
Tel.: 205 311*

Eficiența Heptralului în tratamentul steatohepatitei nonalcoolice

L. David

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Efficacy of Heptral in the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis

50 patients with non-alcoholic steatohepatitis were studied to measure the efficacy of the hepatoprotector Heptral. The study showed that treatment with Heptral included in the base therapy more rapidly decreased both pain and asteno-vegetative syndromes. Treatment which included Heptral normalized the values of the hepatic markers of cytolysis and the lipid metabolism.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, Heptral.

Эффективность гептрала в лечении неалкогольного стеатогепатита

У 50 больных с неалкогольным стеатогепатитом изучена клиническая эффективность и безопасность гепатопротектора гептрал. Результатами проведенного исследования установлено, что сочетанное применение гептрала с базисной терапией способствует более быстрому купированию астено-вегетативного и болевого синдромов. По окончании курса лечения у подавляющего большинства больных происходила нормализация активности маркеров цитолиза и липидного обмена.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, гептрал.

Introducere

Conform datelor literaturii, mai mult de jumătate din pacienții cu patologii hepatice suferă de boala hepatică grăsoasă nonalcoolică (SHNA) care include steatoza, steatohepatita, fibroza și ciroza hepatică [1, 2, 11]. Frecvența bolii hepatice grăsoase nonalcoolice oscilează între 5 și 20%, iar a steatohepatitei – între 2 și 3% [3, 4, 5]. În țările europene steatohepatita se diagnostichează la aproximativ 11% dintre pacienții, cărora li se efectuează biopsia hepatică în legătură cu creșterea nivelului de transaminaze în serul sangvin [5, 6]. Steatohepatita nonalcoolică, de obicei, se dezvoltă pe fundalul steatozei macrocelulare a ficatului la persoanele, cu masă corporală ponderal crescută și/sau cu diabet zaharat. Steatoza se depistează la 70% dintre persoanele, la care masa corporală depășește norma cu 110-200%. La 20-70% dintre pacienții cu SHNA este prezent diabetul zaharat, iar la restul, în diferite perioade ale bolii, se dezvoltă dereglarea toleranței la glucoză. Până în prezent patogenia SHNA este studiată insuficient, nu sunt clare mecanismele de bază în formarea acesteia. Însă nu poate fi negat rolul important al peroxidării lipidice (POL) ca fiind unul dintre mecanismele patogenetice de bază în apariția SHNA. Activarea procesului POL poate fi explicată prin schimbările caracteristice ale tabloului histologic hepatic depistat în steatohepatită [9, 10, 11, 12].

Scopurile terapiei în steatohepatita nonalcoolică (SHNA) sunt scăderea nivelului de citoliză, micșorarea conținutului de lipide în ficat și ameliorarea tabloului histologic. Până în prezent nu sunt elaborate scheme concrete de tratare a pacienților cu SHNA. Întrucât mecanismele etiopatogenetice ale SHNA nu sunt pe deplin elucidate, tratamentul este empiric și se limitează la rezolvarea stărilor patologice cauzate de evoluția SHNA. Reieșind din patogeneză SHNA, mecanismul de dezvoltare al căreia include acumularea trigliceridelor și activarea oxidării peroxidice a lipidelor, actualmente se propune utilizarea fosfolipidelor esențiale [7, 8, 9, 12]. Utilizarea fosfolipidelor esențiale este argumentată în baza proprietăților

capacității fosfatidilcolinei de a normaliza metabolismul celular prin restabilirea integrității structural-funcționale a membranelor hepatocitare. Multiple rezultate obținute în studii experimentale și clinice confirmă proprietățile puternice reparative ale fosfolipidelor esențiale în afectarea hepatică de diferită etiologie. Principale dintre proprietățile fosfolipidelor esențiale sunt activitatea antioxidantă și antifibrotică, realizate prin mecanisme biochimice diverse [10]. Datorită combinării efectelor pozitive, fosfolipidele esențiale sunt pe larg utilizate în gastroenterologie și, în primul rând, în dereglări metabolice ale ficatului [4, 5, 8, 10]. Însemnătatea clinică a lipidelor esențiale crește ne cătând la utilizarea îndelungată în medicină, iar lista lor de indicații crește. Spectrul larg de preparate cu influență asupra factorilor patogenetici ai SHNA și absența unei abordări unice de tratament al patologiei date determină necesitatea studiilor ulterioare cu scopul de a evalua eficacitatea diferitelor substanțe farmacologice și de a perfecționa schemele actuale de tratament.

Scopul cercetării – studierea eficacității clinice, a dinamicii lipoproteidelor, trigliceridelor și citokinelor din serul sangvin la bolnavii de SHNA la utilizarea îndelungată a preparatului hepatoprotector – Heptral.

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, și pacienții cu ciroză hepatică.

Toți pacienții au fost studiați complex cu determinarea masei corporale și a indicelui masei corporale. Masă corporală supraponderală a fost depistată 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 sindromul metabolic (SM).

Până și după terapie la toți pacienții s-a determinat intensitatea sindroamelor doloare 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 duros și/sau astenic.

La examinarea stării funcționale a ficatului se atenționa asupra sindroamelor citolitice și colestatice, cât și asupra parametrilor metabolismului proteic. Ca indicatori ai sindromului citolitic au servit activitatea ALAT, AsAT și DHG. Este cunoscut faptul că ALAT dispune de hepatospecificitate mai înaltă în raport cu 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 se făcea 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 sangvin (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 duros (D) – intensitatea bolii și influența ei asupra posibilității de a efectua activități de rutină, inclusiv lucrul prin casă și în afara 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) de către starea fizică sau emoțională.

Tabelul 1

Frecvența depistării simptomelor clinice până și după finalizarea curei de 3 luni

Simptomele	Lotul de bază (n = 25)				Lotul de control (n = 25)			
	Până la tratament		După tratament		Până la tratament		După tratament	
	Nr. absolut	%	Nr. absolut	%	Nr. absolut	%	Nr. absolut	%
Dureri în hipocondrul drept	20	80,0	2	8,0	18	72,0	4	16,0
Simptome dispeptice:								
Greață	24	96,0	5	20,0	25	100,0	5	20,0
Scăderea poftei de mâncare	18	72,0	1	4,0	16	64,0	1	4,0
Eructație	9	36,0	2	8,0	12	48,0	3	12,0
	7	28,0	3	12,0	5	20,0	1	4,0
Sindromul astenovegetativ	25	100,0	6	24,0	25	100,0	10	40,0
Hepatomegalia	25	100,0	14	56,0	25	100,0	10	40,0
Marginea ficatului:								
Rotunjită	22	88,0	9	36,0	21	84,0	8	32,0
Ascuțită	3	12,0	5	20,0	4	16,0	2	8,0
Dură	24	96,0	11	44,0	25	100,0	9	56,0
Elastică	1	4,0	3	12,0	-	-	1	4,0

Tabelul 2

Dinamica masei corporale și a IMC pe parcursul tratamentului de 3 luni

Perioada studiului	Lotul de bază (n = 25)		Lotul de control (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
Luna I	99,45±3,23	36,07±1,42	101,38±3,37	36,63±1,57
Luna II	96,58±2,78*	34,98±1,23*	100,27±3,11	35,91±1,38
Luna III	93,81±2,73*	34,13±1,34*	99,56±2,86	35,76±1,54

Notă: * - diferența de indicii inițiali este veridică – p < 0,001.

Tabelul 3

**Dinamica indicilor biochimici
în perioada tratamentului de 3 luni**

Indicii	Lotul de bază (n = 25)	Lotul de control (n = 25)
Activitatea AlAT, $\mu\text{mol/l}$		
Inițial	1,25 \pm 0,13	1,31 \pm 0,14
După o lună	0,72 \pm 0,15**	0,94 \pm 0,16
După 2 luni	0,49 \pm 0,12***	0,92 \pm 0,15
După 3 luni	0,48 \pm 0,14***	0,61 \pm 0,13*
Activitatea AsAT, $\mu\text{mol/l}$		
Inițial	0,81 \pm 0,10	0,84 \pm 0,11
După o lună	0,70 \pm 0,11	0,80 \pm 0,13
După 2 luni	0,41 \pm 0,12**	0,75 \pm 0,15
După 3 luni	0,39 \pm 0,13***	0,42 \pm 0,12*
Nivelul fosfatazei alcaline, un/l		
Inițial	273,8 \pm 2,1	281,6 \pm 2,7
După o lună	261,9 \pm 3,8**	275,3 \pm 3,1
După 2 luni	234,6 \pm 2,9***	268,7 \pm 2,8**
După 3 luni	201,3 \pm 2,4***	251,3 \pm 2,5***

Notă: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - diferența cu indicii inițiali este veridică.

- Influența stării emoționale asupra funcționării habituale (FH) – presupune apreciere gradului în care starea emoțională împiedică îndeplinirea lucrului și a altor activități zilnice (incluzând pierderi mari de timp, scăderea volumului de lucru, scăderea calității acestuia etc.).
- Sănătatea psihică (SP) – caracterizează dispoziția (prezența depresiei, neliniștii, indicele general al emoțiilor pozitive).

În funcție de tipul de terapie efectuată, pacienții au fost randomizați în 2 loturi: 25 de bolnavi, care administrau Heptral timp de 3 luni, au constituit lotul de bază; în lotul de control au fost incluși 25 de bolnavi care făceau tratament de bază.

Pacienților le-a fost recomandată dietă hipocalorică și efortul fizic adecvat. Cu atât mai mult, pacienții administrau terapia hipotensivă prescrisă anterior.

La evaluarea eficacității tratamentului, rezultatul se considera bun în cazul jugulării complete a simptomelor bolii, al normalizării indicilor biochimici și al îmbunătățirii datelor ecografice ale ficatului; satisfăcător – la micșorarea numărului și a exprimării simptomelor, îmbunătățirea indicilor biochimici și a datelor USG; nesatisfăcător – simptomele clinice, indicii biochimici și datele ultrasonografice indicau o dinamică îndoielnică sau se înrăutăteau.

Rezultatele studiului și discuții

Frecvența depistării simptomelor clinice la bolnavii din loturile de bază și de control până și după finalizarea tratamentului timp de 3 luni este prezentată în tabelul 1. Până la începutul tratamentului, manifestările clinice ale SHNA la bolnavii din loturile studiate erau aproape similare și nu se deosebeau esențial. Sindromul astenovegetativ și hepatomegalia s-au depistat în 100% din cazurile din loturile de bază și de control.

Includerea Heptralului în tratamentul complex a îmbunătățit esențial dinamica simptomelor clinice în lotul de

Tabelul 4

**Dinamica indicilor POL-SAO pe parcursul
a 3 luni de tratament**

Indicii	Loturile studiate	
	Lotul de bază (n = 25)	Lotul de control (n = 25)
DAM, nmol/l		
Inițial	7,72 \pm 0,23	7,75 \pm 0,26
După o lună	7,51 \pm 0,21	7,62 \pm 0,24
După 2 luni	6,43 \pm 0,24**	6,99 \pm 0,25
După 3 luni	5,21 \pm 0,19***	6,58 \pm 0,21
CD, u.c./ml		
Inițial	1,68 \pm 0,09	1,70 \pm 0,09
După o lună	1,64 \pm 0,06	1,68 \pm 0,07
După 2 luni	1,43 \pm 0,07*	1,57 \pm 0,08
După 3 luni	1,27 \pm 0,08***	1,49 \pm 0,09
Schiff, „E”		
Inițial	19,32 \pm 0,33	19,29 \pm 0,41
După o lună	18,24 \pm 0,31	18,31 \pm 0,42
După 2 luni	17,49 \pm 0,27	17,93 \pm 0,28
După 3 luni	15,01 \pm 0,25***	16,48 \pm 0,24
Catalaza, $\mu\text{mol/ml/min}$		
Inițial	12,01 \pm 0,50	11,99 \pm 0,57
După o lună	11,28 \pm 0,46	11,34 \pm 0,51
După 2 luni	12,47 \pm 0,49	11,95 \pm 0,48
După 3 luni	14,81 \pm 0,52***	12,51 \pm 0,43
COD, u.c./ml		
Inițial	3,21 \pm 0,17	3,23 \pm 0,18
După o lună	3,04 \pm 0,18	3,09 \pm 0,21
După 2 luni	3,99 \pm 0,16***	3,54 \pm 0,19
După 3 luni	4,12 \pm 0,17***	3,76 \pm 0,24

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - diferența cu indicii inițiali este veridică.

bază față de cel de control (tab. 1). După terapia de 3 luni cu Heptral s-a obținut scăderea sau abolirea veridică a sindromului dolo și/sau a sindromului astenovegetativ. La bolnavii lotului de bază sindromul dolo s-a micșorat de 10 ori, cel astenovegetativ – de 4,1 ori, iar în grupul de control – de 4,5 și 2,5 ori, respectiv. Nivelul sindromului astenovegetativ a diminuat de la 1,55 \pm 0,12 până la 0,51 \pm 0,13 puncte ($p < 0,001$) sau de 3 ori; la bolnavii din lotul de control – de la 1,57 \pm 0,13 până la 0,97 \pm 0,16 ($p < 0,001$), adică de 1,6 ori.

Dinamica indicatorilor masei corporale și a IMC în timpul diferitelor scheme de tratament este prezentată în tabelul 2.

La utilizarea terapiei complexe cu includerea Heptralului (tab. 2), 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 lotului de control, 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.

La începutul tratamentului, sindromul citolitic a fost depistat la 16 persoane (enzimele citolizei – nu mai mari de 3 norme); activitatea AlAT – în medie 1,88 \pm 0,12 $\mu\text{mol/l}$ (norma – 0,1-0,68 $\mu\text{mol/l}$), nivelul AsAT – în medie 1,49 \pm 0,15 $\mu\text{mol/l}$ (norma – 0,1-0,45 $\mu\text{mol/l}$), adică erau prezente semne de steatohepatită. Marcherii colestazei: FA – fosfataza alcalină (norma – 70-200 un/l) și GGTP (norma – 0,25-1,77 mmol/l) erau nesemnificativ mărite la 9 (243,6 \pm 36,5 un/l) și la 4 pacienți (4,2 \pm 0,7 mmol/l),

Tabelul 5

Concentrația citokinelor (pg/ml)
în sângele bolnavilor cu SHNA

Loturile studiate	TNF-α	INF-γ	IL-4
Bolnavi cu SHNA (n = 50)	334,2±41,7*	467,8±54,8**	128,7±21,8*
Practic sănătoși (n = 15)	102,2±25,6	165,4±38,1	93,5±16,9

: * - p < 0,05; ** - p < 0,01 - diferența dintre indicii atestați la bolnavii cu SHNA și la cei relativ sănătoși este veridică.

respectiv. Sub influența Heptralului a diminuat veridic nivelul colesterolului total cu 19,7%, al lipoproteinelor de densitate mică – cu 37,2%, al trigliceridelor – cu 32,9% și al lipoproteinelor de densitate mare a crescut cu 4,72%.

Tratamentul complex suplimentat cu Heptral (tab. 3) a determinat scăderea sau normalizarea activității aminotransferazelor serice. Astfel, indicele activității ALAT s-a micșorat de la 1,25±0,13 până la 0,48±0,14 μmol/l (p < 0,001); valoarea medie a devierii – 0,41±0,08 (95% intervalul de încredere – ÎÎ,

Tabelul 6

Dinamica indicilor ultrasonografici ai ficatului pe parcursul a 3 luni de tratament

Indicii	Lotul de bază (n = 25)				Lotul de control (n = 25)			
	Inițial		După tratament		Inițial		După tratament	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Hepatomegalia:								
- parțială	25	100,0	10	40,0	25	100,0	14	56,0
- din contul lobului stâng	6	24,0	4	16,0	9	36,0	4	16,0
- din contul lobului drept	2	8,0	1	4,0	4	16,0	1	4,0
- totală	4	16,0	3	12,0	5	20,0	3	12,0
Marginea ficatului:								
- rotunjită	19	76,0	6	24,0	16	64,0	10	40,0
- ascuțită	22	88,0	7	28,0	21	84,0	11	44,0
- ascuțită	3	12,0	3	12,0	4	16,0	3	12,0
Ecogenitatea parenchimului:								
- crescută	25	100,0	18	72,0	25	100,0	16	64,0
- scăzută	0	0,0	7	28,0	0	0,0	9	36,0
Vizualizarea desenului vascular:								
- îngreunată	24	96,0	8	32,0	25	100,0	10	40,0
- vizibil	1	4,0	17	68,0			15	60,0
Dinamica pozitivă a indicilor USG:								
- prezentă			19	76,0			17	68,0
- absentă			6	24,0			8	32,0

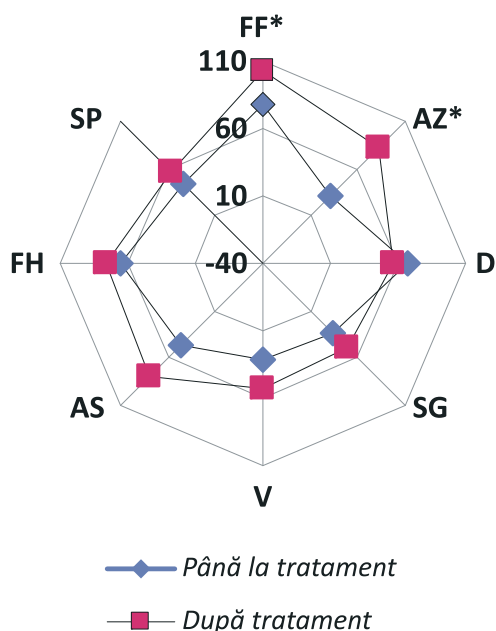


Fig. 1. CV bolnavilor cu SHNA în dinamică pe parcursul terapiei complexe cu Heptral.

0,23-0,58; p=0,0001), ceea ce indică îmbunătățirea veritabilă a stării funcționale a ficatului.

Includerea heptralului în terapia complexă a bolnavilor lotului de bază a determinat schimbări veridice ale sistemului POL-SAO, în timp ce la bolnavii lotului de control nu s-au produs schimbări remarcabile, cu toate că s-a observat tendință spre îmbunătățire (tab. 4).

La studierea citokinelor sângelui (tab. 5) s-a depistat creșterea veritabilă a TNF-α la 26 (65%) și a INF-γ la 33 (82%) dintre pacienți. Concentrația IL-4 la 17 (42%) pacienți era crescută, la 14 (35%) – micșorată și la 9 (23%) nu diferența de concentrația la persoanele relativ sănătoase.

Concentrația citokinelor la bolnavii cu SHNA este prezentată în tabelul 5.

La compararea nivelului de citokine sangvine cu indicii biochimici ai bolnavilor s-a stabilit o legătură directă veridică a nivelului TNF-α și INF-γ, de o parte, și a colesterolului, de altă parte, (r = 0,58 și r = 0,67, respectiv; p < 0,001); a nivelului TNF-α și al ALAT (r = 0,54, p < 0,05), a concentrației INF-γ și a ALAT (r = 0,62, p < 0,01).

În tabelul 6 sunt prezentate datele investigațiilor ultrasonografice, acestea arată o schimbare evidentă a structurii

hepatice pe fundalul tratamentului suplimentat cu Heptral. La majoritatea bolnavilor care au folosit heptral, s-a depistat micșorarea lobului hepatic drept, preponderent diametrul anteroposterior. Indicii care arată densitatea ficatului (ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța) s-au micșorat de 1,9, 2,1 și 2,2 ori, respectiv.

După 3 luni de terapie s-a depistat îmbunătățirea indicilor CV conform tuturor 8 scale SF-36, care reflectă atât sănătatea fizică, cât și cea psihică, cu creșterea veritabilă a indicilor CV (fig. 1).

Toți bolnavii au suportat bine terapia cu Heptral; efecte adverse nu s-au manifestat.

Astfel, terapia complexă a SHNA cu Heptral în doză de 800 mg/zi a determinat reducerea dereglărilor metabolice esențiale în patogeneza patologiei date: micșorarea masei corporale, IMC, cât și scăderea sau normalizarea activității aminotransferazelor, a nivelului lipidelor. La toți bolnavii s-au ameliorat indicii CV, mai ales FF și SF, adică capacitatea de a efectua eforturi fizice și sociale a crescut în timpul tratamentului.

Adițional la aceasta, utilizarea hepatoprotectoarelor poate: influența esențial infiltrarea grăsoasă a ficatului, și anume poate schimba nivelul POL; lega și inactiva substraturile toxice din hepatocite; bloca activitatea proceselor mezenchimal-inflamatoare; încetini progresia fibrozării.

În literatură nu este elucidat complet rolul sistemului citokinic în patogeneza SHNA. În legătură cu aceasta, rolul disfuncției sistemului citokinic, ca o verigă importantă în reglarea inflamației și a regenerării ficatului la bolnavii de SHNA, rămâne în continuare vag.

Concluzii

1. Includerea Heptralului în terapia complexă a bolnavilor cu steatohepatită nonalcoolică determină scăderea veridică a activității enzimelor citolizei și a indicilor colestazei.

2. Heptralul este un preparat farmaceutic care influențează benefic verigile patogenetice principale ale ste-

atohepatitei nonalcoolice și condiționează la normalizarea metabolismului lipidic și lipoproteic.

Bibliografie

1. Argo C. K., Al-Osaimi A. M. 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. Leon A., Adams Paul A., Keith D. Lindor 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 H. M., 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 oct; 43 (4): 413-427.
6. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2006 jun; 2 (6): 335-348.
7. Zachary T., Bloomgarden M. D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1518-1523.
8. Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол.*, 2003; 3: 2-7.
9. Зилов А. В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. *Клин. перспек. гастроэнт., гепатол.*, 2005; 5: 14-19.
10. Ильченко Л. Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Фарматека*, 2005; 14: 21-24.
11. Павлов Ч. С., Бакулин И. Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач*, 2007; 3:24-28.
12. Яковенко Э. П. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Российский журнал гастрологии, гепатологии и колопроктологии*, 2005; 6: 35-39.

Ludmila David, doctorandă

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, MD-2025, str. N. Testemițanu, 25

Tel.: 205412, 205414

Recepționat 2.09.2009



Венлаксор в лечении аффективных расстройств у больных хроническим алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы

В. Опря, Л. Греку

Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии
Государственный университет медицины и фармации им. Н. А. Тестемицану

Статья представлена к публикации Представительством фармацевтической компании Grindex в Республике Молдова

The Efficiency of Venlaxor in the Clinical Treatment of Affective Disorders of Alcoholics

This study assesses the therapeutic efficiency of the antidepressant Venlaxor (Venlafaxinum) in the complex treatment of affective disorders of the alcoholics suffering repetitive alcoholic psychosis. Concluded in 2008, the one-year study of two groups of 112 patients, men 25-55 years of age diagnosed with chronic alcoholism of 5-15 years, who were treated in the Psychiatric Clinical Hospital of Chisinau. The study showed the efficiency of Venlaxor in the treatment of affective disorders of alcoholic patients given the daily dose of 75-100 mg taken for periods up to two months. It can be recommended as a first-choice medication in diminishing pathological alcoholic addiction throughout the period of therapeutic remission.

Key words: Venlaxor (Venlafaxinum), alcoholic psychosis.

Venlaxor în medicația dereglărilor afective în etilismul cronic, complicat prin psihoze alcoolice

A fost evaluat efectul terapeutic al Venlaxorului la pacienții cu dereglări afective în etilismul cronic, complicat prin psihoze alcoolice repetate. Studiul a cuprins un eșantion constituit din 112 bolnavi – bărbați cu vârste de la 25 până la 55 de ani; spitalizați în Clinica Psihiatrie, mun. Chișinău. Conform rezultatelor obținute, Venlaxorul posedă acțiune antidepressivă, la pacienții care au suportat psihoze alcoolice; este recomandat în doze nictemerale de la 75 până la 150 mg în remisiunile alcoolismului cronic.

Cuvinte-cheie: Venlaxor, psihoze alcoolice.

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы алкоголизма и алкогольных психозов определяется как степенью их распространенности, так и разносторонностью наносимого ущерба - экономического, снижение уровня здоровья населения, рост числа нарушений общественного порядка и т. д.

Проблема злоупотребления алкогольными напитками во многих странах, в том числе и в Республике Молдова, приобрела общегосударственную значимость.

На 1 июля 2008 года в нашей республике находились на диспансерном учете 46 054 гражданина с диагнозом: *хронический алкоголизм*; из них 83,4 % мужчин и 16,6 % женщин, причем 66,4 % – это жители сельской местности и 33,6 % – жители городов.

На протяжении одного года зарегистрировано 832 случая – это пациенты, перенесшие алкогольные психозы, что составляет 23,0 на 100 000 населения. В 2006 году этот показатель составил 20,8 случаев на 100 000 жителей. Для сравнения приводим аналогичные данные соседних с нами стран: Украина – 18,6 случаев на 100 000 населения, Румыния – 37,6 случаев на 100 000 населения.

В последние годы усилия научных сотрудников направлены на разработку новых методов, медикаментозных средств для лечения больных алкоголизмом. Другая важная задача – это достижение более стойкой и стабильной ремиссии и предупреждение рецидивов заболевания, в частности, его психотических форм.

Задачи исследования:

- Установить распространенность алкогольных психозов среди лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.
- Выявить факторы риска, способствующие рецидивированию заболевания, и факторы риска, приводящие к повторным алкогольным психозам.
- Разработать наиболее эффективные методы лечения у данного контингента лиц, в том числе, изучить терапевтическую результативность препарата *Венлаксор*.

Материал и методика

В исследуемую группу были включены 112 больных - мужчины с хроническим алкоголизмом, в возрасте от 25 до 55 лет, с длительностью заболевания от 5 до 15 лет, перенесших от 1 до 5 алкогольных психозов. По характеру заболевания больные были распределены на 2 группы: в первую группу вошли 88 больных (78,6%), злоупотребляющих виноградным вином, во вторую – 24 больных (21,4%), страдающих смешанным алкоголизмом. Основными методами исследования явились клиничко-катамнестический и статистический. Проводя статистическую обработку клинического материала, мы использовали параметры вариационных рядов (среднеарифметические, дисперсия, стандартная ошибка к среднему арифметическому, стандартная ошибка к проценту). Сравнение между вариационными рядами осуществлялось при помощи параметрических критериев: t – критерий Стьюдента-Фишера и u – критерий Фишера. Корреляция между

Таблица 1

Алкогольные психозы у больных хроническим алкоголизмом, злоупотребляющих виноградным вином

Наименование алкогольного психоза (согласно классификации МКБ – 10)	Порядковый номер психоза									
	I		II		III		IV		V	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Алкогольный делирий	59	67,1	25	32,9	5	11,1	4	17,4	3	17,7
Острый галлюциноз	14	15,9	27	35,5	20	44,5	6	26,1	5	29,4
Хронический галлюциноз	0	0	1	1,3	5	11,1	7	30,4	3	17,7
Алкогольный параноид	15	17	23	30,3	15	33,3	6	26,1	6	35,2
Итого	88/100		76/100		45/100		23/100		17/100	

Таблица 2

Алкогольные психозы у больных смешанным алкоголизмом

Наименование алкогольного психоза (согласно классификации МКБ – 10)	Порядковый номер психоза									
	I		II		III		IV		V	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Алкогольный делирий	14	58,4	4	20	1	9,1	1	11,2	0	0
Острый галлюциноз	5	20,8	11	55	4	36,4	3	33,3	3	50
Хронический галлюциноз	0	0	0	0	2	18,1	2	22,2	2	33,3
Алкогольный параноид	5	20,8	5	25	4	36,4	3	33,3	1	16,7
Итого	24/100		20/100		11/100		9/100		6/100	

различными показателями оценивалась при помощи коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования

Клинический анализ дебютов и течения, впервые возникших и повторных алкогольных психозов, показал заметное увеличение удельного веса смешанных, стертых вариантов, подострых и затяжных алкогольных психозов. Принимая во внимание наличие у каждого исследуемого больного в большей или меньшей степени «неблагоприятной почвы», на которой развивался хронический алкоголизм, нами было установлено прямое влияние различной степени патогенности «этой почвы» на развитие алкогольных психозов, и как результат – возникновение многообразия клинических форм и различных видов синдромологической трансформации (табл. 1 и 2).

Результаты исследования

У всех больных, включенных в исследование, были выявлены хронические соматические и неврологические расстройства, обусловленные длительной алкогольной интоксикацией.

В I группе выделялись преимущественно расстройства соматического плана (гепатиты, гастриты, колиты, сердечно-сосудистые изменения), стойко сохраняющиеся в межприступных периодах в виде постоянных неприятных соматических ощущений (общего дискомфорта). Соматические симптомы были первичны, и, как правило, способствовали развитию эмоциональных симптомов, а именно вторичных депрессий.

Во II группе преобладали неврологические органические расстройства, а именно более или менее выраженные энцефалопатические проявления, полиневриты, интеллектуально-мнестические расстройства, что выявило преобладающую роль дисфорий над остальными факторами в реактуализации патологического влечения к алкоголю.

Результаты наших исследований подтвердили многочисленные клинические данные последних лет (подтвержденные результатами биологических исследований), где доказана тесная связь патологического влечения к алкоголю с депрессивными и дисфорическими расстройствами.

Депрессивные расстройства отмечались как в периоды алкогольных эксцессов, в период абстиненции, так и в постпсихотическом периоде, выражаясь в форме гипотимии, сопровождающейся тревожными, фобическими, дисфорическими, астеническими, когнитивными и соматовегетативными нарушениями.

Депрессивные расстройства усиливали патологическое влечение к алкоголю и сопровождались полиморфными соматовегетативными нарушениями в виде головных болей, головокружений, кардиалгий, диспепсическими симптомами, артериальной гипертензией, инсомническими расстройствами, слабостью, разбитостью, снижением массы тела.

Аффективная патология у больных хроническим алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы в периоды формирования ремиссий или становления ремиссий, не только не редуцируется, наоборот, она нарастает и сохраняется на протяжении от 6-и месяцев до 1-го года.

Из основной группы исследуемых нами были отобраны 23 больных (17 больных, страдающих винным алкоголизмом), перенесших в общей сложности 50,6 психотических состояний (в среднем 2,2 на одного больного), у которых ремиссии (в межприступные периоды) не превышали 6 месяцев, и стабильно присутствовали расстройства сомато-неврологического плана и депрессия.

В первой группе преобладали:

- Тревожная депрессия - у 8 (47,1 %) больных.
- Астеническая депрессия - у 5 (29,4 %) больных.
- Ипохондрическая депрессия - у 3 (17,6 %) больных.
- Депрессия с бредом самообвинения - у 1 (5,9 %) больного.

Во второй группе:

- Тревожная депрессия - у 1 (47,1 %) больного.
- Дисфорическая (брюзжащая) депрессия - у 3 (50 %) больных.
- Астеническая депрессия - у 2 (33,3 %) больных.

Депрессивные расстройства были расценены по степени выраженности как легкие и средние (10-12 баллов по шкале Гамильтона для депрессий). Уровень реактивной тревожности оценивался по шкале Спилберга-Ханина и соответствовал низкому и среднему уровню (20-40 баллов). Основным показателем к антидепрессивной терапии было наличие очерченных депрессивных расстройств и сохранение компульсивности к алкогольным напиткам.

У больных, которые получали антидепрессивную терапию ТАД, она была прекращена из-за плохой переносимости большей частью больных и большого количества побочных эффектов. Им был назначен *Венлаксор* для изучения терапевтического эффекта данного препарата, его антидепрессивного, анксиолитического, вегетостабилизирующего действия и способности снизить или дезактуализировать интенсивность патологического влечения к алкоголю.

Лечение больных венлаксором

Пациенты принимали *венлаксор* в амбулаторных условиях, начиная с дозировки 75 мг в сутки (по 37,5 мг утром и вечером, после еды). Через неделю дозу увеличили до 150 мг в сутки, в два приема - утром и вечером. В 3-х случаях, учитывая имеющуюся соматическую патологию, больным была назначена дозировка в 18,75 мг утром и 18,75 мг вечером с увеличением дозы до 75 мг в сутки к 4-й неделе. В некоторых случаях доза была повышена до 225 мг с 4-й недели приема; это касалось

двух больных: 1 - с ипохондрической депрессией и 1 - с бредом самообвинения.

Состояние каждого больного оценивалось с помощью шкалы Гамильтона, как до начала лечения, так и каждые 2 недели на протяжении 2-х месяцев лечения.

Улучшение состояния больных было оценено в 2-х направлениях: уменьшение симптомов депрессии и степень дезактуализации патологического влечения к алкоголю (табл. 3).

Улучшение состояния было оценено как умеренное или выраженное у 17 больных (73,9 % случаев), что свидетельствует об очень хорошем эффекте лечения. Процент побочных эффектов или непереносимости препарата, несмотря на соматоневрологическую отягощенность больных, практически был минимален.

Результаты лечения

Клинически и статистически было установлено, что уже со второй недели приема венлаксора в дозе 150 мг в сутки, отмечалась достаточно выраженная редукция депрессивных проявлений, состоящая в уменьшении психомоторной заторможенности и повышении жизненной активности. На протяжении последующих 6-ти недель наблюдалась дальнейшая положительная динамика в плане исчезновения подавленности настроения и чувства внутреннего напряжения, уменьшилась раздражительность, нормализовался сон, дезактуализировались идеи самообвинения и патологическое влечение к алкоголю, у 74 % больных восстановилась работоспособность. Следует отметить хорошую переносимость венлаксора у лиц страдающих алкогольным гепатитом. Доза венлаксора 75 мг в день никак не повлияла на лабораторные показатели печеночных проб (АлАТ и АсАТ).

В 4,3 % случаев после наступившего минимального улучшения, клиническая картина оставалась стабильной, но отмечался пониженный фон настроения и депрессивное мышление. У этих больных потребовалось увеличение дозы венлаксора до 225 мг в сутки.

В 21,8 % случаев больные прерывали лечение венлаксором без мотивов и объяснения отказа, либо мотивируя плохой переносимостью из-за отмечавшихся в первые дни лечения головных болей, головокружений, сухости во рту и тремора рук - это больные с энцефалопатией, полиневритами и паркинсоподобными проявлениями, являющимися следствием органического поражения головного мозга алкогольной этиологии. На наш взгляд,

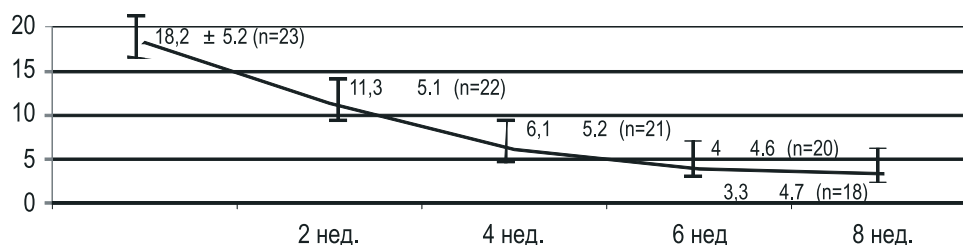


Рис. 1. Изменение общего балла оценочной шкалы Гамильтона по отношению к общему баллу до лечения; $p < 0,001$ (t - критерий Стьюдента).

Таблица 3

Состояние больных по симптомам депрессии и степени дезактуализации патологического влечения к алкоголю

Состояние больных	Кол-во больных через 2 недели		Кол-во больных через 4 недели		Кол-во больных через 6 недель		Кол-во больных через 8 недель	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выраженное улучшение	12	52,2	10	43,5	11	47,8	11	47,8
Умеренное улучшение	4	17,4	5	21,7	6	26,1	6	26,1
Незначительное улучшение	4	17,4	4	17,4	2	8,7	1	4,3
Без изменений	2	8,7	2	8,7	1	4,3	0	0
Оценка невозможна из-за неявки больного или прерванности лечения	1	4,3	2	8,7	3	13,1	5	21,8
Итого	22/95,7		21/91,3		20/86,9		18/78,2	

вышеперечисленные жалобы больных этиологически больше связаны с последствиями продолжительного злоупотребления алкоголем, чем с побочными действиями данного препарата.

Выводы

Результаты исследования подтверждают существующее мнение о целесообразности применения антидепрессантов в лечении больных, страдающих хроническим алкоголизмом, в связи с тем, что в структуре синдрома патологического влечения к алкоголю с постоянством присутствуют аффективные расстройства, в частности, депрессивного спектра. Венлаксор является эффективным средством лечения депрессивной симптоматики у больных хроническим алкоголизмом (перенесших алкогольные психозы) в связи с его воздействием на дезактуализацию патологического влечения к алкоголю во время ремиссий, особенно в амбулаторной практике, из-за отсутствия выраженных побочных эффектов, хорошей переносимости и значимой эффективности. Принимая во внимание высокий процент сомато-неврологических расстройств алкогольной этиологии, данному контингенту больных рекомендуется венлаксор в суточных дозах от 75 мг до 150 мг.

Венлаксор может быть рекомендован как антидепрессант со сбалансированным действием для лече-

ния больных хроническим алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы, ввиду его эффективности в предотвращении или значительном снижении патологического влечения к алкоголю (продолжительностью от трех до шести месяцев) в периоды ремиссий не только в условиях стационара, но и в амбулаторных условиях.

Литература

1. Иванец Н.Н., Анохина И.П. и др. Лечение алкоголизма антидепрессантами. Вопросы наркологии, 1993, № 4, с. 6-10.
2. Brown S.A., Schuckit M.A. Changes in depression among abstinent alcoholics: J. Stud. Alcohol, 1988 49; (5): 412-7, sept.
3. Ades J., Lejoyeux . Depression et alcoolisme. Masson Paris, 1997, p. 81-102.
4. Gilman H.D., Abraham A. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression: Drug and Alcohol Dependence, 2001; 63: 277-286.
5. Grecu Gh., Grecu Gaboş M., Grecu Gaboş I. Corelații ale alcoolismului cu depresia, anxietatea și suicidul: Revista Romană de Psihiatrie, 2002, № 1-2.

Валентин Опря, к. м. н., доцент
Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии
Государственный университет медицины
и фармации им. Н. А. Тестемичану
Кишинэу, ул. Костюженская, 3
Тел.: 794573

Recepționat 03.11.2009

Estimarea eficienței și toleranței Terbinazinei la pacienții cu onicomicoze

S. Melnic¹, O. Scutari², V. Morcov², C. Scutari¹, O. Tabuico², V. Melnic³

¹ Catedra Farmacologie și Farmacie Clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

² Dispensarul Municipal Dermatovenerologic, ³ Compania Universal-Farm

The Efficacy and Tolerance of Terbinazine in Patients with Onychomycosis

The study presents the results of a study of the efficacy and tolerance of Terbinazine on 40 patients with onychomycosis. Given the high percentage of clinical and mycological success in the treatment of dermatophytic onychomycosis with Terbinazine, the increased compliance of the patient, and its very low risk, make Terbinazine the first option in treating dermatophytic onychomycosis.

Key words: onychomycosis, Terbinazine.

Эффективность и переносимость тербиназина пациентами с онихомикозом

Авторами представлены результаты эффективности и переносимости тербиназина. Исследование проведено на 40 больных с онихомикозом. Отмечено, что тербиназин, наряду с высоким клиническим эффектом, легко переносится больными. Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что тербиназин является препаратом выбора в лечении дерматофитных онихомикозов.

Ключевые слова: онихомикозы, лечение, тербиназин.

Introducere

Infecțiile fungice rămân și în continuare o problemă importantă pentru ocrotirea sănătății nu numai prin faptul că scad „calitatea vieții”, dar și adaptarea socială a pacientului [4, 6]. În spectrul afecțiunilor micotice, incidența onicomicozelor se estimează la 20% [1]. Fiecare a 10-a adresare la dermatolog este condiționată anume de această maladie. Onicomicozele reprezintă un focar permanent de infecție micotică și o sursă de răspândire a ei [2, 3]. Rezultă că sarcina primordială constă în eliminarea rapidă și completă a agentului etiologic din unghiile și din tegumentul pacientului.

Studiul substanțelor antifungice este în plină desfășurare datorită necesității de a combate infecțiile micotice superficiale sau viscerale care sunt în creștere datorită utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroidelor, citostaticelor și a imunosupresivelor [3, 5].

Terbinazina (Universal-Farm) este un antifungic de ultimă generație, avantajul principal al căruia fiind realizarea concentrației mari în țesuturile keratinizate, fapt ce argumentează utilizarea lui în tratamentul onicomicozelor. În scopul aprecierii eficienței preparatului în infecțiile fungice ale unghiilor, s-a efectuat un studiu clinic.

Scopul studiului: înregistrarea eficienței, toleranței și a complianței capsulelor Terbinazinei în practica clinică cotidiană.

Pornind de la aceste raționamente, s-au stabilit următoarele obiective:

- Monitorizarea evoluției simptomelor subiective și obiective ale pacienților cu onicomicoze în decursul administrării capsulelor de Terbinazină.
- Evaluarea eficienței antimicotice a preparatului Terbinazină pe parcursul tratamentului.

c) Aprecierea influenței terbinazinei asupra indicilor biochimici hepatici, pancreatici, asupra funcției uroexcretoare și a hemoleucogramei.

d) Determinarea toleranței preparatului de către pacienții tratați și a efectelor adverse în urma tratamentului.

Material și metode

Studiul își propune estimarea eficienței tratamentului general cu Terbinazină, a beneficiilor și riscurilor acestuia, făcând referire la un lot de pacienți în număr de 40 cu onicomicoze.

Supravegherea bolnavilor s-a făcut prin examen clinic și micologic înainte, după fiecare puls sau monoterapie și la 1-2 luni de la terminarea tratamentului, monitorizându-se hemoleucograma, rezultatele probelor biochimice hepatice și pancreatice în decursul tratamentului, în funcție de patologia concomitentă somatică la pacienți, și s-a testat glicemia la diabetici.

De asemenea, au fost monitorizate caracteristicile vindecării leziunilor unghiilor, bolnavii fiind urmăriți până la sfârșitul studiului.

Terbinazina în capsule (*Universal-Farm*) a fost administrată în 2 scheme de tratament.

Schema I, clasică. Câte 1 capsulă o dată pe zi, timp de 90-120 de zile în funcție de ameliorarea clinică. S-a efectuat la 20 de pacienți.

Schema II. Puls-terapie. Câte 2 capsule de 2 ori pe zi, timp de 7 zile, cu un interval de 21 de zile. În total la cură – 3 puls-terapii. S-a efectuat la 20 de pacienți.

Rezultatele obținute

Așadar, studiul a cuprins un număr de 40 de pacienți cu onicomicoze (33 de bărbați și 7 femei), astfel:

- onicomicoza la picioare – 35 de pacienți;

- onicomicoza la mâini – 2 pacienți;
- onicomicoza la mâini și picioare – 3 pacienți.

La prima vizită (fig. 1) suprafața afectată la unghiile interesate a oscilat între 50-90%, cu *Tricophyton rubrum* – în 75% din cazurile totale, dintre care la 55% dintre pacienți s-a identificat singular, iar la 20% dintre pacienți – în asociere cu alte culturi de fungi și micromicete.

S-au înregistrat 12,5% din cazuri identificate cu *Epidermophyton v. Interdigitalis* și 7,5% din cazuri identificate cu cultura *Aspergillus* (variantele: *niger*, *flavus* și *nodulans*).

De menționat că la 8 pacienți din numărul total a fost diagnosticat diabetul zaharat, tip I (2 pacienți) și tip II (6 pacienți).

Supravegherea bolnavilor s-a făcut prin examene clinic și micologic înainte, după fiecare puls sau monoterapie și la 1-2 luni de la terminarea tratamentului, monitorizându-se probele biochimice hepatice și pancreatice pe parcursul tratamentului în funcție de patologia concomitentă somatică la pacienți, și s-a testat glicemia la diabetici.

La ultima vizită (fig. 2), cu efectuarea examinării microscopice și a celei bacteriologice la fungi, s-a constatat că ameliorarea clinică vădită și însănătoșirea completă s-au confirmat în 65% (26 de cazuri). Unghiile afectate au crescut și au devenit clinic sănătoase.

La 32,5% dintre pacienți (13 de cazuri) s-a observat o ameliorare clinică moderată, cu o însănătoșire incompletă, cauzată de prezența micromicetelor depistate în asociere cu alți fungi în cadrul investigațiilor pacienților dați. Aceasta ne

confirmă faptul că terbinazina în capsule posedă o eficiență puțin mai redusă în onicomicoze induse de micromicete. Concomitent, 5 dintre acești pacienți suportă diabet zaharat, care se manifestă prin complicații angiopatice (microangiopatie diabetică, talpa diabetică). De asemenea, la un pacient cu onicomicoză candidotică s-a determinat eficiența minimă a tratamentului cu Terbinazină, de asemenea, datorită suportării diabetului zaharat. Profesia pacientului este legată de industria textilă, ea fiind un factor de risc în infecțiile fungice.

În urma analizei hemoleucogramei în dinamică, leucocitoza și VSH crescută s-au constatat la 3 pacienți care s-au adresat la medic. După administrarea tratamentului s-a observat ameliorarea hemogramei.

Se cunoaște faptul că administrarea antimicoticelor sistemice pentru o durată de peste 1 lună poate determina creșterea valorilor probelor transaminazelor hepatice [2, 6], fapt ce argumentează monitorizarea lor în cadrul tratamentului cu Terbinazină.

În urma aprecierii regulate a testelor funcționale hepatice, s-a observat că administrarea capsulelor de Terbinazină au dus la creșterea conținutului transaminazelor la 8 pacienți și creșterea activității amilazei – la 10 pacienți. De asemenea, s-a constatat bilirubinemie la 5 pacienți. Toți indicii nominalizați s-au normalizat după finalizarea tratamentului, astfel valorile lor crescute fiind un fenomen tranzitoriu.

Terapia cu terbinazină este, în general, bine tolerată. Cele mai frecvente efecte adverse sunt tulburările gastrointestinale (grețuri, diaree, la pacientul care a refuzat tratamentul – vomă



Fig. 1. Unghiile afectate în onicomicoze, prima vizită.



Fig.2. Unghiile vindecate, ultima vizită.

la al II-lea puls-terapie, cu apariția pancreatitei reactive). Deși reacțiile hepatotoxice au fost rare, se recomandă monitorizarea probelor biochimice hepatice și pancreatice în decursul tratamentului cu Terbinazină.

Concluzii

1. Terbinazina poate fi considerată unul dintre antimicoticele de înaltă eficiență în tratamentul onicomicozelor de etiologie identificată pe baza investigațiilor bacteriologice obligatorii, fiind remediu de elecție în eradicarea dermatofitelor, genul *Candida*.

2. În cazul onicomicozelor cauzate sau asociate cu micromicete (nondermatofiti), preparatul este mai puțin eficient, cu ameliorarea parțială a procesului patologic.

3. Terbinazina are capacitatea de a se acumula și de a se menține în unghie un timp mai îndelungat după suspendarea tratamentului, fapt ce permite a reduce durata tratamentului, administrându-se cure scurte și puls-terapie.

Bibliografie

1. Dogra S., Kumar B., Bhasali A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Ind. J. Dermatol.*, 2002; 41: 647.
2. Elewsky B. Challenges in onychomycosis treatment. Abstracts of the 19th World Congress of Dermatology, 15-20 June 1997, Sydney, Australia, 1997, p. 376.
3. Elewsky B. The need to cure onychomycosis. Abstracts of the 12th Congress of EADV, Oct. 2003, Barcelona, 2003, p. 121.
4. Rich P. Onychomycosis in a special patient population: focus on the diabetic. *Int. J. Dermatol.*, 1999, 38 (suppl. 2), p. 17-20.
5. Roberts D. T., Taylor W. D., Boyle J. Guidelines for treatments of onychomycosis, *BJD* 2003, p. 148-402.
6. Sturza V., Mușet Ch., Șalaru E. Onicomicozele (opțiuni terapeutice). *Ghid de medicină practică*, Chișinău, „Tipografia Centrală”, 2003, 47 p.
7. Verspeelt J., Marynissen G., Gupta A. Safety of Itraconazole in Diabetic Patient, *Dermatol*, 1999; 198: 382-384.

Corina Scutari, dr., conferențiar

Catedra Farmacologie și Farmacie clinică

Chișinău, str. Malina Mică, 66

Tel.: 205450, 205448

E-mail: doctorscutari@mail.ru

Recepționat 10.11.2009

Eficiența tratamentului ortopedo-medical, precoce și tardiv, în afecțiunile displazice lombosacrate la copii în catamneză

N. Șavga

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

Catedra Chirurgie, Ortopedie-Traumatologie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Effectiveness of Conservative Treatment of Children with the Displastic Process in the Lumbar-Sacral Region of the Spine in the Early and Later Periods

Research has shown that in many patients suffering from displastic process with slight probability of progressive deformation and without a spine stenosis conservative treatment can be successful over a period of decades with consistent basic therapy and repeated courses of supporting treatment. The use of Detensor therapies in combination with manual therapy, postisometric gymnastics and antihomotocical preparations is the most efficient, pathogenetic technique in treating children with clinical manifestations of displastic process the lumbar-sacral region of the spine.

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

Эффективность различных методик консервативного лечения детей с диспластическим процессом пояснично-крестцового отдела позвоночника в ранние и отдалённые сроки

Результаты проведенных исследований показывают, что у многих больных с диспластическим процессом с малой вероятностью прогрессирования деформации и без стеноза позвоночного канала консервативное лечение может быть эффективным на протяжении десятилетий; особенно при его правильном и настойчивом проведении с повторными курсами базовой терапии и постоянным поддерживающим лечением. «Детенсор»-терапия в сочетании с мануальной терапией, постизометрической гимнастикой и антигомотоксическими препаратами являются наиболее эффективной, патогенетической методикой в лечении детей с клиническими проявлениями диспластического процесса пояснично-крестцового отдела позвоночника.

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

Actualitate

Luând în considerație că procesele displazice sunt atribuite grupei disontogenetice a maladiilor coloanei vertebrale, având în mare parte caracter ereditar, cu ajutorul metodelor

conservative de tratament este dificil, aproape imposibil, de a schimba evoluția maladiei. Scopurile de bază ale tratamentului simptomatic sunt excluderea durerii, a miodefensului patologic și formarea corsetului muscular. Caracterele particulare de

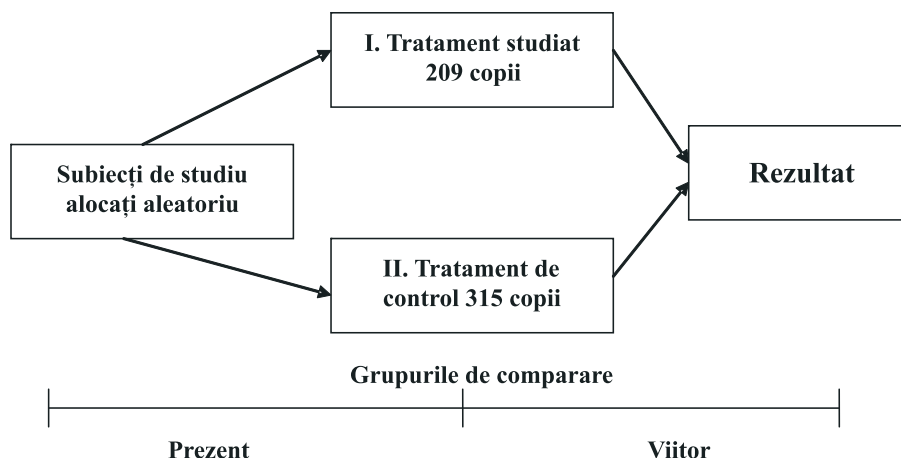


Fig. 1. Definirea grupurilor de comparare după modelul de tratament concomitent.

manifestare clinică a maladiei dictează necesitatea elaborării unor metode terapeutice patogenetic argumentate.

Scopul acestui studiu constă în determinarea celei mai eficiente abordări în tratamentul conservativ al pacienților cu procese displazice ale regiunii lumbosacrate a coloanei vertebrale.

Material și metode

S-a efectuat o cercetare clinică randomizată pe un lot de 524 de pacienți. Subiecții de studiu au fost alocați în mod aleatoriu în grupurile de tratament, deoarece selecția aleatorie este unica care reduce erorile de selecție și confuzia, reprezentând metoda preferată de alocare a indivizilor în grupurile de tratament și de control. Această metodă de selecție a asigurat ca copiii incluși în studiu să dispună de aceeași probabilitate pentru a fi alocați în grupul de tratament (cel propus de noi) sau în cel de control (cel tradițional). Definirea grupurilor de comparare este treapta critică în proiectarea unui studiu clinic randomizat, din care considerente la această etapă am verificat ca personalul medical să nu influențeze eligibilitatea pacientului sau trimiterea lui conform preferințelor de tratament. Schema de selecție a fost în baza tabelului randomizat, creat cu ajutorul programului *Epi Info*. Totodată, subiecții de studiu nu bănuiau ce tratament li se aplică (cel experimental sau cel de control), adică, selecția aleatorie a fost făcută după metoda „orb”. Evident, până a începe randomizarea au fost stabilite criteriile de includere și cele de excludere, eșantionul eligibil fiind alcătuit din pacienți cu forme stabile și relativ instabile ale procesului displazic, în vârstă de 9-17 ani, vârsta medie fiind de $14,3 \pm 0,8$ ani ($p > 0,05$) față de $13,3 \pm 1,1$ ani, vârsta medie a întregului eșantion ($n = 551$) cercetat în lucrare. După efectuarea selecției, am constituit două grupuri de pacienți: de bază, căruia i s-a administrat tratamentul experimental – cel propus de noi, și de control, căruia i s-a administrat tratamentul tradițional. Ambele grupuri au fost relativ omogene, fără diferențe semnificative în funcție de vârstă, sex și ale valorilor parametrilor de bază ai maladiei. În funcție de model, am selectat modelul tratamentului concomitent. Structura modelului concomitent este prezentată pe figura 1. Subiecții de

studiu rămânând pe tot parcursul studiului la tratamentul la care au fost alocați inițial în mod aleatoriu. Ambele grupuri au fost monitorizate pentru a observa rezultatul obținut.

I. Grupul de bază a fost reprezentat de 209 copii (inclusiv 82 (39,2%) de fete și 127 (60,8%) de băieți), care au făcut tratamentul propus: *Detensor* terapie, în combinație cu terapia manuală (inclusiv relaxare postizometrică (RPI)), autorelaxarea postisometrică (PI), preparatele antihomotoxice.

II. Grupul de control a inclus 315 copii (inclusiv 149 (47,3%) de fete și 166 (52,7%) de băieți), care au făcut tratament tradițional fiziofuncțional utilizându-se metodele contemporane de chinetoterapie, gimnastică curativă, procedee fizioterapeutice, blocaje paravertebrale, metoda de tracțiune, tratament medicamentos.

Repartizarea pacienților din ambele grupuri de comparare, în funcție de varianta procesului displazic și de metoda de tratament, este prezentată în tabelul 1.

După cum este prezentat în tabelul 1, și conform figurii 2, proporția băieților față de cea a fetelor nu diferă semnificativ în grupurile de comparare, cu raportul de 1:1,5 și de 1:1,2, respectiv.

În funcție de vârstă, grupurile de comparare, de asemenea, sunt omogene și nu prezintă diferențe statistice semnificative, cota majoră a copiilor fiind în grupul de vârstă de la 13 până la 15 ani în ambele loturi (fig. 3).

În ceea ce privește forma clinico-imagistică, ponderea pacienților din ambele grupuri a fost repartizată în proporții egale între forma stabilă și cea relativ instabilă (tab. 1).

Intensitatea sindromului algic și expresivitatea dereglărilor activității funcționale la copiii din ambele grupuri, până la efectuarea tratamentului ortopedic, au fost:

- În primul grup intensitatea sindromului algic a fost de $4,5 \pm 0,12$ puncte, exprimarea activității funcționale – de 62,6%, iar calitatea vieții a fost apreciată la $12,7 \pm 0,3$ puncte.
- În grupul doi intensitatea sindromului algic a fost de $4,3 \pm 0,11$ puncte ($p > 0,05$ față de grupul I, deci diferența este nesemnificativă), exprimarea activității

Tabelul 1

Repartiția pacienților din grupul de bază și din grupul de control în funcție de varianta procesului displazic și de metoda de tratament

Semne		Lotul I, n = 209		Lotul II, n = 315		χ ²	p
		a6c.	%	a6c.	%		
sexul	băieți	127	60,8	166	52,7	0,05	0,83
	fete	82	39,2	149	47,3	0,05	0,83
Grupuri de vârstă							
9-12 ani (n = 46)		19	9,1	27	8,6	0	1,0
13-15 ani (n = 366)		144	68,9	222	70,4	0,27	0,60
16-18 ani (n = 112)		46	22	66	21,0	0,40	0,52
Forma clinico-imagistică							
Stabilă		114	54,5	151	47,9	0	1
Relativ instabilă		95	45,5	164	52,1	0,02	0,88
Sindromul algic și calitatea vieții							
SVA (scara vizual-analogică)		4,5±0,12		4,3±0,11		0,27	0,6
Calitatea vieții (EQ-5D)		12,7±0,3		13,1±0,2		0,3	0,02

* Toate datele numerice au fost prelucrate conform cerințelor studiilor clinice randomizate, inclusiv cu utilizarea analizei alternative și celei variaționale.

funcționale – de 69,6%, iar calitatea vieții a fost apreciată la 13,1 ± 0,2 (p > 0,05).

distanță (în termene de peste 5 ani) – la 132 (25,2%). Caracteristica numerică o reproducem în tabelul 2.

Rezultatele obținute

La determinarea celei mai eficiente metode de tratament al afecțiunii displazice lombosacrate, în funcție de situația patologică concretă, am făcut o analiză, multilaterală a rezultatelor tratamentului. Eficiența tratamentului a fost apreciată după o serie de indici analogici (pentru toate grupurile examinate), cu scopul de a aprecia cum au fost realizate, prioritățile fiecăreia dintre metodele folosite în tratamentul ortopedic: terapia manuală, asociată cu *de-tensor* terapia, cu preparatele antihomotoxice, comparativ cu tratamentul tradițional. Echivalentul cantitativ a fost utilizat pentru o mai bună reflectare a indicilor obținuți în cadrul tratamentului.

De menționat faptul că, în cadrul studiului, s-au efectuat observații dinamice asupra pacienților în procesul examinărilor la nivel ambulatoriu.

Rezultatele precoce (în termen de la 2 până la 5 ani) ale eficacității tratamentului au fost monitorizate la toți cei 524 de bolnavi, care au făcut tratament conservativ, rezultatele la

Tabelul 2

Modelul de analiză a rezultatelor precoce ale tratamentului conservativ (metoda proprie și cea tradițională)

Rezultatul	Tratamentul	
	Metoda proprie – lotul I	Metoda tradițională – lotul II
Prezent (bun și satisfăcător)	193 (a)	253 (b)
Absent (nesatisfăcător)	16 (c)	62 (d)
În total	209 (n1)	315 (n0)

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele aranjate în tabelul 2x2, care este specific pentru analiza rezultatelor unui studiu clinic randomizat și care permite calcularea indicilor analitici în funcție de metoda de tratament și de rezultatul așteptat. Acești indicatori sunt:

1. Proporția cu rezultate din grupul cu tratament experimental (P₁), este egal cu numărul de subiecți cu rezultate din grupul cu tratament experimental, raportat la numărul

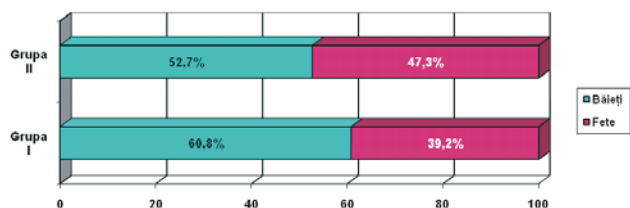


Fig. 2. Repartiția pacienților în grupurile de comparație în funcție de sex.

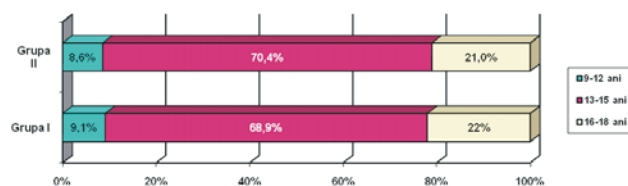


Fig. 3. Repartizarea pacienților în grupurile de comparație în funcție de vârstă.

total de subiecți din grupul cu tratament experimental: $P_1 = 193/209 = 0,92$.

2. Proporția cu rezultate din grupul cu tratament de control (P_0) este egală cu numărul de subiecți cu rezultate din grupul cu tratament de control, raportat la numărul total de subiecți din acest grup: $P_0 = 253/315 = 0,8$.

3. Riscul relativ al incidenței cumulative ($RR-IC$) este egal cu proporția rezultatului în grupul cu tratament experimental, raportat la proporția rezultatului în grupul cu tratament de control (cel tradițional):

$$RR-IC = \frac{a/n_1}{b/n_0} = \frac{P_1}{P_0} = \frac{0,92}{0,8} = 1,15 \quad (1)$$

$RR-IC$ indică mărirea asocierii între metodele de tratament și rezultatul studiat. Acest indice arată că riscul de însănătoșire a subiecților din grupul experimental, pe parcursul întregii perioade de studiu, este de 1,15 ori mai mare, comparativ cu același rezultat în grupul de control.

4. Riscul relativ al densității incidenței ($RR-DI$) permite a analiza rezultatele la distanță și este raportul între subiecții cu rezultat împărțit la persoana-timp din grupul de tratament experimental față de subiecții cu rezultat împărțit la persoana-timp din grupul de control.

$$RR-DI = \frac{a/t_1}{b/t_0} = \frac{193/22572}{253/37800} = \frac{0,009}{0,007} = 1,3 \quad (2)$$

- a – numărul de subiecți cu rezultat în lotul I – 193;
- b – numărul de subiecți cu rezultat în lotul II – 253;
- t_1 – persoana-timp în grupul I – $108 \times 209 = 22572$;
- t_0 – persoana-timp în lotul II – $120 \times 315 = 37800$.

Persoana-timp este numărul de subiecți înmulțit la numărul mediu de luni în care pacienții au fost urmăriți, după finalizarea tratamentului. Valorile $RR-DI$ au permis a aprecia rezultatele la distanță, după 6-12 și mai mult de 24 de luni, până la 10 ani după finalizarea tratamentului.

În afară de analiza analitică a rezultatelor, s-a efectuat și testarea diferențelor în ambele loturi (tabelul 3). În acest caz, pentru precizie, rezultatele tratamentului conservativ au fost apreciate drept „bune”, „satisfăcătoare” și „nesatisfăcătoare”.

După cum vedem din tabelul 3, rezultatele tratamentului conservativ au fost mai eficiente în lotul I, având un număr mai mic, statistic semnificativ, de zile/pat necesare pentru tratament, precum și indicii SVA (scara vizual-analogică) și EuroQoL mai mici. În ceea ce privește ponderea rezultatelor bune, ea este, de asemenea, mai mare în grupul experimental față de grupul de control, precum și rezultatele satisfăcătoare. Este semnificativ faptul că în grupul experimental nu am avut niciun caz de complicații ale tratamentului aplicat, pe când în grupul de control această pondere a constituit 1,4%.

În funcție de forma procesului patologic, diferențele înregistrate au fost similare cu cele ale lotului în întregime. La toți pacienții cu blocade funcționale exprimate, după efectuarea detensor terapiei și a 1-3-a ședință de terapie manuală, s-a obținut înlăturarea blocadei funcționale, durerea lombară a dispărut, volumul mișcărilor în segmentul funcțional vertebral s-a mărit. Semnele clinice aveau dinamică pozitivă, cu diminuarea sau cu dispariția sindromului algic, micșorarea senzațiilor dureroase la palparea proceselor transversale și spinoase ale L3-L4-L5. Senzația de căldură în regiunea lombară s-a depistat la 191 (91,4%) de pacienți după prima procedură, iar la restul 18 (8,6%) – după cea de-a doua. După eliminarea blocadei funcționale, sindromul instabilității nu s-a depistat. Pacienții au fost eliberați de la lecțiile de educație fizică și instruiți să efectueze un complex special de exerciții de gimnastică curativă, care le efectuau în condiții de casă. La 6 (2,9%) pacienți cu diagnosticul de hernie de disc lombar, confirmat prin examen RMN, cu recomandări de intervenție chirurgicală, după o ședință de tratament a fost operat numai un bolnav. Alți 2 (0,96%) pacienți, care s-au adresat cu hernie de disc, care provoca compresiunea radiclelor nervoase, după terapia manuală, clinica s-a înrăutățit, fapt ce a impus efectuarea intervenției chirurgicale.

Din lotul II de pacienți, în 19 (6,0%) cazuri cu hernie de disc, după tratamentul fizioterapeutic, medicamentos pe parcursul a 12 luni, s-a stabilit înrăutățirea stării generale, iar la CT și RMN (efectuată nu în toate cazurile) s-a depistat îngroșarea ligamentului longitudinal posterior superior nodului herniat și hipertrofia ligamentelor galbene, iar hernia își menținea dimensiunile sale inițiale. Aceste rezultate ne arată că selectarea neargumentată a tratamentului conservativ îndelungat prelungește termenele de tratare a pacienților.

Tabelul 3

Compararea indicatorilor între lotul experimental și cel martor

Nr. d/o	Parametrii	Metoda de tratament conservativ		t	p
		Lotul I (n = 209)	Lotul II (n = 315)		
1.	Zile/pat	10,6 ± 0,3	12,4 ± 0,3	4,29	p < 0,01
2.	SVA la 12 luni (puncte)	1,1 ± 0,03	1,2 ± 0,02	2,5	p < 0,05
3.	Calitatea vieții (EQ-5D)	6,7 ± 0,1	7,9 ± 0,09	8,9	p < 0,01
Rezultate	Bune	79%	71%		
	Satisfăcătoare	12%	17%		
	Nesatisfăcătoare	9%	12%		
	Complicații	0	1,4%		

Deci rezultatele cercetării indică că, la pacienții cu formă stabilă a procesului displazic, tratamentul conservativ asigură rezultate satisfăcătoare în cazul efectuării lui corecte și respectării continuității.

La efectuarea detensor terapiei, 83 (39,7%) din cei 209 copii au adormit de la 1 la 4 ori, în medie fiecare copil a dormit de $2,1 \pm 0,01$ ori, 23 (11,0%) de copii adormeau în timpul fiecărei ședințe, în aceste cazuri ședințele durau până la 60 de min.

Toți cei 209 pacienți din lotul I au avut o atitudine binevoitoare față de detensor terapie și n-au refuzat repetarea procedurilor, toți remarcând diminuarea acuzelor de extenuare. După două proceduri de detensor terapie (în combinație cu terapia manuală, relaxarea postizometrică și cu administrarea preparatelor antihomotoxice) durerile dispăreau. Pe parcursul efectuării curei de detensor terapie copiii însușeau abilitățile de autorelaxare în decubit dorsal și acasă se puteau odihni în poziția fiziologică corectă, fără elemente de extensiune (efectul extensiunii mușchilor spatelui în decubit se poate obține numai pe salteaua detensor).

Rezultatele obținute, în opinia noastră, în mare măsură se explică prin sporirea eficacității preparatelor antihomotoxice aplicate în condiții mai favorabile ale microcirculației sangvine și ale metabolismului tisular.

La 9 pacienți cu spondilolisteza displastică, în vârstă de 14 și 15 ani, se manifesta printr-un sindrom algic instabil, moderat exprimat, cu rezultate satisfăcătoare ale tratamentului conservativ.

Tratamentul conservativ tradițional, orientat spre întărirea aparatului muscololigamentar, nu s-a soldat cu rezultate pozitive în cazul instabilității relative în 14,6%, cauza fiind deplasarea vertebrei spre posterior (retrolistează), cu deformarea canalului vertebral și a spațiului intervertebral. Aceasta a impus efectuarea intervenției chirurgicale.

Deci rezultatele cercetării ne demonstrează obținerea unui efect clinic mai eficace, comparativ cu tratamentul tradițional (RR-IC = 1,15). Astfel de indici subiectivi ca micșorarea sindromului algic, a numărului de puncte dureroase la palparea paravertebrală, eliminarea senzației de constrângere în coloană și în mușchii spatelui, majorarea volumului de mișcări în articulații, normalizarea somnului, micșorarea slăbiciunii, în lotul care a făcut tratament după metoda propusă de noi, au fost cu o dinamică mai favorabilă, nu numai după finalizarea tratamentului, dar și la distanță, purtând un caracter stabil.

Astfel, rezultatele cercetării efectuate ne-au permis a determina caracterul reflector-regulator al sinergismului efectului terapeutic de acțiune diferită în funcție de caracterul

acțiunilor terapeutice asupra organismului pacienților cu procese degenerativ-distrofice ale coloanei vertebrale. Mecanismele reflectorii aflate la baza detensor terapiei contribuie la amplificarea capacităților adaptogene ale preparatelor antihomotoxice, acțiunea cărora a dus la optimizarea metabolismului organotisular în *locus minoris resistentiae*.

Concluzii

1. Din 551 de pacienți cu diverse variante ale procesului patologic, la 524 (95,1%) s-a aplicat tratament conservativ, din care la 78 (14,9%) de pacienți acest tratament s-a dovedit a fi ineficace, în celelalte 446 (85,1%) de cazuri am atestat un rezultat satisfăcător, ceea ce a dat posibilitatea de a spori considerabil calitatea vieții acestor copii, fără a interveni chirurgical.

2. Datele examenului obiectiv, a rezultatelor examinărilor funcționale, efectuate în dinamică, demonstrează o eficacitate înaltă a tratamentului propus de noi. Ameliorarea stării pacienților din lotul I s-a apreciat în 92,3% față de 80,3%, în lotul de control.

3. La pacienții cu procese displazice, fără complicații neurologice și cu o probabilitate mică de progresie a procesului patologic, tratamentul conservativ poate fi eficient pe parcursul mai multor ani.

Bibliografie

1. Bergtann T. F., Peterson D. H., Lawrence D. J. Chiropractic technique. Churchill Livingstone, 1993, p. 123-197.
2. Crieve C. P. Modern manual therapy. Churchill Livingstone, 1995, 856 p.
3. Frish H., Roex J. Terapia manuala. Warszawa, 2001, p. 192.
4. Șavga N. G., Șavga N. N. Terapie antihomotoxică în sindromul algic extravisceral. În: Simpozionul științific internațional. Chișinău, 2001, p. 43-45.
5. Șavga N. G., Șavga N. N. Utilizare a sistemului "DETENSOR" în sindromul algic extravertebral. Buletin de Perinatologie, Chișinău, 2001, nr. 1, p. 142.
6. Веселовский В. П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991, 341 с.
7. Иваничев Г. А. Мануальная медицина. Москва: Медпресс, 1998, 470 с.
8. Лиев А. А. Мануальная терапия миофасциальных болевых синдромов. Днепропетровск, 1993, 141 с.
9. Форстер П., Кинляйн К. М. Метод Детензор (Detenzor Method), 1994.

Nicolae Șavga, dr., conferențiar

Catedra Chirurgie, Ortopedie-Traumatologie

și Anestezologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Burebista, 93

Tel.: 559653

E-mail: niknik20086@rambler.ru

Recepționat 6.11.2009

Variabilitatea anatomică individuală a elementelor vasculoductale extrahepatice la nivel macroscopic

Gh. Guzun

Catedra Anatomie topografică și Chirurgie operatorie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Individual Anatomical Variability of the Extrahepatic Vascular and Biliary Elements in Macroscopic Appearance

The surgical procedures performed laparoscopically currently include liver biopsy, wedge resection, fenestration of hepatic cysts, the laparoscopic approach to hidatid hepatic cyst, and atypical hepatectomy. We present the clinical anatomy of the extrahepatic biliary tract. The typical angular junction of the cystic duct on the common duct actually occurs in a minority of patients and the length and course of the cystic duct are highly variable. The boundaries of Calot's triangle are often not well seen. The cystic artery is often visible under the peritoneum as it runs along the surface of the gallbladder. The variations of the structures of the hepatoduodenal ligament may be responsible for injuries during laparoscopic cholecystectomy.

Key words: extrahepatic biliary tract, cystic duct, gallbladder, hepatoduodenal ligament.

Индивидуальная изменчивость внепечёночных сосудов и желчных путей на макроскопическом уровне

Совершенствование техники малоинвазивных, лапароскопических вмешательств на печени и внепечёночных желчных путях повысили интерес к детальному изучению этой области. К примеру, заметно варьирует угол, образованный пузырным протоком и общим печёночным протоком. Кроме того, длина и направление пузырного протока отличаются выраженной вариабельностью. Границы треугольника Кало часто определяются с трудом. Незнание анатомических вариантов строения и расположения элементов, составляющих печеночно-двенадцатиперстную связку, может привести к их повреждению при лапароскопических операциях в соответствующей зоне.

Ключевые слова: пузырная артерия, пузырный проток, печёночно-двенадцатипёрстная связка, анатомические варианты.

Actualitatea temei

La momentul actual practica chirurgicală denotă o diversitate vădită a variabilității anatomice individuale a căilor biliare. Se consideră [8] că 10-20% dintre populația terrei este purtătoare a diferitelor variante ale căilor biliare. Luând în calcul și un număr considerabil de variante ale vaselor regiunii, proporția globală a acestora ajunge la 40-50% [2, 3, 4, 5]. Astfel, teoretic se poate constata că fiecare a doua persoană este purtătoare a unei variante individuale în dislocarea elementelor vasculoductale ale hilului hepatic [2]. Mai mult, anatomia topografică la nivelul pediculului hepatic aferent se modifică frecvent pe fundalul unor procese inflamatorii ale veziculei biliare sau ale formațiunilor adiacente ei.

O gamă vastă de intervenții chirurgicale impun chirurgical să manipuleze în regiunea ligamentului hepatoduodenal și a hilului hepatic. Colecistectomia atât tradițională, cât și cea laparoscopică, rezecțiile de ficat, rezecția stomacului și a pancreasului, duodenotomiile, coledohotomiile, colecistotomiile ș.a. se pot complica, din punct de vedere iatrogen, din cauza diverselor corelații topografice, uneori destul de complicate, ale ductelor biliare extrahepatice cu arterele regiunii [8].

Diversitatea variantelor de origine, număr și traiect ale arterei cistice, în asociere cu o corelație mai rar întâlnită cu ductul cistic, ductul hepatic comun, artera hepatică dreaptă și alte formațiuni din preajmă, fac uneori colecistectomia riscantă și urmată de complicații atât intra-, cât și postoperatorii destul de severe [5, 6].

Lezarea arterei hepatice drepte, confundarea ei cu alte vase și ligaturarea acesteia în timpul mobilizării veziculei biliare, reprezintă un accident major în astfel de operații, iar

consecințele acestora pot duce până la stenoza traumatică de cale biliară principală atunci când se execută o hemostază dificilă, iar uneori și la un sfârșit letal. Apariția accidentală a unei hemoragii perturbază desfășurarea normală a intervenției chirurgicale. Dacă hemoragia este de amploare, atunci toate eforturile chirurgului se orientează spre hemostază, modificându-se astfel derularea intervenției.

Lezarea căilor biliare extrahepatice nu se manifestă atât de impunător ca hemoragia din artera cistică, artera hepatică dreaptă sau vena portă [2]. Mai frecvent această leziune se manifestă în zilele următoare, prin apariția peritonitei biliare, din cauza căreia sunt necesare reintervenții pe un fundal al unei stări generale destul de alterate. Sunt posibile și lezări accidentale; de exemplu, în timpul manipularilor pe segmentul supraduodenal sau pe porțiunea intrapancreatică a coledocului, când pot fi lezate capul pancreasului, ductul Wirsung, artera gastroduodenală și ramurile ei.

Arterele din componența ligamentului hepatoduodenal sunt caracterizate printr-o multitudine de variante de origine și de ramificare, ceea ce determină o variabilitate vastă a corelațiilor anatomotopografice cu formațiunile din vecinătate [1, 3, 5, 6, 7]. Aceasta se referă, nu în ultimul rând, și la artera cistică, care intraoperatoriu, uneori este dificil de identificat.

Reieșind din cele expuse, studiarea unor aspecte de corelație reciprocă și de anatomie variațională individuală a formațiunilor anatomice enumerate mai sus, rămâne în continuare în atenția chirurgilor și a anomiștilor [2].

Cu toate că majoritatea situațiilor neordinare sunt minore din punctul de vedere al consecințelor, ele trebuie să fie

cunoscute, deoarece uneori se manifestă ca factori favorizanți în determinarea unei patologii biliare, iar pe de altă parte, necunoașterea lor se poate solda cu accidente severe în timpul intervențiilor chirurgicale.

Elementele vasculare arteriale de la nivelul pediculului hepatic prezintă o mare variabilitate. Situația cunoscută ca normală (originea arterei hepatice comune din trunchiul celiac, traiectul ascendent al *a. hepatica propria*, bifurcarea ei imediat sub joncțiunea canalelor hepatice) cu o frecvență de 55% din cazuri (Braash, Gray). Dacă variantele vaselor relativ mari prezintă o frecvență destul de evidentă și calculabilă, variabilitatea ramificațiilor vasculare de calibru mic este atât de des întâlnită, încât situația așa-zis normală devine de fapt cazuistică.

Scopul actualei lucrări constă în studierea variantelor anatomice și a corelațiilor reciproce între elementele biliare și cele arteriale la nivelul hilului hepatic, și în limitele ligamentului hepatoduodenal.

Pentru realizarea acestui scop ne-am propus următoarele obiective:

- studierea variabilității individuale a arhitectonicii arterelor hepatice, inclusiv a originii și a variantelor anatomice ale arterei cistice;
- stabilirea variabilității căii biliare principale, inclusiv a variantelor anatomice ale ductului cistic și a modului de confluere a lui cu ductul hepatic comun;
- analiza și aprecierea veridică a unor aspecte de corelație între elementele vasculoductale pediculare utilizând metoda de disecție.

Material și metode

Materialul supus investigațiilor macroscopice a fost prelevat de la cadavre – de ambele sexe – ale decedaților, cu vârsta cuprinsă între 19 și 87 de ani, la care în timpul necropsiei nu s-au depistat maladii ale zonei hilare a ficatului, precum și ale tractului digestiv. Au predominat cazurile de deces în urma leziunilor traumatice accidentale. Colectarea materialului a avut loc în primele 24 de ore după deces.

Materialul a fost studiat neconservat, deoarece piesele neformolizate oferă imagini mai reale și mai aproape de aspectele clinice, când se studiază prin metode de izolare și de cruțare a componentelor pediculului.

Astfel, la baza tehnicii de examinare a corelațiilor reciproce a fost pusă disecția anatomică. Ficatul, după prelevare, se spăla, țesutul adipos din jurul elementelor de bază ale ligamentului hepatoduodenal se înlătura, se izolau arterele hepatice, artera cistică la originea ei, ductul hepatic comun, ductul cistic, coledocul. Pe aceste piese s-au efectuat un șir de măsurări: lungimea și diametrul ductului cistic, nivelul de confluere a ductului cistic (DC) cu ductul hepatic comun, (DHC) modul de confluere cu DHC (anterior, posterior), unghiul de confluere, lungimea trunchiului arterei cistice (AC), numărul de ramuri, originea AC în raport cu coledocul, numărul de artere cistice. De asemenea, s-au descris interrelațiile elementelor sistemelor arterial și biliar, puse în evidență și urmate de fixarea fotografică a imaginilor, îndeosebi cazurile cu situații variabile în dislocarea elementelor din această regiune sau cu

prezența unor formațiuni anatomice suplimentare.

Rezultate și discuții

Disecția anatomică ne-a permis depistarea unor aspecte particulare importante în dislocarea elementelor vasculoductale în limitele pediculului aferent al ficatului. Utilizând prepararea macroscopică, s-a reușit punerea în evidență a unui șir de parametri morfometrici, cât și a interrelațiilor spațiale ale structurilor anatomice incluse în studiu.

În studierea variabilității individuale a DC, unii dintre parametri sunt lungimea și diametrul lui. Lungimea DC este cuprinsă între 1,8 cm și 4,3 cm, cu o lungime medie de 3,05 cm. Diametrul DC este cuprins între 0,15 și 0,7 cm, cu un diametru în medie de 0,42 cm. Un DC scurt (sub 2,0 cm) a fost depistat în 2 cazuri (9,5%), cu o lungime între 2 și 3 cm, au fost înregistrate 9 cazuri (42,8%), în 9 cazuri lungimea DC oscila între 3 și 4 cm (42,8%). DC mai lung de 4 cm a fost întâlnit pe un singur preparat, unde avea o lungime de 4,3 cm, ceea ce constituie 4,8% din totalitatea cazurilor. Referitor la repartizarea procentuală a frecvenței diametrului DC, au fost obținute următoarele date: un DC mai subțire de 0,2 cm a fost depistat într-un singur caz (4,8%), cu un diametru cuprins între 0,2 și 0,4 cm – în 16 cazuri, ceea ce constituie 76,2% din seria de preparate examinate, iar în restul cazurilor – 4, diametrul DC era mai mare de 0,4 cm (19%).

Unghiul de confluere al DC cu DHC pe piesele examinate este cuprins între 25 și 70°, cu valoarea medie de 47,5°. Confluerea acestora sub un unghi drept sau obtuz nu a fost depistată nici într-un caz din cele examinate.

DC confluează la o distanță diferită cu DHC de la locul de confluere a ductului hepatic drept (DHD) cu ductul hepatic stâng (DHS). Pe preparatele studiate această distanță variază între 0 și 5,2 cm, în medie fiind de 2,7 cm. Distanța 0 se consideră atunci când DC confluează cu căile biliare la nivelul joncțiunii DHS și a DHD. Deversarea DC la nivelul joncțiunii canalelor hepatice creează aspectul de „triplicare” al zonei, dispărând, astfel, canalul hepatic comun, iar întregul segment biliar subiacent nivelului joncțiunii fiind reprezentat de coledoc. În aceste condiții AC, de asemenea, prezintă un traiect nestructural; aceasta în calea sa, intersectează din anterior DHD, direcționându-se în continuare spre colul veziculei biliare (VB). Această variantă, rar întâlnită, este reprezentată pe fig.1. O confluere a DC mai jos de joncțiunea canalelor hepatice cu 4,0 cm și mai mult, a fost depistată pe preparatele noastre în 2 cazuri, ceea ce prezintă 9,5%.

Modul de confluere a DC cu DHC, de asemenea, este diferit. DC poate să se verse în DHC din toate cele patru părți ale căii biliare principale. Pe materialul studiat, în 12 cazuri (57,1%) DC se unea cu DHC din dreapta celui din urmă, în 9 cazuri (42,9%) DC se unea cu fața anterioară a DHC. Figura 2 denotă modul de confluere din dreapta a DC cu DHC. În acest caz DC are o lungime de 3,0 cm, un diametru de 0,2 cm și confluează cu DHC mai jos de joncțiunea canalelor hepatice biliare cu 2,5 cm, având un traiect din dreapta spre stânga și descendent. Artera hepatică dreaptă, în acest caz, trece posterior de vena portă, fiind în contact strâns cu DHC, și la marginea dreaptă a

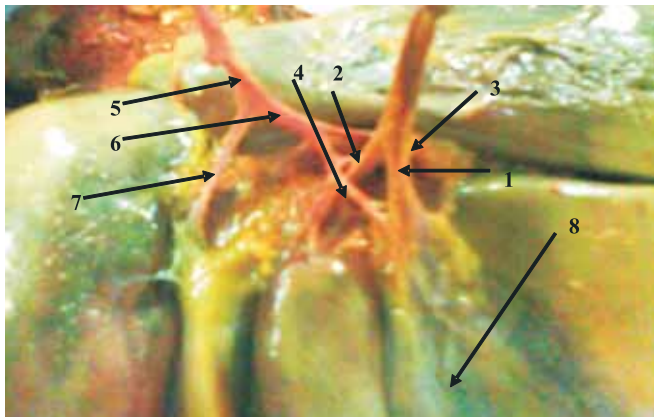


Fig. 1. Confluerea ductului cistic cu joncțiunea canalelor hepatice. Piesă macroscopică.

1 - ductus cysticus; 2 - ductus hepaticus sinister; 3 - ductus hepaticus dexter; 4 - a. cystica; 5 - a. hepatica propria; 6 - a. hepatica dextra; 7 - a. hepatica sinistra; 8 - vesica fellea.

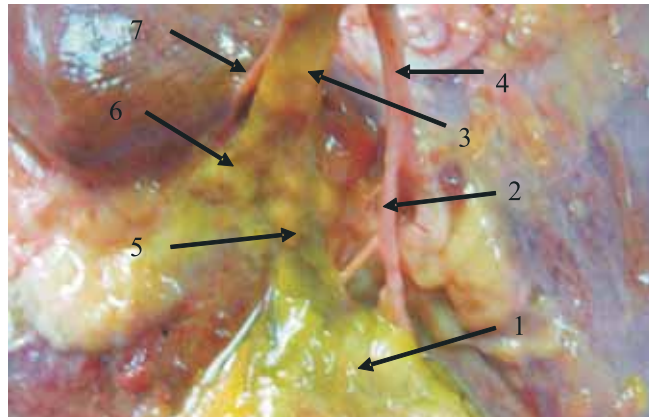


Fig. 4. Ductul cistic cu un traiect orizontal și modul de confluere din dreapta.

1 - vesica fellea; 2 - a. cystica; 3 - ductus hepaticus; 4 - a. hepatica dextra; 5 - ductus cysticus; 6 - ductus hepaticus sinister; 7 - a. hepatica sinistra.

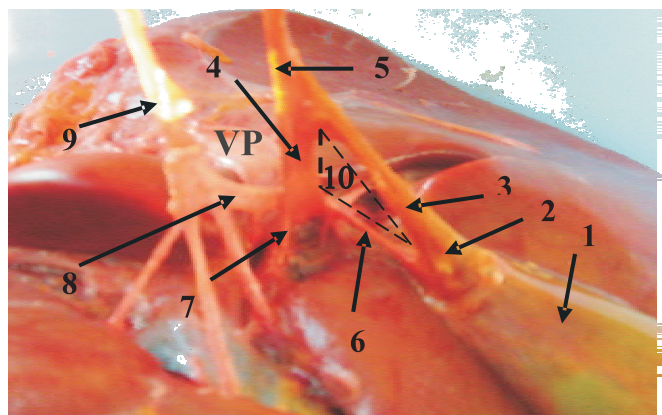


Fig. 2. Confluerea din dreapta a ductul cistic cu ductul hepatic comun. Piesă macroscopică.

1 - vesica fellea; 2 - collum vesicae; 3 - ductus cysticus; 4 - ductus hepaticus; 5 - ductus choledochus; 6 - a. cystica; 7 - ductus hepaticus dexter; 8 - a. hepatica propria; 9 - a. hepatica dextra; 10 - trigonum Calot.

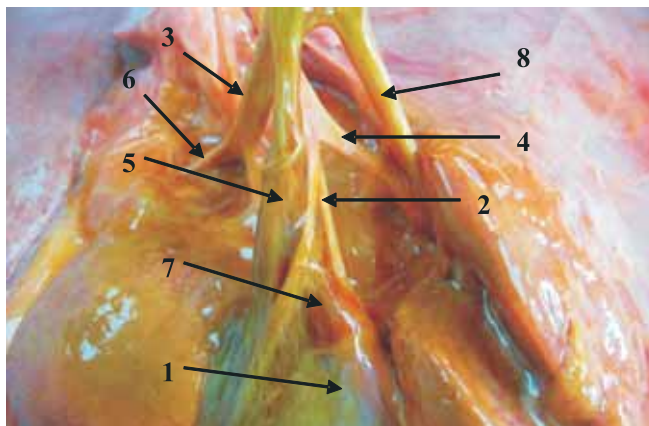


Fig. 5. Duct hepatic drept accesoriu.

1 - vesica fellea; 2 - a. cystica; 3 - ductus hepaticus; 4 - a. hepatica dextra; 5 - ductus cysticus; 6 - ductus hepaticus sinister; 7 - collum vesicae; 8 - ductus hepaticus accesorius.

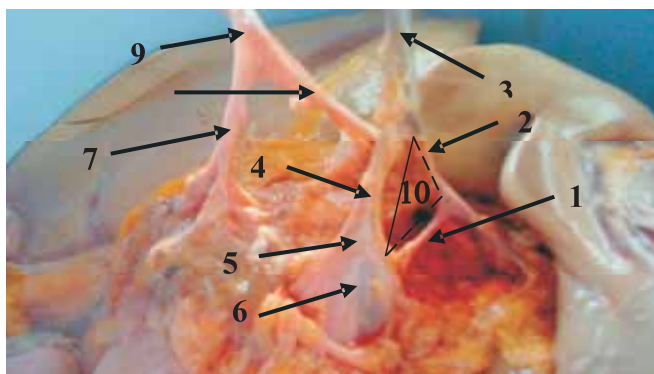


Fig. 3. Confluerea din anterior a ductului cistic cu ductul hepatic comun. Piesă macroscopică.

1 - a. cystica; 2 - ductus hepaticus; 3 - ductus choledochus; 4 - ductus cysticus; 5 - collum vesicae; 6 - vesica fellea; 7 - a. hepatica sinistra; 8 - a. hepatica dextra; 9 - a. hepatica propria; 10 - trigonum Calot.

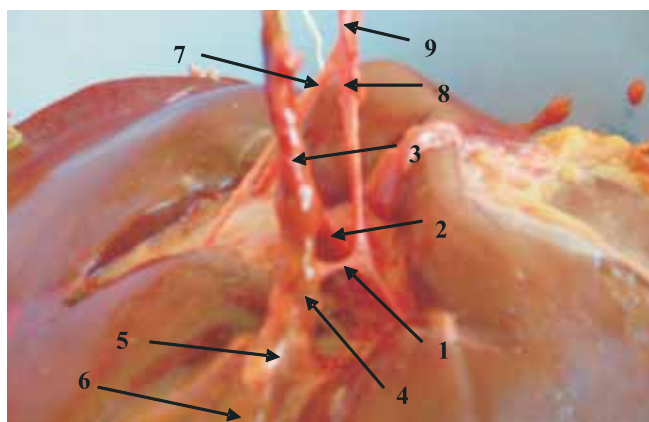


Fig. 6. Artera cistic cu sediu din dreapta căii biliare. Hilul hepatic. Piesă macroscopică.

1 - a. cystica; 2 - ductus hepaticus; 3 - ductus choledochus; 4 - ductus cysticus; 5 - collum vesicae; 6 - vesica fellea; 7 - a. hepatica sinistra; 8 - a. hepatica dextra; 9 - a. hepatica propria.

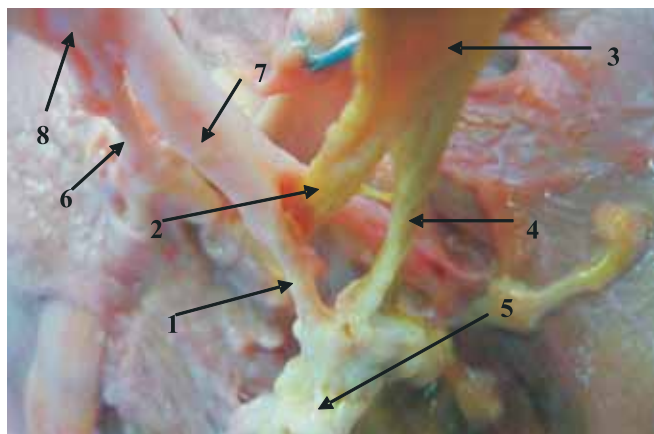


Fig. 7. Artera cistică cu localizare din stânga căii biliare. Hilul hepatic. Piesă macroscopică.

1 - a. cystica; 2 - ductus hepaticus; 3 - ductus choledochus; 4 - ductus cysticus; 5 - collum vesicae; 6 - a. hepatica sinistra; 7 - a. hepatica dextra; 8 - a. hepatica propria.

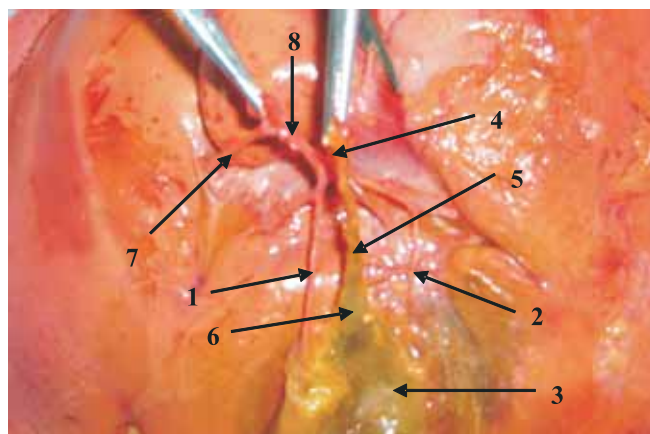


Fig. 9. Două artere cistice poziționate din ambele părți ale căii biliare. Fața inferioară a ficatului. Preparat macroscopic.

1 - a. cystica I; 2 - a. cystica II; 3 - vesica fellea; 4 - ductus choledochus; 5 - ductus cysticus; 6 - collum vesicae; 7 - a. hepatica sinistra; 8 - a. hepatica dextra.

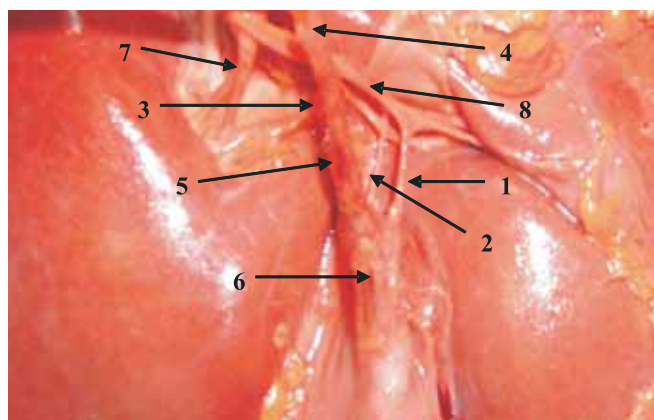


Fig. 8. Două artere cistice cu sediu din dreapta căii biliare.

1 - a. cystica I; 2 - a. cystica II; 3 - ductus hepaticus; 4 - ductus choledochus; 5 - ductus cysticus; 6 - collum vesicae; 7 - a. hepatica sinistra; 8 - a. hepatica dextra.

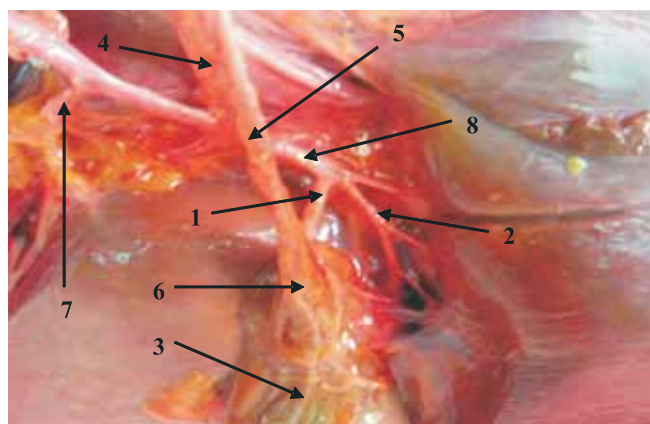


Fig. 10. Două artere cistice cu origine apropiată. Piesă macroscopică.

1 - a. cystica I; 2 - a. cystica II; 3 - vesica fellea; 4 - ductus hepaticus; 5 - ductus cysticus; 6 - collum vesicae; 7 - a. hepatica sinistra; 8 - a. hepatica dextra.

acestui genereză artera cistică, care își ia direcția spre colul VB, totodată, constituind baza triunghiului Calot, indicat pe figura respectivă cu linii întrerupte.

Pe figura 3 se vizualizează o variantă a modului de confluență anterioară a DC cu DHC. În acest caz lungimea DC este de 3,8 cm, diametrul - de 0,3 cm și confluează sub un unghi de 25° la o distanță de 3,5 cm mai jos de joncțiunea canalelor hepatice, drept și stâng. AHD trece printre vena portă și DHC și generează artera cistică din dreapta coledocului, la marginea dreaptă a DHC.

Referitor la traiectul DC, în 11 cazuri acesta se orientă din dreapta spre stânga și descendent (52,3%), în 8 cazuri DC prezenta un traiect anteroposterior descendent (38,1%), într-un singur caz lua o direcție din dreapta spre stânga și orizontal; și, la fel, doar într-un caz - din anterior spre posterior și orizontal (câte 4,8% din fiecare caz).

Pe figura 4 este reprezentat DC cu traiect orizontal de confluență din dreapta în DHC.

Tabelul 1

Diversitatea de origine și cea numerică a arterei cistice

Originea arterei cistice				În total
De la trunchiul AHD	De la o ramură a AHD	Altă sursă		
		AHS	AGD (artera gastrică dreaptă)	
15	3	1	2	21
Sediul arterei cistice în raport cu DHC				
Din dreapta	Din stânga	Din ambele părți (la AC multiple)	Pe aceeași linie	
12	7	1	1	21
Nr. de artere cistice				
Una	Două	Treia și mai multe		
17	4	-		21

Pe piesă (fig. 5) s-a depistat un duct hepatic drept accesoriu, care își are originea din lobul drept al ficatului și care are un diametru de 0,4 cm, egal cu diametrul DC. DHD accesoriu confluează cu căile biliare la nivelul joncțiunii DC cu DHC.

Tabelul 1 denotă diversitatea de origine a arterei cistice, inclusiv și sediul ei în raport cu DHC. Acest element topografic de la urmă prezintă interes din considerentele că, în cazul în care artera cistică este amplasată își are o origine din stânga căii biliare principale, artera intersectează la o distanță mai mică sau mai mare din anterior sau anterior-stânga ductul hepatic comun. AC, pe piesele studiate, avea originea de la trunchiul AHD în 15 cazuri sau în 71,4%, în 3 cazuri AC își avea originea de la o ramură a AHD (14,3%), în altele 3 cazuri AC avea o origine mai îndepărtată decât cea obișnuită, adică într-un caz de la AHS (4,8%), iar în două cazuri de la artera gastrică dreaptă (9,5%).

Referitor la ancorarea AC față de DHC, pe preparatele incluse în studiu am obținut următoarele date statistice: în 12 cazuri (57,1%) AC își avea o origine din dreapta căilor biliare, din acestea în 2 cazuri erau prezente 2 artere cistice, dar ambele urmau din dreapta căilor biliare, în 7 (33,3%) cazuri aceeași arteră a fost poziționată din stânga ductului hepatic comun care, ulterior, direcționându-se spre colul VB, vine în relații mai variate atât cu căile biliare, cât și cu alte artere ale regiunii respective; într-un caz (4,8%) AC pornea pe aceeași linie cu DHC și, de asemenea, într-un singur caz (4,8%) erau prezente 2 artere cistice, dintre care una urma din dreapta căii biliare, iar a doua – din stânga ei.

Ceea ce ține de numărul AC, în 17 cazuri (80,9%) era prezentă o singură AC, pe când în patru cazuri au fost detectate 2 artere cistice (19,1%). Figurile care urmează demonstrează câteva macropreparate cu diferite variante de origine și de număr ale AC.

Imaginea (fig. 8) reprezenta o piesă macroscopică a ficatului unui bărbat de 63 de ani, pe care au fost depistate două artere cistice. Ambele erau poziționate din dreapta căii biliare principale. Una dintre ele pornea de la AHD sub un unghi de 90°, avea un diametru de 3 mm și se îndrepta spre suprafața viscerală a VB. Cealaltă arteră cistică își avea originea de la o ramură a AHD, aflându-se de asemenea, sub un unghi de 90°, era mai subțire și avea un diametru de 1 mm și se direcționa în loja VB. Distanța dintre locurile de origine ale ambelor artere era de 1,0 cm. Ambele artere prezentau un traiect paralel.

Pe figura 9 este demonstrat un preparat macroscopic al ficatului pe care, prin disecție, de asemenea, au fost izolate două artere cistice. Comparativ cu piesa precedentă, arterele cistice în acest caz se află de o parte și de alta a DHC. Cea din stânga pornește de la o ramură a AHD se află la o distanță de 0,5 cm de la calea biliară, are un diametru egal cu 0,2 cm, iar cea dreaptă se localizează la 1,5 cm de la ductul hepatic fiind mai subțire – 0,15 cm. Distanța dintre artere este de 2,0 cm, ele au un traiect mai mult sau mai puțin paralel, iar cea din dreapta mai generează două ramuri subțiri spre DC.

Pe figura 10 este prezentat un preparat macroscopic, pe care se evidențiază două artere cistice. Cazul este original prin faptul că ambele artere cistice își au originea de la trunchiul

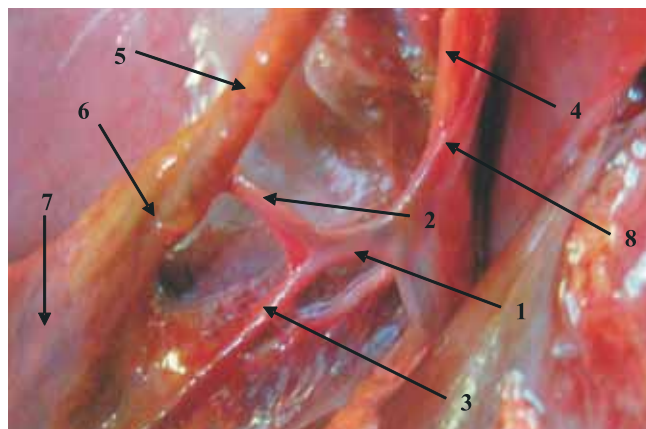


Fig. 11. Trunchi scurt al arterei cistice. Preparat macroscopic.

1 - a. cystica; 2 - r. superior a. cystica; 3 - r. inferior a. cystica; 4 - ductus hepaticus; 5 - ductus cysticus; 6 - collum vesicae; 7 - vesica fellea; 8 - a. hepatica dextra.

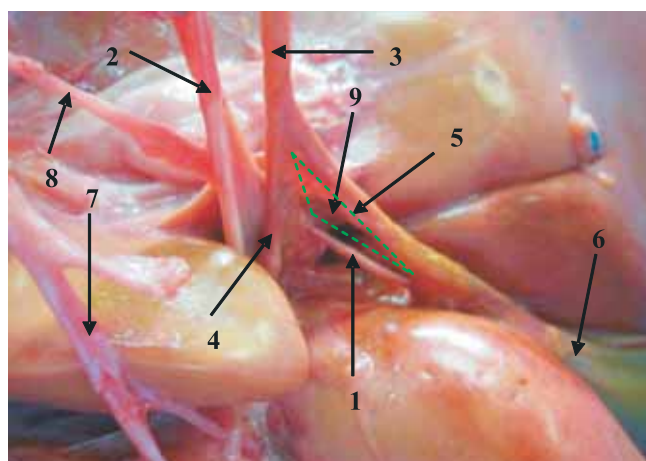


Fig. 12. Artera hepatică dreaptă dispusă posterior de celelalte elemente ale hilului hepatic.

1 - a. cystica; 2 - vena porta; 3 - ductus choledochus; 4 - ductus hepaticus; 5 - ductus cysticus; 6 - collum vesicae; 7 - a. hepatica sinistra; 8 - a. hepatica dextra; 9 - trigonum Calot.

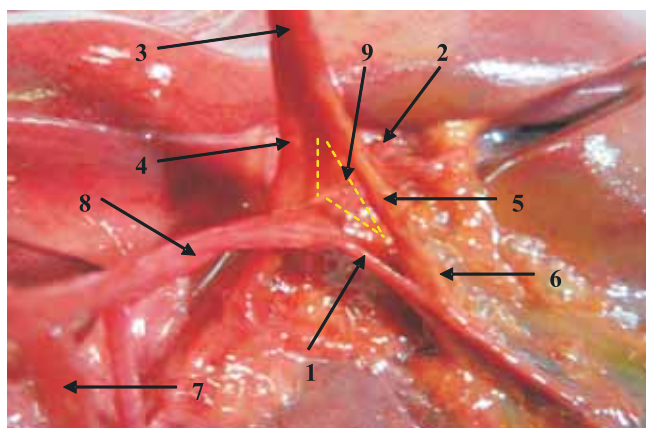


Fig. 13. Artera hepatică dreaptă dispusă anterior de ductul hepatic comun. Macropreparat.

1 - a. cystica; 2 - vena porta; 3 - ductus choledochus; 4 - ductus hepaticus; 5 - ductus cysticus; 6 - collum vesicae; 7 - a. hepatica propria; 8 - a. hepatica dextra; 9 - trigonum Calot.

AHD, foarte aproape una de alta. Unghiul format de ele este de 60° . Vasele urmează: unul – în loja VB, iar celălalt – pe suprafața colecistică viscerală; ambele artere cistice au un diametru de 0,3 cm. AHD trece printre vena portă (VP) și DHC. Arterele cistice pornesc din dreapta canalului hepatocoledoc.

În 2 cazuri AC avea un trunchi scurt: într-un caz de 0,4 cm, iar în al doilea caz – de 0,8 cm. AC își poate avea originea de la AHD, printr-un singur trunchi, cu o lungime de 0,8 cm, care, ulterior, se divide în două ramuri mai mici. Sediul arterei cistice este din dreapta căilor biliare. AHD trece printre vena portă și DHC (fig. 11). În cazurile date, de asemenea, persistă riscul neligaturării ramurii ce se orientează spre partea superioară a VB.

Referitor la topografia AHD, în 19 cazuri (90,5%) aceasta trecea printre vena portă și ductul hepatic, iar în două cazuri (9,5%) – anterior și, respectiv, posterior de aceste formațiuni anatomice. Piesa (fig. 12) reprezintă varianta în care artera hepatică dreaptă se află posterior de vena portă. La marginea dreaptă a venei porte și a ductului hepatic, de la AHD pornește artera cistică solitară, ea are un trunchi de 1,0 cm lungime, care se bifurcă. Vena portă se află în relații spațiale strânse cu ductul hepatic comun. Triunghiul Calot are prezentare clasică.

În cazul prezentat pe figura 13 se vede o dislocare anterioară a AHD, dispusă anterior de calea biliară extrahepatică. Artera cistică pornește de la AHD, aflată în contact strâns cu canalele hepatice, din stânga coledocului. Triunghiul Calot se evidențiază clar.

Concluzii

1. În cazurile în care hemoragia din artera cistică este chiar și de mică amploare, atunci lezarea arterei hepatice drepte poate crea probleme serioase atât intra – cât și post-operatorii.

2. Raporturile intime dintre colecist și artera cistică predispun apariția leziunilor vasculare în intervențiile chirurgicale în zona respectivă.

3. Diversitatea variantelor anatomice ale elementelor structurale ale ligamentului hepatoduodenal face colecistectomia o intervenție cu risc intraoperatoriu majorat.

Bibliografie

1. Couinaud C. Le foie. Studes anatomiques et chirurgicales. Paris: Ed. Masson et Co, 1957.
2. Juvara I., Setlacec D. și al. Chirurgia căilor biliare extrahepatice. Editura medicală, București, 1989, p. 7-26.
3. Matusz P., Zăhoi D., Luculescu P. Sistemul venos portal al lobului hepatic stâng. Studiu pe preparate de corozioane. Al VI-lea Congres Național al Societății Anatomicștilor din România cu participare internațională. Volum de rezumate. Iași, 2002, p. 83–84.
4. Niculescu V., Niculescu M. C. și al. Studiul unor variante de origine a ramurilor trunchiului celiac. Al VIII-lea Congres Național al Societății Anatomicștilor din România. Rezumate. București, 2006, p. 104 – 105.
5. Stoican L., Roșu L. M., Roșu D. și al. Variante de origine ale arterei hepatice. Al VIII-lea Congres Național al Societății Anatomicștilor din România. Rezumate. București, 2006, p. 140-141.
6. Аниханова М. Д. Детали топографии кровеносных сосудов и печёночных протоков в пределах ворот печени. Вестник хирургии, 1963, №. 3, с. 59-64.
7. Краковский А. И. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии желчных путей. Томск, 1988, с. 31-45.
8. Матюшин И. Ф., Овсяников В. Я. Прикладное значение анатомических образований внепечёночных желчных путей. Операции на внепечёночных желчных путях. Методические рекомендации. Горкий, 1980, вып. 8.

Gheorghe Guzun, asistent universitar
Catedra Anatomie topografică și Chirurgie operatorie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, MD-2004, Bd Ștefan cel Mare, 192
Tel.: 205242
E-mail: gicu.cristi@yahoo.com

Recepționat 16.11.2009

ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI

Aparatul nervos al vaselor plexurilor coroide din ventriculele cerebrale umane în boala hipertonică și în ateroscleroză

A. Darii

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

Nervous System of the Choroid Plexuses Vessels of the Cerebral Ventricles in Patients with Hypertension and Atherosclerosis

Investigation of the nervous system of the choroids plexuses vessels of the cerebral ventricles of patients with hypertension and atherosclerosis showed reactive and destructive changes in the arterial system of the choroids plesuses. These changes are more frequently expressed in hypertonic disease.

Key words: choroids plexuses, blood vessels nervous system, hypertention, atherosclerosis.

Нервный аппарат сосудов сосудистых сплетений желудочков мозга человека при гипертонической болезни и атеросклерозе

Исследовался нервный аппарат сосудистых сплетений желудочков головного мозга человека при гипертонической болезни и атеросклерозе. Установлены реактивные и деструктивные изменения нервного аппарата артериального русла сосудистых сплетений. Эти изменения более выражены при гипертонической болезни.

Ключевые слова: сосудистые сплетения, кровеносные сосуды, нервный аппарат, гипертоническая болезнь, атеросклероз.

Actualitatea

Cele mai frecvent printre afecțiunile vasculare sunt tulburările de circulație cerebrală, în special la persoane de vârstă înaintată. La baza acestor dereglări se află cele mai răspândite forme de patologie vasculară, precum sunt hipertensiunea arterială și ateroscleroza care, în majoritatea țărilor, au tendință de creștere, de „întinerire” și de răspândire la diferite categorii de populație, sporind letalitatea provocată prin maladiile cardiovasculare. Morfologii și clinicienii acordă o atenție deosebită studierii multilaterale, în special, a acestor patologii.

O contribuție deosebită în studierea modificărilor patologice din peretele vaselor au adus colaboratorii catedrei Morfopatologie a USMF „Nicolae Testemițanu” [1, 3], aplicând diverse metode contemporane de cercetări macroscopice, histologice și histochimice. Ei au stabilit că, la etape inițiale de dezvoltare a aterosclerozei la om, în tunicile internă și medie ale peretelui aortei și ale arterelor apar modificări specifice, ce anticipează ateroscleroza.

Problema privind starea aparatului nervos al vaselor din patul vascular în aceste afecțiuni este insuficient studiată. Există doar unele lucrări despre studierea modificărilor din partea sistemului nervos periferic în ateroscleroză.

În ateroscleroza experimentală pe câini [2] a urmărit modificări treptate din partea aparatului nervos al plexului aortei, a arterelor cerebrale care se manifesta prin: modificări reactive, îngroșări neuniforme, afectări distrofice ale peretelui vaselor, ale fibrelor nervoase și din

partea aparatului receptor. Autorul a depistat modificări distructive în verigile aferentă și eferentă ale aparatului nervos din peretele aortei, al arterelor cerebrale și al arterelor periferice și a dedus că modificările reactive ale mecanismelor inervaționale ale aortei și ale sistemului arterial reprezintă manifestări ale funcțiilor de adaptare a sistemului nervos și modificări distrofice și aterosclerotice ale peretelui aortei, care apar după afectarea distrofică a aparatului neuroreceptor al peretelui vasului în cauză.

În ateroscleroza experimentală, în primul rând, suferă componenta senzitivă a aparatului nervos și, doar peste un anumit timp, procesul distructiv se răspândește și asupra fibrelor nervoase eferente [10]. Autorii, de asemenea, au depistat în peretele aortei la persoane de peste 50 de ani fibre nervoase, cu semne de excitare și în diverse stadii de necroză, iar o parte dintre fibrele nervoase au dispărut complet.

La dereglarea circulației cerebrale în ateroscleroză s-a stabilit [6] că apar modificări distrofice și atrofile grave reversibile și ireversibile din partea aparatului neuroreceptor al peretelui arterei carotide interne, în special suferă mult aparatul receptor al zonelor reflexogene. În opinia autorului, aceste modificări nu reprezintă o consecință directă a ictusului cerebral acut, ci apar cu mult înainte și constituie, probabil, nu doar unul dintre factorii de bază în multitudinea de cauze ce determină dereglarea circulației, dar deține și un rol important în compensarea procesului dat.

În cadrul cercetării aparatului neuroreceptor al sistemului vascular cerebral în boala hipertonică și în ateroscleroză [7,

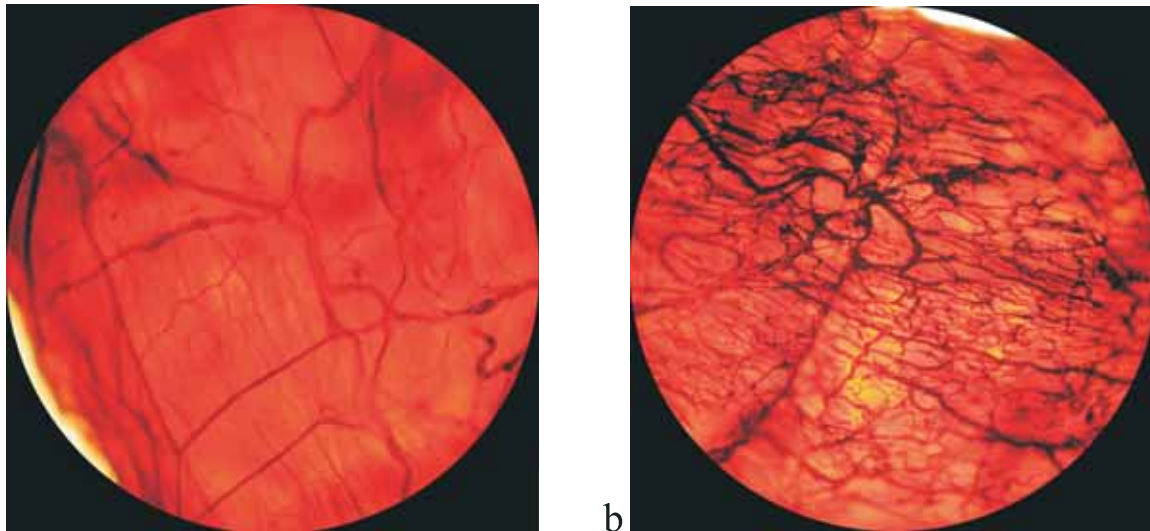


Fig. 1. Degenerarea fibrelor nervoase (a) în plexurile nervoase și (b) hiperimpregnare argentică. Microfotogramă. Impregnare argentică după E. I. Rasskazova, x200.

8] au observat că elementele nervoase ale vaselor encefalului sunt supuse diferitelor modificări morfologice la diverse niveluri ale sistemului nervos.

Datele publicate până în prezent referitoare la patomorfologia creierului în insuficiență vasculară cerebrală de genă aterosclerotică, obținute prin metode contemporane de cercetare, în majoritatea lor se referă la structurile corticale și subcorticale. Date despre schimbări structural-funcționale și neurovasculare ale plexurilor coroide cerebrale în evoluția aterosclerozei cerebrale și a bolii hipertensive practic lipsesc în literatură [4, 5, 9], ceea ce a și determinat realizarea studiului prezent.

Material și metode

Ca material de studiu au servit plexurile coroide ale ventriculelor creierului, extrase de la cadavre în primele 12 ore după deces, care au fost prelucrate prin metoda de impregnare cu săruri de argint după E. I. Rasskazova.

Rezultate obținute

Cercetând aparatul receptor al plexurilor coroide din ventriculele cerebrale în ateroscleroză și în boala hipertonică, am reușit să stabilim că în aceste afecțiuni elementele nervoase din vasele sangvine ale plexurilor coroide din ventriculele cerebrale sunt supuse diferitelor modificări. Despre aceasta denotă faptul că, pe diferite porțiuni ale vaselor, formațiunilor date în componența aparatului lor nervos au fost depistate fibre nervoase, precum și aparate receptoare cu semne de excitare și chiar de degenerare.

În boala hipertonică apar modificări reactive în aparatul nervos al peretelui arterelor corioidale și ale ramurilor lor. S-a stabilit că modificări mai pronunțate suportă componenta senzitivă a aparatului nervos al vaselor. În boala hipertonică și în ateroscleroză multe fibre nervoase aferente se impregnează intens cu argint, apar îngroșări, sinuozități. De-a lungul lor au fost stabilite îngroșări varicoase de diverse forme. Aceste modificări cel mai frecvent se întâlnesc în componența fasciculelor și a trunchiurilor nervoase adventiciale, precum

și în fibrele nervoase orientate de sine stătător în adventice. Astfel de fibre se colorează intensiv și sunt mai groase; pe alocuri de-a lungul lor se observă îngroșări nodoase bine conturate (reacție de excitare). Modificări structurale mult mai pronunțate se întâlnesc pe fibrele nervoase, care se află în afara plexurilor nervoase vasculare. Aceste modificări se manifestă prin impregnare intensă, cu prezența porțiunilor îngroșate bine pronunțate, ce alternează cu porțiuni subțiate de fibre, care pe alocuri se întrerup (fig. 1).

Porțiunile preterminale ale fibrelor nervoase sunt modificate reactiv în măsură diferită. Aici fibrele nervoase cel mai frecvent sunt sinuoase, colorate intens și deformate, porțiunile îngroșate alternează cu porțiunile foarte subțiri ale fibrei nervoase. La astfel de fibre nervoase senzitive modificate se schimbă, de asemenea, și porțiunile terminale ale receptorilor, care se manifestă prin apariția colorației pronunțate, a formei neregulate a îngroșărilor. Unii ramusculi terminali subțiri sunt fragmentați, terminațiile modificate sunt detașate de la fibra receptoare (fig. 4).

Fibrele nervoase mielinice prezintă semne de argento-filie pronunțată și au contururi neuniforme, pe alocuri se remarcă îngroșări neregulate. Fibrele nervoase amielinice se deosebesc prin prezența unui număr mare de varicozități. Alte fibre nervoase amielinice au de-a lungul lor îngroșări neuniforme (fig. 2).

Ramusculii nervoși, obținuți prin divizare, uneori sunt atât de subțiri, încât abia sunt vizibili, iar traiectul lor poate fi urmărit doar după proiecția punctelor granulare fine, care reprezintă segmentele preterminale și terminale și ale celor mai răspândite terminații senzitive simple (fig. 3).

În concluzie, putem menționa că, studiind aparatul nervos al sistemului vascular al plexurilor coroide din ventriculele cerebrale ale omului în boala hipertonică și în ateroscleroză, au fost depistate modificări care, de fapt, denotă prezența fenomenelor reactive (hiperimpregnare, contururi incerte, tumefacții, vacuolizare) și distructive (fragmentare, necroză

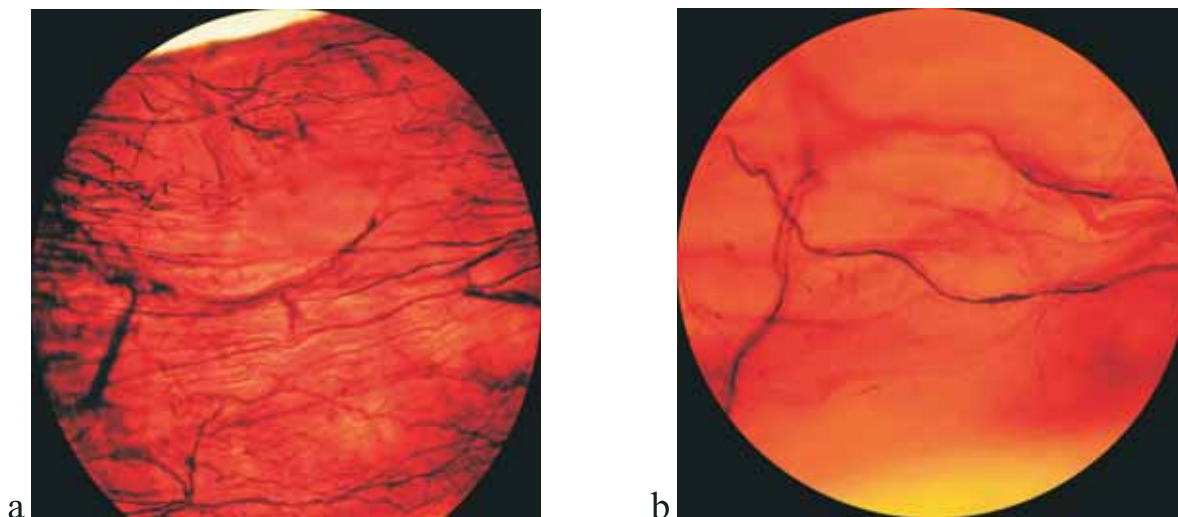


Fig. 2. Hiperimpregnarea (a) și vacuolizarea (b) fibrelor nervoase în plexul coroid.
Microfotogramă. Impregnare argentică după E. I. Rasskazova, x200.

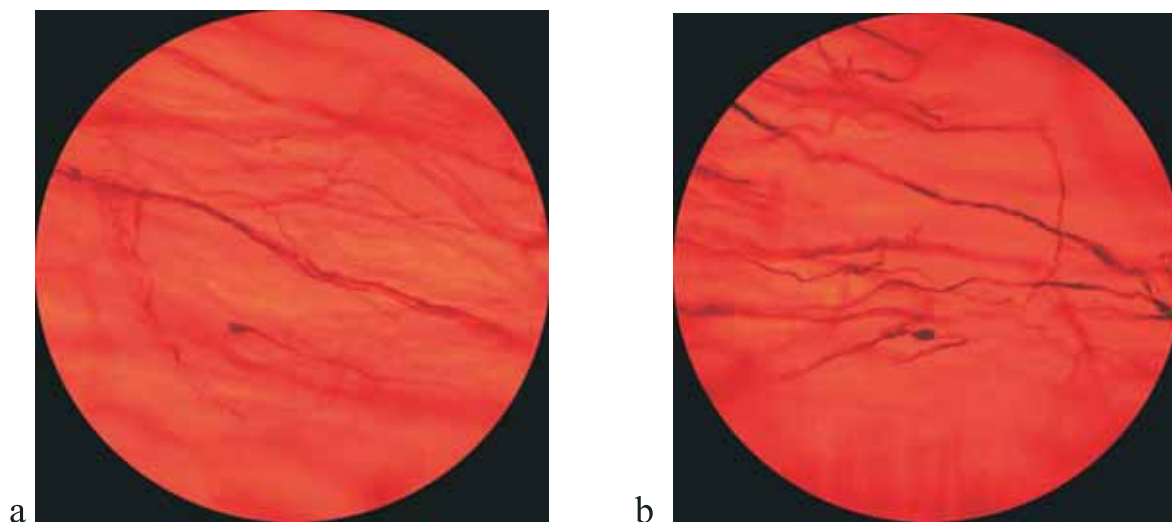


Fig. 3. Caracterul vag al conturilor (a) și tumefierea elementelor nervoase (b) în plexul coroid
al ventriculelor cerebrale în ateroscleroză. Microfotogramă. Impregnare argentică după E. I. Rasskazova, x200.

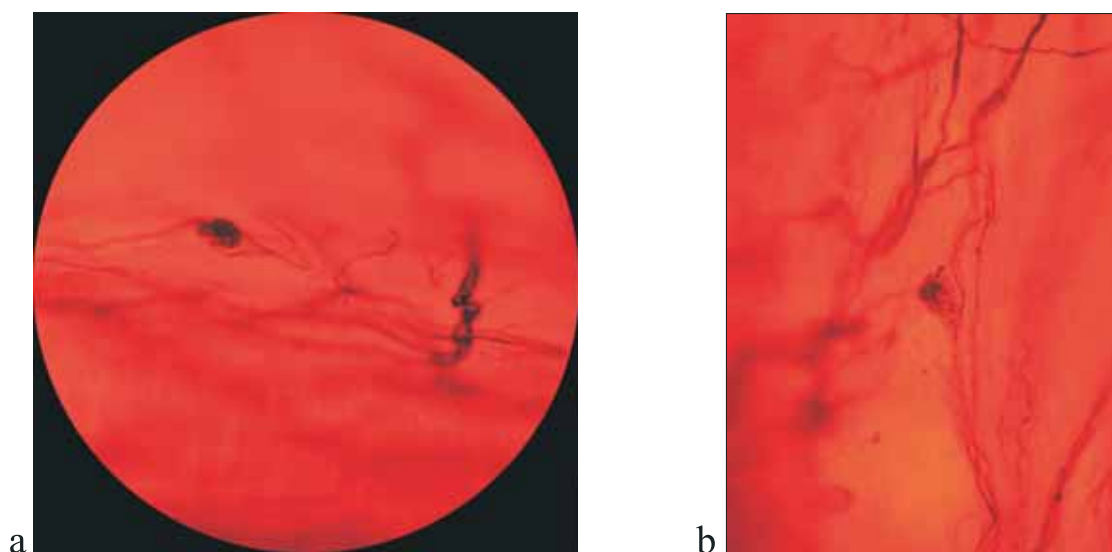


Fig. 4. Hiperimpregnare (a) și pierderea integrității aparatului receptor (b) în boala hipertonică. Microfotogramă.
Impregnare argentică după E. I. Rasskazova, x200.

granulară) din partea fibrelor nervoase aferente. Modificările reversibile (îngroșarea și hiperimpregnarea porțiunilor preterminale și ale structurilor terminale) se remarcă întotodată și din partea aparatului receptor și în zonele reflexogene ale vaselor.

Caracterul modificărilor stabilite este similar în ambele patologii și apar în urma dereglărilor metabolice pronunțate și a sporirii semnificative a acidozei tisulare.

Componenta eferentă a aparatului nervos al sistemului vascular din plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale la om în ateroscleroză este mai puțin implicată în procesul deja menționat, pe când în boala hipertonică se remarcă proliferarea mai frecventă a fibrelor nervoase amielinice subțiri, iar numărul dilatărilor varicoase pe traiectul lor sporește.

Bibliografie

1. Anestiadi V., Zota Ie., Groppa S., Melnic E., Foca E., Zota E. *Unele aspecte în patogenia aterosclerozei*. Buletinul AȘ a Moldovei. Științe medicale, 2 (2): 2005, p. 37-43.
2. Toda H. *Nitroxidergic nerves and hypertension*. (Review) 68 refs. Hypertension Research, 1995 Mar; 18(1): 19-26.
3. Zota Ie., Melnic E. *Inflamația imună în instalarea aterosclerozei vaselor bazilare ale encefalului*. USMF "Nicolae Testemițanu". Anale științifice, V.1, Chișinău 2001.

4. Бабик Т. М. *Изменения тучных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга при атеросклерозе прецеребральных артерий*. Бюл. экспер. биол. и мед. 2005, т. 140, №.7, с. 584-87.
5. Бабик Т. М. *Ультраструктурные изменения эпителиоцитов ворсин сосудистых сплетений головного мозга человека при атеросклерозе прецеребральных артерий*. Известия Челябинского Научн. центра. Медико-биол. проблемы. Вып. 2: (36): 2007, с.106-109.
6. Бородуля А. В. *Гистопатология нервного аппарата внутренней сонной артерии при нарушении мозгового кровообращения*. Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1966, т. 66, в. 9, 1966, с. 1297-1303., 1966, 58(3): 30-3.
8. Куприянов В. В., Жица В. Т. *Нервный аппарат кровеносных сосудов головного мозга*. Кишинев: Штиинца, 1975, 247 с.
9. Польский В. И., Шарипов Ф. Х. *Морфологические изменения сосудистых сплетений мозга при гипертонической болезни и атеросклерозе*. Здравоохран. Таджикистана, 1975, №.1, с.10-15.
10. Стропус Р. А., Томашаускас К., Данелюк И. И. *Изменение нервных приборов аорты при экспериментальном атеросклерозе*. Сб.: Материалы XV научн. конфер. препод. Каунаск. мед. инст-та, 1965, с. 154-155.

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

Recepționat 8.07.2009

Din istoricul materialelor de suturare

R. Turchin

Catedra Anatomie topografică și Chirurgie operatorie, USMF „Nicolae Testemițanu”

The History of the Suture Biomaterials

This literature review concerns biological resolvable suture materials. A large range of different (various) sorts of raw materials, of both biological and artificial natures were represented for these purposes throughout the long historical period. Despite a considerable quantity of offered kinds of biomaterials for surgical thread manufacturing, the problem remains unresolved until now. A solution is offered by a new biological suture material – arahnopiaphylum – which corresponds to the basic requirements shown to biological resolving materials of suture and ligature in surgery. This material is characterized by a high level of durability, elasticity and by a low level of capillarity and swelling characteristics.

Key words: suture material, catgut.

К истории шовных материалов

В работе представлен обзор литературы, касающейся шовных и лигатурных материалов, применяемых в хирургической практике. На протяжении длительного исторического периода в этих целях использовались самые разнообразные виды сырья биологического и иного происхождения. Однако проблема до настоящего времени остаётся не до конца решённой.

Ключевые слова: шовные нити в хирургии, материалы для их изготовления.

Succesul oricărei intervenții chirurgicale în anumită măsură depinde și de tipul și calitatea materialului de suturare. Cu toate că firele de suturare au o istorie veche, până în prezent lipsește un material de suturare și de ligaturare, care ar corespunde tuturor cerințelor înaintate de practica chirurgicală cotidiană. Materialul de suturare “ideal”,

după cum afirma N. I. Pirogov, trebuie să întrunească următoarele calități:

- să provoace dereglări și inflamație minime în țesuturi;
- să posede o suprafață netedă și glisantă;
- nu trebuie să absoarbă conținutul plăgii, să se dilate, să provoace fermentație, să devină sursă de infecție;

- firul cu o elasticitate și rezistență satisfăcătoare, nu trebuie să fie gros și adeziv la țesuturile înconjurătoare.

La momentul actual, cerințele față de materialul de sutură "ideal" s-au lărgit și, pe lângă cele menționate de către N. I. Pirogov, sunt necesare și următoarele:

- Caracteristici biomecanice optime: durabilitate, elasticitate (capacitatea firului de a se întinde la apariția edemului postoperatoriu în regiunea țesuturilor suturate; în așa mod se previne lezarea de către firele chirurgicale a țesuturilor, iar după reducerea edemului elasticitatea asigură adeziunea eficientă a marginilor plăgii);

- Posibilitatea aplicării firelor în orice tipuri de intervenții chirurgicale.
- Traumatizarea minim posibilă a țesuturilor înconjurătoare; lipsa efectului "de fereștrău" sau de rupere la trecerea firului de suturare prin țesuturi.
- Lipsa acțiunii toxice, alergizante, teratogene a materialului de suturare asupra organismului.
- Lipsa capilarității și a efectului de fitil.
- Materialul de sutură resorbabil, după realizarea funcției sale, trebuie să fie supus resorbției complete, neprovocând modificări esențiale din partea țesuturilor adiacente; termenul de resorbție să fie echivalent cu cel de regenerare a plăgii, produsele de degradare a materialului chirurgical e necesar să se includă în procesele metabolice din organism, fără a genera efecte negative asupra acestora sau să nu depășească normele fiziologice permise.
- Sterilitatea.

Toate materialele de suturare în chirurgie se pot clasifica după următoarele caracteristici [16]:

- În funcție de structura firului:
 - Monofilament: polidixamon, polimetilen carbonat, monocryl, coralen ș.a.
 - Polifilament: fire policapromid, de mătase, din in, lavsan, nurolon, ftorlin, supramid, etibond ș. a.
- După capacitatea de resorbție:
 - Resorbabile: catgut, collagen, daxon, vicril.
 - Condiționat resorbabile: mătasea, fire policapromid, materiale pe bază de poliamide, materiale pe bază de celuloză.
 - Neresorbabile: lavsan, prolen, polipropilen ș. a.
- Conform surselor primare de confecționare a firelor:
 - Proveniență animală: catgut, mătasea, păr de cal, fire din fascii, *dura mater*, cordonul ombilical.
 - Proveniență vegetală: fire de in.
 - Proveniență artificială, inclusiv din metale: nurolon, ftorlin, supramid, fire din metal ș.a.
- După structura chimică:
 - Neorganice.
 - Pe bază de celuloză.
 - Pe bază de proteină animală.
 - Fire chimice.

Istoricul descoperii firelor chirurgicale este destul de vechi. Primele relatări le găsim încă cu 2000 de ani î. Hr. în tratatele chineze de medicină, în care se menționează aplicarea „firelor de natură biologică” pe intestin și piele. La fel, întâl-

nim descrieri ale materialelor de suturare și în papirusurile egiptene, care se datează cu 4000 de ani în urmă.

Caraka Samhita, cu 1000 de ani î. Hr. a descris utilizarea, în scop de suturare, a furnicilor cu mandibule late, deschiderea cărora ajunge până la 7 mm. Cu mandibulele acestor furnici se fixau marginile răni, și, în așa mod, erau unite marginile plăgii, urma decapitarea furnicilor, capul și mandibulele lor rămânând în plagă.

Chirurgul indian Susruta, cu 600 de ani î. Hr. a descris diferite materiale pentru sutură – păr de cal, bumbac, lambouri de piele, fibre de copac și ligamente de animale.

În anul 175, Galen a descris pentru prima dată catgutul (engl. - "intestin de pisică"). În Roma antică noțiunea de „catgut” a venit de la *kitgut* sau *kitstring* – șiret sau fir pentru rucsac (*kit*) a legionerilor romani. În Europa cuvântul „kit” l-au redenumit în *kät*, considerându-l în continuare „intestin de pisică”. Inițial firele se preparau din tunica submucoasă a intestinelor ovine, apoi metodele au fost modificate, catgutul preparându-se din tunica seroasă peritoneală a bovinelor.

Hieronimus Ab Aquapendente din Padua (1537-1619) a introdus în practica chirurgicală firele din aur, explicând prin faptul că acest material este inert. În 1857, J. M. Sims a descris folosirea firelor din argint în suturarea fistulelor rectovaginale.

Majoritatea materialelor de suturare menționate, cu excepția catgutului, nu au rezistat timpului. Ultimul, până la mijlocul secolului XIX, se folosea limitat și doar după ce J. Lister a descris metodele de sterilizare a firelor din catgut, acesta a început să fie folosit pe larg în practica chirurgicală ca material resorbabil principal.

Trebuie de atenționat că catgutul cromat, la fel, a fost propus de Lister, în 1908. Acesta a fost primul material de suturare biologic, resorbabil care se folosește și în zilele noastre.

Alt material care, la fel, se folosește și în prezent, este mătasea. Pentru prima dată folosirea acesteia în chirurgie a fost descrisă în anul 1050. Posibil în China mătasea se folosea cu mult înainte, însă în practică ea a fost implementată de către E. Th. Kocher, în 1887 și preluată în scurt timp de mulți chirurghi europeni. Mătasea, după calitățile sale biomecanice, se consideră „standardul de aur” în chirurgie. Este moale, elastică, durabilă și permite a aplica câte două noduri. Reacția inflamatorie la mătase este doar cu puțin mai mică decât la catgut. Posedă o capilaritate sporită și poate servi ca rezervor și cale de transmitere a microbilor.

În secolul XX a început studierea mai minuțioasă a materialelor de suturare cunoscute la acel moment, depistându-se un șir de neajunsuri ale acestora: reactivitatea înaltă, acțiune alergizantă, resorbabilitate neadecvată ș.a. Din aceste considerente, cercetarea și implementarea altor materiale de suturare și ligaturare, superioare din toate punctele de vedere și care corespund cerințelor chirurgiei moderne, a devenit o necesitate stringentă. Paralel cu folosirea firelor chirurgicale cunoscute, continuau cercetările materialelor noi pentru producerea firilor de suturare.

În prezent, în practica chirurgicală, pentru unirea marginilor plăgii, pe larg se folosesc firele sintetice și biologice, atât neresorbabile, cât și resorbabile. În pofida faptului că mai

mult de 500 de tipuri de fire sintetice și biologice au trecut aprobarea experimentală și clinică, nici unul dintre ele nu este capabil să marginalizeze din practică catgutul pe parcursul a mai mult de 100 de ani. Mai târziu, Beclard, în 1916, a folosit, pentru prepararea catgutului, în calitate de materie primă, intestinul pisicilor, care a avut succes în clinică.

Catgutul, datorită rezistenței și elasticității sale destul de avansate, s-a bucurat de o atenție deosebită din partea chirurgilor [1]. Datorită acestor calități, în Rusia, Ф. И. Коротнев, în 1919, a început producerea catgutului la nivel industrial.

Însă, după o perioadă de timp, s-a stabilit că catgutul, la fel, ca și reprezentanții altor categorii de materiale de suturare, posedă atât calități pozitive, cât și un șir de calități negative, care influențează negativ evoluția procesului regenerativ în plaga postoperatorie. În primul rând, este vorba despre resorbția înaltă a catgutului, care este dependentă, în opinia mai multor chirurgi, de un șir de factori. Resorbția se programează anevois. În medie firul din catgut se resoarbe în decurs de 3 săptămâni, însă acest termen atinge și șase luni. În același timp, în primele 5 zile catgutul pierde aproximativ 90% din rezistența sa [16].

Calitățile negative ale catgutului, nominalizate mai sus, impun limitarea folosirii lui în calitate de material de suturare. Totodată, din cauza lipsei unui substituent optim al catgutului, a fost necesar de cercetat și elaborat materiale de suturare biologice noi, resorbabile. Unul din acestea a fost neocatgutul, propus de H. H. Кузнецов, în 1935, care a folosit ca materie primă peritoneul visceral din regiunea cecului prelevate de la cornutele mari. Conform cercetătorului, acest material biologic de suturare, resorbabil, va fi unul de perspectivă.

Metoda de preparare a neocatgutului a fost perfecționată de către A. П. Евстропов (1938) care a cercetat minuțios calitățile lui fizico-chimice, concluzionând, că resorbția neocatgutului este de 2 ori mai mică decât a catgutului standard. Firele din neocatgut au o suprafață mai netedă, sunt mai elastice, mai rezistente, iar capilaritatea acestuia este mai mică decât a catgutului.

Acest material cu succes a fost folosit și de către unii cercetători din republica noastră. În 1963, A. E. Гуцан a aplicat fire de neocatgut groase pentru fixarea fragmentelor în fracturile mandibulei. Autorul, de rând cu alții, au ajuns la concluzia că acest material de suturare este destul de rezistent, el nu cedează catgutului standard, care se folosește pentru osteosinteză. Neocatgutul s-a folosit cu succes și în practica obstetrico-ginecologică de către E. V. Gladun (1970) pentru restabilirea integrității perineului în rupturi. C. A. Țibîrnă (1964) a folosit neocatgutul cu succes în intervențiile chirurgicale pe organele cutiei toracice, D. G. Gherman (1964) – în practica neurochirurgicală.

După câțiva ani de la elaborare, însuși autorul materialului de suturare – H. H. Кузнецов (1970), a menționat unele dezavantaje în ceea ce privește „agresivitatea” înaltă a neocatgutului, care ține de particularitățile materiei prime. Autorul recomandă prelevarea tunicii seroase a intestinului, fără a deschide lumenul lui. În 1938, A. П. Евстропов a remarcat dezavantajul acestei tehnologii, menționând că prin așa

metodă de pregătire a materiei prime se încalcă tehnologiile de prelucrare a vitelor tăiate și cel mai important fapt este că, cu toate măsurile de precauție descrise mai sus, nu avem garanție că tunica seroasă nu se va infecta prin imbibitiție.

Astfel, studiind pe parcursul anilor calitățile neocatgutului, au fost catalogate un șir de rezultate negative în urma folosirii lui; toate acestea au determinat necesitatea căutării unei noi materii prime.

În așa mod, H. H. Кузнецов, peste 30 de ani după ce a recomandat specialiștilor respectivi să folosească neocatgutul, a început să studieze experimental un material de suturare nou, pe care l-a numit „serozofil”. Acest material se pregătea din tunica seroasă a intestinului subțire a porcinelor. Noul material de suturare s-a dovedit a fi destul de rezistent, subțire și elastic. Din el se puteau prepara fire de diferită lungime, ceea ce constituie un avantaj în raport cu neocatgutul.

Experiențele cu folosirea „serozofilului” au fost efectuate pe câini, demonstrându-se că acest material biologic de suturare are o resorbție mai îndelungată decât catgutul standard, neocatgutul induce o reacție inflamatorie mai mică în țesuturile înconjurătoare [3, 11]. Acest fapt a permis multor cercetători să implementeze serozofilul în practica clinică – oftalmologică și stomatologică [6, 14]. În acest context, se poate menționa cu certitudine că chirurgii practicieni unanim remarcă calitățile pozitive ale firelor biologice: resorbția lentă și areactivitatea.

În anii 1966 – 1974, T. V. Popovici a cercetat detaliat, clinic și experimental, serozofilul, a elaborat tehnologia de pregătire a acestui material de suturare, a determinat parametrii optimi de sterilizare și păstrare, a studiat proprietățile biomecanice și reacția țesuturilor înconjurătoare la aplicarea materialului în cauză. Dar din cauza procesului anevois de confecționare industrială, serozofilul nu și-a găsit o aplicare practică largă. Folosirea acestui material s-a limitat, în fond, la chirurgia maxilo-facială.

Paralel cu folosirea intestinului animalelor în calitate de materie primă pentru obținerea catgutului, neocatgutului, serozofilului, se prelungeau și cercetările în căutarea surselor noi pentru producerea noilor materiale de suturare.

În afară de aceste materiale de suturare, o aplicare largă și-a găsit țesutul ligamentar. În 1898, A. M. Morgan a propus un material de suturare biologic confecționat din ligamentele cozilor de cangur, iar în 1900, James a folosit fire preparate din ligamentele cozilor șobolanilor albi. Ulterior, au urmat propuneri de a folosi în calitate de materie primă și ligamente din cozile altor animale: pisici, nutrii și ondatre. Însă cel mai optim material de suturare, obținut din ligamentele cozilor acestor animale, a fost recunoscut și elaborat mai târziu – firele din cozile șobolanilor [16]. Firele, pregătite din ligamentele cozilor de șobolani, conform autorilor, se caracterizează printr-un șir de calități pozitive: durabilitate și elasticitate înaltă, suprafață netedă etc. Firele subțiri din cozile șobolanilor s-au folosit pe larg în multe clinici oftalmologice, în timpul operațiilor microchirurgicale pe corneea și pe alte țesuturi ale globului ocular.

În calitate de materie primă pentru prepararea firelor chirurgicale au fost propuse ligamentele cerbilor de nord. Acest material de suturare a fost aprobat și recomandat pen-

tru a fi folosit în clinică [16]. Însă perioada postoperatorie deseori evoluează cu complicații, plaga, de regulă, se supura iar suturile se desfăceau. Cercetările morfologice ulterioare au demonstrat reacții inflamatorii pronunțate în jurul materialului de suturare în cauză.

Nu și-au găsit o aplicare largă nici firele obținute din ligamentele cornutelor mari și mici.

E. П. Двигунинов (1944) a cercetat fire preparate din ligamentele balenei, care se deosebeau printr-o rezistență înaltă; autorul nu a observat complicații, folosindu-le în experiențe pe animale de laborator în intervenții chirurgicale pe organele cavităților toracică și abdominală.

Formațiuni nervoase au fost recomandate în calitate de material de suturare de către S. B. Payne, care a folosit, experimental, trunchiuri nervoase mari, prelevate de la câini și viței [16]. În 1933, П. М. Преображенский, Л. Г. Школьников au folosit pentru suturarea țesuturilor moi fibre din nervii vagi, sciatici ș.a., prelevate de la cadavre canine proaspete. Ulterior, a fost recomandat un material de suturare similar, colectat de la cadavre de viței.

Cordonul ombilical uman și al cornutelor mari a fost propus în calitate de materie primă pentru confecționarea materialului de suturare. Însă cordonul ombilical, la fel ca și fibrele din trunchiurilor nervoase, nu și-a găsit aplicare largă în practica medicală din cauza rezistenței mici și a procesului complicat de confecționare și de păstrare a materialelor de suturare [16].

Au fost comunicate rezultate pozitive obținute prin aplicarea unui material de suturare preparat din fibrina sangvină umană. Mai târziu, aceste fire de suturare au fost folosite în clinică și de către alți savanți [16].

Pe lângă cele menționate, Н. Н. Кузнецов a mai propus și un alt material de suturare – fire din tunicile amniotice ale bovinelor, pe care le-a numit „catgut amniotic” [11]. Fire similare, dar obținute din tunicile amniotice ale parturientelor, au fost preparate și denumite de autori „catgut omogen” [17]. Însă, în urma observațiilor ulterioare, nici firele din fibrină, nici catgutul „amniotic” sau „omogen” nu și-au găsit aplicare largă în clinică. Cauza fiind rezistența scăzută, resorbția rapidă, inducerea reacțiilor alergice la recipient și apariția proceselor inflamatorii manifeste în țesuturile adiacente.

În căutarea unor noi materii prime pentru confecționarea firelor și ligaturilor chirurgicale, savanții și-au orientat cercetările spre alte formațiuni conjunctive, de exemplu, fasciile [2].

A. П. Евстранов (1939) a folosit, în scop de majorare a rezistenței firelor de suturare, fâșii ale fasciei transversale abdominale împreună cu foița parietală a peritoneului, prelevate de la cornutele mari. Însă uzul lor deseori ducea la complicații postoperatorii. Cauza complicațiilor a fost explicată de însuși autor: după cercetarea morfologică a țesuturilor din zona adiacentă materialului de suturare, s-a dovedit că eșecul era cauzat de reacții limfocitare exagerate. Sunt menționate și alte dezavantaje ale acestora: rezistență joasă, diametrul neuniform al firelor, lungimea limitată, ceea ce permite folosirea lor numai în calitate de material de ligaturare [2].

O perioadă considerabilă de timp în atenția cercetătorilor

a fost pusă o altă formațiune conjunctivă – *dura mater* medulară, prelevată de la cornutele mari. În legătură cu aceasta, a fost elaborată o tehnologie originală de confecționare a firelor cu ajutorul microtomului de congelare, propunându-se și o metodă de sterilizare a materialului obținut [10]. La fel, a fost studiată structura morfologică a pahimeningelui medular al cornutelor mari și activitatea antigenică a substratului [8, 12]. Pe baza datelor experimentale, a fost demonstrat că *dura mater* posedă activitate antigenică joasă. Proprietățile biomecanice ale pahimeningelui medular, prelevat de la diferite niveluri, ale măduvei spinale, au fost studiate minuțios de către W. Haupt, E. Stoff, care au demonstrat durabilitatea înaltă a acestuia [1]. Proprietățile pozitive ale acestui material au permis folosirea lui cu succes nu numai în experiență dar și în clinică, în deosebi, în practica obstetrico-ginecologică [16].

B. Л. Мельник (2000) a folosit firele obținute din *dura mater* (pe care le-a numit „biofil”) în suturarea țesuturilor moi ale cavității bucale [13]. În acest context, s-a stabilit că materialul vizat induce reacție celulară minimă; el stimulează, într-o măsură oarecare, activitatea fibroblastică și fibriloneogeneza, accelerând, mai mult sau mai puțin, procesele reparative cu formarea unei cicatrice subțiri și restabilirea maximă a țesuturilor lezate [15, 16].

În ultimul deceniu al secolului trecut, o largă răspândire în procesul de confecționare a diferitelor materiale plastice cu destinație medicală a căpătat biopolimerul din collagen. Acest material este unul resorbabil, se folosește la etapele primare ca carcasă pentru regenerare și în final se substituie cu țesuturile proprii ale recipientului [17]. Metodele de confecționare a firelor de suturare din collagen au fost cercetate în repetate rânduri [16].

Analiza surselor bibliografice la care am avut acces ne permite să concluzionăm, că chirurgii în căutarea materialelor de suturare mai accesibile și mai calitative, au cercetat diferite surse de materie primă biologică [12]. Dar cel mai frecvent materia primă, din unele sau altele motive, nu satisface pe deplin cerințele înaintate de chirurgia modernă. Acest fapt a impus crearea unor noi direcții și căutarea metodelor cu perspectivă în rezolvarea problemei în cauză [15, 19].

În acest context, putem menționa câteva direcții principale de cercetare și de elaborare a materialelor chirurgicale biologice, resorbabile:

Elaborarea materialelor areactogene, resorbabile, cu termene de decompoziție bine cunoscute.

Elaborarea materialului de sutură cu calități de manipulare bune și acțiune minim traumatizantă asupra țesuturilor adiacente.

Elaborarea materialului de sutură cu proprietăți antibacteriene.

Elaborarea materialului de sutură cu calități de stimulare a proceselor de regenerare a țesuturilor pacientului.

Elaborarea materialului de sutură convenabil din punct de vedere economic.

Din aceste considerente a apărut necesitatea studierii calităților unui material nou propus de noi, *arahnopiafilum*, care, în mare măsură, corespunde acestor exigențe și poate fi de perspectivă.

Bibliografie

1. Goldenberg I. S. Catgut, silk, and silver the story of surgical sutures. *Surgery*, 1959; 46: 908-912.
2. Бизикуина В. Г. Широкая фасция бедра человека как шовный материал в офтальмологии. Дис. к. м. н. Харьков, 1970, 236 с.
3. Гапанович И. Я. Сравнительная оценка некоторых свойств шовных биологических материалов «серозофил» и стандартного кетгута. Материалы XIX Всесоюзный съезда хирургов. Киев, 1974, с. 93-94.
4. Герман Д. Г. Лечение некоторых заболеваний периферической нервной системы подсадкой перитонеальных пластин. Опыт применения препаратов из гетерогенной брюшины в медицине. Кишинёв, 1964, с. 148-151.
5. Гладун Е. В. Применение гетероперитонеального шовного материала в акушерско-гинекологической практике (Эксп.-клин. исследование). Дис. к. м. н. Кишинёв, 1970, 228 с.
6. Гончар П. Ф. Применение микробиошовного материала «серозофил» в офтальмохирургии. *Здравоохранение. Кишинёв*, 1973, №. 1, с. 51-52.
7. Гуцан А. Э. Остеосинтез нижней челюсти рогом мелкого рогатого скота и гетероперитонеальным кетгутом в эксперименте и клинике. (эксп.-клин. исследование). Дис. к. м. н. Кишинёв, 1964, 228 с.
8. Доброхотова И. В. К вопросу об архитектонике твёрдой мозговой оболочки головного мозга человека. В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины. Горький, 1971, с. 30-32.
9. Евстропов А. П. Физические свойства нового шовного материала «неокетгут». *Тр. Куйбышевск. мед. ин-та*, 1938, №. 8, с. 108-117.
10. Иванов А. Г. Нити из твёрдой мозговой оболочки спинного мозга как новый шовный и лигатурный материал в хирургии. Автореф. дис. к. м. н. Симферополь, 1982, 21 с.
11. Кузнецов Н. Н. О способе изготовления и стерилизации нового микробиошовного материала «серозофил». Материалы докл. I научн. конф. сотрудников стоматологического факультета КГМИ. Кишинёв, 1970, с. 21-23.
12. Майбородин И. В. и соавт. Абсорбируемый шовный материал в организме. *Архив патологии*, 2008, №. 2, с. 51-53.
13. Мельник В. Л. Обоснование применения нити биофил для ушивания ран мягких тканей полости рта (эксп-клин. исследование). Полтава. Автореф. дис. к. м. н. 2000, 19 с.
14. Попович Т. В., Гуцан А. Э. Сравнительная характеристика хирургического биошовного материала «серозофил» (эксп.-клин. исследование). В сб.: Регуляция воспаления в хирургии. Всесоюзный симпозиум. Ростов-на-Дону, 1976, с. 295-297.
15. Семенов Г., Ковышова М., Петришин В. *Хирургический шов. Питер*, 2008, 215 с.
16. Слепцов И. В., Черников Р. А. Узлы в хирургии. Салит-Медкнига. С.-Петербург, 2004, 112 с.
17. Хилькин А. М. и др. Коллаген и его применение в медицине. – М., «Медицина», 1976, с. 61-62.
18. Цыбырнэ К. А. Пластика гетероперитонеальными пластинами при резекции легких и удалении эхинококка. *Тр. КГМИ. Кишинёв*, 1964, т. 20, с. 124-127.
19. Шаталов А. Д. Нерассасывающийся шовный материал как источник образования желчных камней. *Клин. хир.*, 1998, №. 3, с. 16-17.

Radu Turchin, asistent universitar
Catedra Anatomie topografică și Chirurgie operatorie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, MD-2004, Bd Ștefan cel Mare, 192
Tel.: 205242

Recepționat 16.11.2009

Protocoloalele clinice și calitatea serviciilor medicale primare

¹A. Nemerenco, ²M. Rotaru, ³I. Pasecinic

¹Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”

²Ministerul Sănătății, direcția managementul calității și standarde de tratament

³Proiectul Uniunii Europene „Fortificarea Asistenței Medicale Primare în Republica Moldova”

Clinical Protocols and the Quality of Primary Health Care Services

This article presents the methods of implementing clinical protocols in primary health care in the Republic of Moldova and the subsequent benefits that will be gained by family physicians and the overall health care system. It also explains why increasing the use of practice protocols will improve patient care and health outcomes. Protocols help practitioners offer the best possible care for their patients by providing recommendations based on scientific evidence and expert clinical opinion.

Key words: primary health care, family physician, clinical protocols.

Клинические протоколы и качество первичных медицинских услуг

В статье представлены методы и условия внедрения *клинических протоколов* в практике семейных врачей и их преимущества для системы здравоохранения. Это не только возможность быстро выбрать верную и эффективную тактику ведения каждого пациента, облегчив принятие решений в различных клинических случаях, но и улучшение доступа пациентов к квалифицированной медицинской помощи и эффективным лекарственным препаратам. Внедрение клинических протоколов это одна из возможностей определить большие ожидания в плане усовершенствования качества медицинских услуг.

Ключевые слова: первичная медицинская помощь, семейный врач, клинические протоколы.

Introducere

Furnizorii de îngrijiri de sănătate pot spori calitatea prin perfecționarea sistemelor care determină calitatea serviciilor,

totodată, eliminând repetarea și refacerea unor activități și reducând costurile serviciilor. Anume la acesta servește standardizarea proceselor de acordare a serviciilor medicale. La

nivel internațional standardele sunt elaborate astfel, încât să fie vizibilă capacitatea instituției medicale de a spori calitatea asistenței medicale prin creșterea eficacității tratamentului. Aceste standarde trebuie să devină o parte componentă a evaluării calității activității fiecărei subdiviziuni a instituției medicale – de la prima adresare a pacientului până la însănătoșirea lui. Acest proces include, pe de o parte, investigarea și tratamentul pacientului cu respectarea drepturilor lui, pe de alta – organizarea și dirijarea activității instituției.

Multe dintre metodele utilizate în sporirea calității serviciilor oferite au ca scop influențarea medicilor și adoptarea de către ei a unei anumite conduite (comportament); cele mai importante în acest aspect sunt ghidurile de diagnosticare și de tratament și protocoalele clinice.

Astfel, în scopul ameliorării continue a calității în asistența medicală acordată populației, necesitate stipulată și în *Politica Națională de Sănătate și în Strategia de Dezvoltare a Sistemului de Sănătate* în perioada aa. 2008-2017; al asigurării respectării cerințelor din *Protocoalelor clinice naționale* de către lucrătorii medicali la toate nivelurile de prestare a asistenței medicale și al implementării tehnologiilor de profilaxie, diagnosticare, tratament și de reabilitare, axate pe datele medicinei bazate pe dovezi, al standardizării serviciilor medicale prestate; al alegerii la maxim corect și eficient a tacticii de diagnosticare și de tratament a pacienților și întru protecția drepturilor pacientului, s-a unificat, s-a coordonat și s-a centralizat procesul de elaborare și de aprobare a *Protocoalelor clinice instituționale și a Protocoalelor clinice a locului de lucru* (Ordinul Ministerului Sănătății Republicii Moldova nr. 429 din 21 noiembrie 2008 *Cu privire la metodologia elaborării, aprobării și implementării Protocoalelor clinice instituționale și Protocoalelor clinice a locului de lucru*). În asistența medicală primară acestea sunt *Protocoalele clinice ale medicului de familie* care, la momentul actual, sunt elaborate cu suportul Proiectului Comisiei Europene *Fortificarea Asistenței Medicale Primare* și al *Planului Preliminar de Țară Provocărilor Mileniului* [5, 6, 9].

Metode

Materialele ce se referă la utilizarea protocoalelor clinice în practica medicului de familie au fost colectate din literatura universală și din ordinele, regulamentele Ministerului Sănătății al Republicii Moldova. Au fost utilizate metode de transfer de informații, analiza narativă a unor surse științifice publicate în literatura universală care vizează tema dată, utilizându-se abonamentele personale ale autorilor la diferite biblioteci internaționale așa ca *BioMedCentral Family Practice*, *BioMedJournal*, *The New England Journal of medicine* etc.

Rezultate

Ghidurile de diagnosticare și de tratament au drept obiectiv obținerea celei mai reușite practici bazate pe dovezi și implicarea unei analize regulate a literaturii științifice pentru determinarea celei mai eficiente practici, acceptabile pe plan local și din punct de vedere financiar. Ele sunt niște instrumente științific cert formulate, care au ca scop de a

standardiza actul medical, pentru a ajuta practicienii în luarea deciziilor optime privind îngrijirile medicale în situații clinice specifice. În acest fel, se micșorează riscurile și crește valoarea economică a actului medical. Ghidurile au o valoare orientativă și pot atenționa prestatorii de asistență medicală despre practicile medicale care nu sunt susținute de dovezi și sunt inutile sau pot avea un impact negativ asupra rezultatelor medicale. Totodată, prin aceasta ele reduc variabilitatea în calitatea actului medical și nu, în ultimul rând, pot informa alte organizații implicate în domeniul sanitar (administrativ-financiare, de jurisdicție, reprezentanți ai pacienților etc.) asupra standardelor profesionale [4].

Protocoalele clinice au puțin un alt obiectiv, dar care oricum are tangență cu cel al ghidurilor. Ele asigură faptul că procesul de diagnosticare și de tratament se va aplica în aceeași manieră, adică sunt un model deja prestabilit în diferite instituții și medii. Astfel, variațiile inutile în conduita pacienților vor fi reduse la maxim. Totodată, acestea asigură identificarea și aprobarea activităților curente de asistență medicală clinică și succesiune a acțiunilor necesare în maladia respectivă. Dat fiind creșterea costurilor și necesitatea de reducere a cheltuielilor, *Protocoalele clinice* au devenit un instrument pe larg utilizat în întreaga lume.

Scopul *Protocolului clinic* (PC) este de a standardiza procedeele actului medical, pentru a ajuta medicul de familie în luarea unor decizii optime privind asistența medicală în situații clinice specifice. Astfel, se pot obține cele mai bune practici bazate pe dovezi și pe datele literaturii științifice, practici acceptabile local, dar și eficiente din punct de vedere economic. *Protocolul clinic* oferă asigurări ca procesul de diagnosticare sau de tratament, sau de reabilitare etc. se va aplica în aceeași manieră, după un model deja prestabilit în diferite instituții și medii, pe întreg teritoriul republicii, adică indiferent este acesta un Centru al Medicilor de Familie urban sau un Centru de Sănătate rural.

Totodată, un *Protocol clinic* asigură identificarea și aprobarea activității curente și succesiune a acțiunilor și a procedurilor în maladia respectivă și identifică situațiile în care asistența medicală deviază – ocazional sau intenționat – de la modul prestabilit.

Un *Protocol clinic al medicului de familie* conține următoarele:

- procedeele de diagnosticare, profilactice (*screening*) și clinice;
- procedeele de tratament;
- evidența și monitorizarea stării pacientului;
- nota informativă care se va elibera pacientului;
- informații despre colaborările din sistem (instituții de diagnosticare, tratament, reabilitare sau specialiști) și procedurile de referire aprobate la nivel de sistem.

O componentă foarte importantă a protocoalelor este prevenirea maladiilor, element la care medicul de familie trebuie să atragă o atenție deosebită [2].

Ce oferă un *protocol clinic* medicului de familie?

1. Reduce variațiile inutile în diagnosticare și în tratament în cadrul unei instituții medicale sau a unui grup de

- instituții, în care această variație nu este susținută de dovezi sau de cele mai bune practici.
2. Acordă fiecărui membru al personalului implicat în îngrijirea unui pacient un plan aprobat de acțiuni, în care rolul fiecăruia este cert stabilit.
 3. Definește un standard pentru o condiție dată de sănătate în sensul alocării resurselor și al duratei de tratament.
 4. Limitează pașii inutili în cadrul procesului de asistență medicală, pentru a putea introduce schimbări în practicile de lucru, acolo unde este relevant.
 5. Identifică precoce variațiile în tratament, pentru a putea întreprinde acțiuni de soluționare a problemelor.
 6. Avertizează despre pericolele, complicațiile care pot fi evitate.
 7. Reduce dublarea documentelor.
 8. Sporește conlucrarea cu specialiștii, oferind idei relevante despre atribuțiile medicului de familie și cele ale specialistului.
 9. Simplifică circulația pacientului în sistem, oferind cele mai accesibile și mai corecte căi de referire și de soluționare a problemelor lui, prin aceasta sporirea accesibilitatea geografică și financiară la serviciile medicale [1].
 10. Asigură performanțe.
 11. Asigură înțelegerea de către pacient și a familiei sale a procesului de acordare a asistenței medicale.
 12. Minimalizează reclamațiile neîntemeiate.

Protocoalele clinice ale medicului de familie au menirea de a crea o viziune certă a medicului de familie asupra problemei clinice și de a evidenția una sau mai multe abordări pentru investigarea și pentru soluționarea problemei; și nici într-un caz nu sunt destinate pentru a substitui consultanța sau raționamentul profesional al lucrătorului medical și nici nu reprezintă unica abordare pentru soluționarea problemei clinice.

În egală măsură *Protocoalele clinice* sunt un suport în faptul ca medicul de familie să procedeze corect și, în același timp, îl protejează în eventualitatea în care poate face greșeli. La noi în țară nu este încă dezvoltată industria acestor responsabilități, pe când în multe țări din punct de vedere economic dezvoltate există o adevărată industrie în acest domeniu – o mulțime de avocați specializați „vânează” orice greșeală și orice mică abatere de la reguli și o exploatează celui care o reclamă.

Totodată, *Protocoalele clinice* servesc drept ghiduri pentru procurarea medicamentelor, în special a celor de bază, a echipamentului și a consumabilelor medicale, eficientizând cheltuielile instituției.

Implementarea *Protocolului clinic al medicului de familie* în activitatea medicilor este o procedură care se poate realiza doar în baza unui plan, care constă în determinarea unei liste de măsuri necesare pentru asigurarea respectării cerințelor lui, a persoanele care vor fi responsabile de fiecare măsură, de termenele și de criteriile de apreciere a atingerii rezultatelor. Aceste activități sunt de fapt responsabilitatea administrației și *Consiliului de Calitate* din instituțiile de asistență medicală primară.

Un element absolut necesar și obligatoriu al procesului de implementare a protocoalelor este instruirea personalului

medical care se organizează de către instituția medicală în baza unui program concret de instruire. În acest caz accentul este pus pe compartimentele de lucru ale protocolului, care se deosebesc de practica acceptată anterior și deja este formată în instituție. Este recomandat ca, în procesul instruirii să se utilizeze formele active de instruire, precum și evaluarea cunoștințelor în finalul programului. În caz de necesitate, unii lucrători medicali vor fi trimiși pentru perfecționare în instituțiile postuniversitare, pentru a obține cunoștințele și deprinderile necesare pentru activitatea în corespundere cu *Protocolul clinic*. Totodată, extrem de important rămâne pentru acest segment unificarea procesului de instruire la toate nivelurile – componentă ce ține de utilizarea clasificărilor patologiilor, a investigațiilor clinice, paraclinice, a măsurilor de tratament și de profilaxie. În același timp, pentru asigurarea actualității procesului de instruire, este indicată organizarea conferințelor științifico-practice, a vizitelor mutuale, a instruirilor la locul de muncă etc.

Fiecare medic de familie trebuie să fie asigurat cu un exemplar al *Protocolului clinic al medicului de familie*. Totodată, nu trebuie să uităm că aceste protocoale sunt deja plasate pe pagina WEB a Ministerului Sănătății începând cu faza de proiect, când fiecare își poate expune și părerea propriei elaborării lor. Fiecare instituție, de asemenea, are dreptul să multiplice numărul necesar de copii pentru asigurarea fiecărui loc de munca, inclusiv al asistentelor medicale cu câte un exemplar de protocol, de asemenea, biblioteca, școlile pacienților. În faza de implementare a protocoalelor este importantă nu doar asigurarea medicului de familie cu protocoale clinice, ci și cu toate cele necesare indicate în protocoale ca fiind obligatorii pentru nivelul de asistență medicală primară (medicamente, consumabile, echipament etc.) [3, 7].

Deoarece în multe instituții medicale de asistență medicală primară (CMF, CS) există deja sau sunt în proces de organizare școli ale pacienților, un element important este utilizarea din *Protocoalele clinice naționale* a compartimentului ce ține de educarea pacientului. Aceasta va ajuta și mai mult la diseminarea cunoștințelor printre pacienți, la formarea deprinderilor și abilităților de conduită corectă, și, în final, la evitarea complicațiilor maladiei. *Școlile pacienților* au o importanță deosebită în lucrul cu pacienții, a căror stare poate fi, în mare măsură, controlată, corectată și dirijată prin comportamentul acestora. Astfel, la momentul actual, în Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”, dar și în alte instituții, există deja experiența practică de activitate a *Școlilor pacienților cu hipertensiune arterială, diabet zaharat, astm bronșic, Școala gravidelor, Școala tinerelor mame, Școala tinerilor căsătoriți* etc. [8] Peste hotare (Olanda, SUA) aceasta este responsabilitatea unui asistent medical, special instruit în acest scop. Experiența acestor școli reprezintă sursa recomandărilor suplimentare pentru pacienți, ceea ce facilitează asimilarea cunoștințelor și a deprinderilor ce țin de modul lor de viață și de dirijarea maladiilor lor.

Un alt compartiment al implementării este procesul de monitorizare a utilizării *Protocoalelor*, care constă în evaluarea sistematică a gradului de respectare a cerințelor PC, documentarea abaterilor de la rigorile lui, cu identificarea motivelor

care au provocat abaterile, precizarea opiniilor personalului medical referitoare la conținutul și la practicitatea PC, dar și colectarea propunerilor pentru modificări, evaluarea eficienței și a consecințelor implementării protocolului. Monitorizarea include două etape: una, pentru elaborarea și realizarea planului de activități pentru asigurarea respectării cerințelor PC, inclusiv opinia pacienților; și a doua, curentă, care include monitorizarea calității prestării asistenței medicale prin utilizarea indicatorilor relevanți, indicați în *Protocoalele clinice naționale*.

Este evident că monitorizarea nivelului respectării cerințelor protocolului se poate realiza cel mai reușit în instituțiile care dețin sisteme informaționale automatizate, în care a fost suficientă automatizarea funcției de determinare a corespunderii lor cu cerințele protocolului și cu aprecierea calității asistenței medicale conform indicatorilor prevăzuți în protocol, cu reflectarea devierilor de la nivelurile normative concordate.

În celelalte cazuri, sunt necesare eforturi suplimentare pentru colectarea informațiilor despre respectarea cerințelor protocolului, dar pentru a simplifica această procedură se recomandă efectuarea unei analize selective a serviciilor medicale.

În acest scop se recomandă utilizarea a doua instrumente de monitorizare și de evaluare: formularul standardizat de audit al fișelor medicale în diferite maladii (stări) determinate și fișa-centralizator de monitorizare a lucrului cu *Protocoalele clinice*, care se completează și se evaluează în conformitate cu cerințele ordinului Ministerului Sănătății nr. 429 din 21 noiembrie 2008.

Un element important în asigurarea implementării cu succes a protocoalelor în activitatea medicului de familie este utilizarea mecanismelor de stimulare a personalului medical pentru respectarea cerințelor PC, și în acest scop se propune, prin ordinul MS sus-menționat, o stimulare financiară în formă de supliment la salariul de funcției sau la cel tarifar în mărime de până la 5%.

Concluzii

Astfel, putem concluziona că elaborarea și utilizarea *Protocoalelor clinice ale medicului de familie* sporesc calitatea serviciilor medicale acordate și influențează esențial creșterea satisfacției pacienților. Cel mai important pas, care urmează, este implementarea lor în practica medicului de familie, dar și perfecționarea lor de către minister în continuare, ținând cont de prioritățile sistemului și de indicatorii de sănătate publică. Pentru a asigura medicul de familie cu aceste instrumente de practică utilă și a atinge obiectivele propuse, este necesar în procesul de implementare a ține cont de toate aspectele ce vor influența rezultatul final al aplicării lor, și anume:

- asigurarea fiecărui medic de familie cu un exemplar de protocol;
- instruirea personalului medical de către instituția medicală în care activează, precum și de către instituțiile postuniversitare în baza unui program concret de instruire;
- utilizarea protocolului nu doar pentru personalul medical, dar și în scop de instruire a pacienților, în special în cadrul *Școlilor pentru pacienți*;
- asigurarea pentru o bună aplicare a protocoalelor cu cele necesare conform cerințelor PC (medicamente, consumabile, echipament etc.);
- monitorizarea utilizării protocoalelor prin evaluarea sistematică a gradului de respectare a cerințelor PC;
- motivarea personalului medical de a respecta cerințele PC prin aplicarea stimulentele morale și financiare.

Bibliografie

1. Bower P, Roland M., Campbell J., Mead N. Setting standards based on patients' views on access and continuity: secondary analysis of data from the general practice assessment survey. National Primary Care Research and Development Centre, University of Manchester, UK. *British Medical Journal*, 2002.
2. Guidelines for preventive activities in general practice. 6th edition. 2006. The Royal Australian College of General Practitioners. Melbourne, Australia.
3. Kalda R., Lember M. Setting national standards for practice equipment. Presence of equipment in Estonian practices before and after introduction of guidelines with feedback. *Int. J. Quality Health Care*, February, 2000;12(1): 59-63.
4. Lohr K. N. The quality of practice guidelines and the quality of health care. Papers and reports of the WHO Conference on Guidelines in Health Care Practice, 1997.
5. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 124 din 21.03.2008 „Privitor la modalitatea de elaborare și aprobare a Protocoalelor Clinice Naționale”.
6. Ordinul Ministerului Sănătății Republicii Moldova nr. 429 din 21.1.2008 „Cu privire la metodologia elaborării, aprobării și implementării Protocoalelor Clinice Instituționale și Protocoalelor Clinice ale locului de lucru”.
7. P. van den Hombergh., Schers H. J., Dijkers F.W. Equipment and premises in general practice. *Oxford textbook of primary medical care*.
8. Popov I., Nemerenco A. Școala pacientului cu astm bronșic în asistența medicală primară. Materialele conferinței naționale cu participare internațională „Astmul bronșic la copil”. Chișinău, 2006, p. 84-86.
9. Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în Republica Moldova în perioada 2008-2017. Chișinău, 2007, 72 p.

Ala Nemerenco, doctor în medicină

Medic-șef a Clinicii Universitare de Asistență Medicală Primară

Școala de Management în Sănătatea Publică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. 31 August 1989, 137 A

Tel.: 238690

E-mail: clinica@usmf.md www.clinica.md

Recepționat: 2.11.2009

Monografia *Chirurgia echinococozei*

Ediție a Academiei de Științe a Moldovei, a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău 2009, tiraj 500 ex., 356 p.

Autor: Constantin Țibirnă

Sub egida AȘ a Moldovei și a USMF „Nicolae Testemițanu”, recent a ieșit de sub tipar monografia *Chirurgia echinococozei* către jubileul de 80 ani al doctorului habilitat în medicină, Om Emerit, profesor universitar, membru de onoare al AȘM, **CONSTANTIN ȚIBIRNĂ**, cu un colectiv din 10 medici-savanți: V. Hotineanu, P. Bujor, L. Andon, V. Lipovanu, Gh. Străjescu, G. Pavliuc, A. Hotineanu, El. Andon, S. Pisarenco.

Monografia este structurată în 7 capitole cu subcapitole. **Prefața** a fost scrisă de academicianul AȘM, d. h. profesor universitar, **GHEORGHE GHIDIRIM**, care a subliniat că echinococoză „... rămâne o problemă medico-chirurgicală, care continuă să provoace mari prejudicii socio-economice”. Nivelul de morbiditate prin hidatidoză în Republica Moldova este de 4,6 la 100 000 populație, ceea ce face problema studiată importantă, iar „... **monografia va constitui un real ajutor pentru chirurghi, rezidenți, medici de familie.**”

CAPITOLUL I este dedicat dezvoltării **cercetării chistului hidatic**, unde cronologic, problema este studiată de la începuturi până la zilele de astăzi, vorbindu-se despre morfologia chistului hidatic, epidemiologia și despre schema ciclului parazitului, incidența echinococozei pe glob și în Republica Moldova.

CAPITOLUL II este consacrat **evoluției clinico-morfologice a chistului hidatic hepatic, necomplicat și complicat: diagnostic și tratament**. Capitolul, ca de altfel și toate celelalte, este completat de prezentări de cazuri clinice, care confirmă oportunitatea examenului radiologic cu/fără pneumoperitoneu, radiografia gastroduodenală cu masă baritată, USG, CT, RMN, scanarea ficatului, laparoscopia, examenul bacteriologic. Se prezintă avantajele, dezavantajele diferitelor procedee chirurgicale care, după părerea autorilor, trebuie adaptate la caz, pledând pentru perichistectomie, parțială sau totală, cu rezultate bune. Ca fir de sutură este promovat firul autodermic, în a cărei implementare și-a adus aportul clinica. În continuare sunt descrise complicațiile biliare ale chistului hidatic hepatic, urmate de cele digestive, peritoneale, toracice. Fiecare dintre subcapitole este finalizat cu un rezumat, care reliefează esențial subcapitolului. Ilustrațiile color completează imaginile intraoperatorii, făcându-le expresive și concludente.

CAPITOLUL III este dedicat **chistului hidatic pulmonar necomplicat**. Se expune patogenia, etiologia și tabloul clinic ale acestei localizări, prezentându-se și cazuri clinice. Sunt bine expuse cele 5 stadii ale dezvoltării tipice a chistului hidatic. Tot aici sunt expuse metodele serologice și imagistice de diagnostic. Pentru tratamentul acestei forme de hidatidoză se propune selectarea metodei operatorii, subliniindu-se faptul că avantajele tehnicilor

anesteziologice permit înlăturarea chistului hidatic pulmonar într-o ședință: *echinococectomia semiinvazivă, echinococectomia închisă, echinococectomia ideală*. După indicații de excepție, se efectuează pneumonectomia sau lobectomia pulmonară. O mare priză la specialiștii, care tratează problema dată, o are chirurgia videoasistată, miniinvazivă, cu termene reduse de spitalizare și de mobilizare precoce a pacienților.

CAPITOLUL IV prezintă **formele rare de localizare a hidatidozei: renale, hidatidoza căilor biliare, hidatidoza multiplă a cavității abdominale și a bazinei**.

În **CAPITOLUL V** sunt prezentate date contemporane despre **recidiva hidatidozei hepatice, sunt relevate particularitățile de diagnostic și de tratament**. Sunt studiate cazurile recidivelor, impactul socio-economic al recidivelor, elementele specifice de tratament ale hidatidozei ficatului. Spre sfârșitul capitolului este expus tratamentul conservativ al bolii hidatice cu preparate din grupul **ABENDAZOLULUI**, cât și a preparatelor din nucleu verde – **CEBLIN(CSC)** și **TODIOCAMP**, cu un efect scolecid de până la 85% dintre pacienți.

CAPITOLUL VI este consacrat **rezechției ficatului în chisturi hidatice hepatice: istoric, anatomia chirurgicală a ficatului, clasificarea rezechțiilor hepatice și principiile generale, descrierea complicațiilor postoperatorii: hemoragice, biliare, tromboza venei portă, insuficiența hepatică acută, complicațiile septică, pulmonare, embolice și generale**.

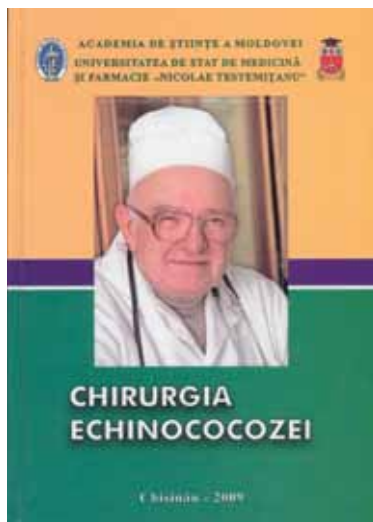
Ultimul **CAPITOL – VII** cuprinde tematica **reintervențiilor în chirurgia chistului hidatic hepatic complicat**. Toate capitolele sunt finalizate cu un rezumat succint .

BIBLIOGRAFIA prezintă 298 de surse, majoritatea fiind contemporane, de ultimă oră.

În concluzie, am evidențiat redactarea și prezentarea tipografică de excepție a monografiei, a limbajului medical, a iconografiei alb-negru și color, a tabelor și a figurilor, care asigură o mai bună percepție a materialului. Cazurile clinice completează și precizează ideile expuse, monografia fiind mai ușor înșușită de cei care au tangență cu această patologie răspândită, severă și imprevizibilă prin evoluție și prin complicații.

Monografia prezintă o lucrare științifică importantă în pregătirea chirurghilor și a medicilor de familie. Tirajul de 500 de exemplare nu acoperă solicitările celor interesați. Vidul care inevitabil se va forma, sperăm să fie acoperit în următoarele reeditări ale monografiei în cauză.

Romeo Șcerbina, dr., conferențiar
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”
USMF “Nicolae Testemițanu”



JUBILEE



Gurie
Coșciug

85 de ani

Întreaga societate medicală și, în special, societatea chirurgilor și a oncologilor din Republica Moldova a sărbătorit anul acesta jubileul de 85 de ani al unuia dintre cei mai cunoscuți chirurghi de pe meleagurile noastre; patriarhul oncochirurgiei, profesor universitar Gurie Coșciug.

S-a născut în octombrie 1924 într-o familie de preot, în satul Stoicani, județul Soroca. În familie au fost 4 frați: Mihail – oculist în raionul Rezina, a fost printre primii oculiști din republică, care au practicat operațiile la ochi pe motive de cataractă în condițiile spitalului raional; Eugen – doctor în medicină, chirurg-ftiziatru, a organizat asistența chirurgicală la bolnavii de tuberculoză osoasă în Institutul de Ftiziatric din Chișinău și în filiala lui sanatorială din Sergheevka; Simion – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, chirurg; a fost printre organizatorii serviciului chirurgical în oncoproctologie, conducând secția respectivă a Institutul Oncologic din Moldova timp de peste 30 de ani.

Omagiatul Gurie Coșciug a absolvit liceul “Ștefan cel Mare” din Soroca. În 1946 este înscris la Facultatea Curativă a Institutului de Medicină din Chișinău, pe care îl absolveste în 1951.

Este repartizat la Dângeni, raionul Ocnița, în calitate de chirurg, unde lucrează șef secție, ulterior medic-șef al spitalului raional al aceluiași raion până în 1959.

În 1959 este transferat în secția Chirurgie a Spitalului Clinic Republican, unde activează până în 1967, făcând parte din cohorta chirurgilor P. Bâtcă, E. Maloman, conduși de renumiții profesori P. Râjov și N. Anestiadi.

G. Coșciug, în 1966, susține teza de doctor în medicină în care tratează problema cirozei hepatice. În 1967 este transferat la Institutul Oncologic, unde activează până în prezent, la început în calitate de colaborator științific superior, conducător științific al secției Gastropulmonologie, vicedirector în probleme științifice. La ora actuală D-lui este consultant științific la Laboratorul Gastropulmonologie. În 1970 susține teza de doctor habilitat în medicină la tema: *Ciroza hepatică și cancerul hepatic primar*. În 1991 i s-a conferit titlul științific de profesor universitar. O perioadă îndelungată (15 ani) a deținut funcția de specialist principal în Oncologie al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, președinte al Societății Oncologilor.

Dezvoltarea treptată și perfecționarea organizatorică, didactică, de activitate practică și științifică la nivelul secției Gastrologie a Institutului Oncologic, a catedrei Oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu” poartă din plin amprentele spiritului organizatoric și de înaltă pregătire științifică, de perseverență, lupta neobosită caracteristice activității profesorului Gurie Coșciug.

Pregătirea de cadre chirurgicale și, îndeosebi, în chirurgia oncologică, prin susținerea și prin instruirea personalului medical al secțiilor Institutului Oncologic și al catedrei Oncologie, a dat roadele sale: chirurghi oncologi actualmente activează în raioanele republicii și peste hotarele ei.

Profesorul Gurie Coșciug, grație unei neobosite munci și unei înalte pregătiri profesionale, a pregătit o pleiadă de savanți, printre care 4 doctori habilitați: Ion Bideac, Anatol Țurcan, Ana Donscaia și subsemnatul. De asemenea, au susținut teza de doctor în medicină 5 discipoli ai D-lui G. Coșciug, printre care: Constantin Culibacini, Ion Paruș, Irina Colenco, Victor Catrinici și Lilian Antoci. Omagiatului îi aparțin 6 monografii și un număr de peste 150 de publicații științifice.

Personal și, într-o egală măsură, prin colaboratorii secției Gastrologie a Institutului Oncologic, profesorul G. Coșciug desfășoară o activitate științifică de performanță în patologia hepatică, a adus contribuții originale în tratamentul cirozei și al cancerului primar hepatic.

D-lui a transmis „secretele” tehnicii chirurgicale unor medici practicieni care, ulterior, au demonstrat un înalt profesionalism în chirurgia oncologică. Printre ei se numără: regretații V. Berlinschi și P. Nicora. De asemenea, pot fi menționați și ex-șefii secției Gastrologie I. Suharschi, N. Buruian, A. Donscaia, L. Antoci, V. Catrinici. Sub îndrumarea profesorului G. Coșciug, la fel, însușesc cu succes profesia aleasă tinerii chirurghi: V. Godoroja, L. Mednicov, N. Corobcean. Așadar, dl G. Coșciug îmbină o activitate profesională fructuoasă cu o deosebită modestie în rezolvarea problemelor actuale în domeniul oncochirurgiei gastrice. Prin munca sa asiduă, prin calitățile didactice, științifice, organizatorice, asociate cu o modestie de excepție, dl G. Coșciug se bucură de recunoștință și de un deosebit respect în sfera medicală. Domnia Sa, alături de alți iluștri savanți autohtoni – P. Bâtcă, E. Maloman, A. Spânu, C. Țibîrnă etc. – aparține pleiadei celor care au fondat Școala Basarabeană de Chirurgi. Pentru activitatea sa productivă în decurs de peste 50 de ani profesorul G. Coșciug a fost distins cu ordinul *Gloria Muncii*. Noi, cei din școala profesorului G. Coșciug, colegii de breaslă, întreaga societate medicală din republică îi dorim ani mulți, noi succese în misiunea sa nobilă.

Nicolae Ghidirim, dr. h., profesor universitar interimar
Conducător al Laboratorului Gastropulmonologie
a Institutului Oncologic
Catedra Hematologie, Oncologie și Terapie de campanie
USMF „Nicolae Testemițanu”



Unul dintre medicii sacri ai ortopediei, traumatologiei pediatrice din Republica Moldova a împlinit recent 70 de ani. Patruzeci și șase dintre ei i-a dedicat medicinii, sănătății copiilor, în care s-a afirmat în mod strălucitor deja la debutul.

Nicolae Șavga s-a născut pe 12 octombrie 1939, în satul Carahasani, raionul Ștefan-Vodă, într-o familie de țărani cu 4 copii. De la vârsta de 4 ani a rămas fără tată. La vârsta de 9 ani, o rudă din satul vecin, Slobozia, îl înfiază pe Nicolae. În 1957 el a absolvit școala medie din s. Slobozia și a fost înscris la facultatea Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Absolvind facultatea Pediatrie a ISMC, a activat în calitate de medic în Sanatoriul de tuberculoză osteoarticulară pentru copii „Casări” Râbnîța; mai apoi medic-șef în spitalul de circumscripție Vadu-Rașcov, de unde a fost transferat tot în calitate de medic-șef al spitalului de tuberculoză din Căterinovca (Camenca). A absolvit celebra școală de chirurgie pediatrică care i-a format, printre alții, și pe academicianul Eva Gudumac, profesorii B. Curajos și B. Pîrgari. Ei au pus bazele ortopediei pediatrice în Republica Moldova împreună cu maestra sa, profesorul, academicianul Natalia Gheorghiu. În 1970, N. Șavga susține teza de doctor în medicină la tema: *Pneumoperitoneul diagnostic la copii*. Și în același an devine asistent la catedra *Chirurgie, Traumatologie-ortopedie și Anesteziologie pediatrică* a ISMC. În calitate de pedagog participă la pregătirea cadrelor de chirurși pediatrici prin subordonatură, internatură, rezidențiat. În 1975, i s-a oferit titlul de conferențiar universitar. Savantul N. Șavga se include activ la dezvoltarea specialității atât la catedră, cât și în raioanele republicii. Omagiatul, în colaborare cu îndrumătoarea sa, academicianul Natalia Gheorghiu, organizează prima secție Traumatologie-Ortopedie și punctul Traumatologie în Spitalul Republican de Copii, la moment „Emilian Coțaga”. Concomitent cu activitatea didactică de chirurg, ortoped-

traumatolog iscusit, este și savant ilustru, care abordează diverse probleme ale ortopediei-traumatologiei pediatrice. În anul 1989, la Moscova, susține teza de doctor habilitat în medicină la tema: *Tratamentul complex al consecințelor arsurilor mâinilor la copii*.

La toate etapele de activitate în Universitatea de Medicină, s-a manifestat ca un pedagog și chirurg experimentat, un colaborator științific de valoare, respectat de către studenți, de către colaboratorii catedrei și de către medicii Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, de către părinții micilor pacienți. Din 1990, dl N. Șavga este ales prin concurs profesor universitar al catedrei Chirurgie pediatrică. În activitatea sa științifico-practică, profesorul N. Șavga o deosebită atenție acordă patologiei coloanei vertebrale la copii. La inițiativa Domniei Sale a fost organizată prima Clinica de Vertebrologie Pediatrică în componența Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie pediatrică, care poartă numele academicianului Natalia Gheorghiu. În Clinica de Vertebrologie se prestează tratament conservator și cee chirurgical acordat pacienților cu vârste până la 18 ani, cu diverse patologii ale coloanei vertebrale, frecvența cărora în Republica Moldova este în continuă creștere. Rezultatele cercetărilor științifice au fost elucidate în 185 de lucrări științifice, în diferite reviste și materiale ale conferințelor, congreselor naționale și internaționale. Profesorul N. Șavga este autor al 8 invenții și al multiplelor inovații și recomandări practice pentru studenți, rezidenți și medici practicieni. Pe parcursul multor ani este responsabil de lucrul științifico-practic la catedră, este membru al Comisiei de Atestare a medicilor ortopezi-traumatolgi. Dle profesor, pentru toți cei care Vă cunosc, care au beneficiat de bunătatea și de profesionalismul Dumneavoastră rămâneți în continuare un specialist cu vaste cunoștințe teoretice și cu o bogată experiență curativă, didactică, o personalitate și un pedagog cu renume, un mentor al generațiilor de specialiști pe care i-ați format. La frumoasa vârstă de 70 de ani, stimate dle Nicolae Șavga, Vă dorim la mulți ani, sănătate, fericire, prosperare, activitate creativă și realizări remarcabile în munca Dumneavoastră necesara societății pentru binele și prosperarea generațiilor în creștere.

Eva Gudumac, dr. h., profesor, academician
Șef catedră Chirurgie, Ortopedie-Traumatologie
și Anesteziologie pediatrică
USMF „Nicolae Testemițanu”

IN MEMORIAM

Andrei Zorkin – 90 de ani de la naștere

În anul acesta se împlinesc 90 de ani de la nașterea lui Andrei Zorkin, fostul șef catedră Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică, profesor universitar, Om Emerit în știință, laureat al Premiului de Stat din Republica Moldova. Născut la 30 septembrie 1919 în satul Ivanovskoe, raionul Tiomkinsk, regiunea Smolensk în familie de muncitori. În 1929, după absolvirea școlii medii, susține examenele de admitere în școala Medico-militară „Șciors”. În anii de război (1944-1945) face serviciul militar în calitate de felcer în batalionul de tanchiști pe frontul Leningrad până la deblocarea acestui oraș. Reân-tors de pe front, A. Zorkin susține examenele de admitere în Academia Medico-Militară „S. Kirov” pe care a absolvit-o în 1949. În 1957 susține teza de doctor în medicină, iar în 1962 – teza de doctor habilitat în medicină. În 1963, în bază de concurs, a fost ales șef catedră Fiziopatologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În acest post A. Zorkin s-a manifestat ca un specialist cu un grad înalt de calificare, cu o experiență mare și cu calități remarcabile de organizare a activității educațional-instructive și a celei științifice. Încadrat în lucrul catedrei, A. Zorkin face o adevărată restructurare atât în lucrul didactic, cât și în investigațiile științifice. A fost revăzută programa de studii, planurile cursurilor și lucrărilor practice, punându-se accentul pe demonstrarea experimentelor pe animale de laborator, demonstrarea filmelor didactice etc.

O deosebită importanță a avut organizarea lucrului științific la catedră și creșterea cadrelor științifice. Sub conducerea profesorului A. Zorkin au susținut tezele de doctor în medicină: V. Niguleanu, A. Iarovoi, L. Lisii, L. Cobăleanski, P. Cazacu, V. Lutan, V. Burlacu, V. Ouatu,



T. Zorkina și tezele de doctor habilitați: B. Kurțer, A. Dovganski, V. Niguleanu, A. Goranski, L. Cobăleanski, L. Lisii.

A. Zorkin poate fi considerat pe bună dreptate fondatorul scolii fiziopatologilor din Republica Moldova. Pe parcursul anilor 1963-1986, profesorul A. Zorkin a activat la postul de prim-vice-rector și prorector pentru problemele de știință, perioadă în care în măsură deplină s-a manifestat ca un talentat organizator al învățământului superior. Pentru merite de luptă a fost decorat cu două ordine *Steaua Roșie* (1944, 1945), *Ordinul pentru Apărarea Patriei*, de gradul I (1985),

cu 21 de medalii, iar pentru realizări în organizarea lucrului instructiv și științific – cu *Ordinul Lenin* (1976), *Ordinul Gloria Muncii* (1995), cu *Diplomă de Onoare a Sovietului Suprem al RSSM*. În anul 1968 i se conferă titlul onorific de *Savant Emerit al RSSM*. În anul 1989, pentru succesele remarcabile în studiul experimental al șocului traumatic, lui A. Zorkin, V. Niguleanu L. Lisii și lui L. Cobăleanski li s-a decernat *Premiul de Stat al Republicii Moldova* în domeniul științei și tehnicii.

Andrei Zorkin a decedat pe 25 septembrie 2005. Numele profesorului Andrei Zorkin va rămâne în memoria discipolilor, colegilor și a prietenilor, în memoria tuturor celor care l-au cunoscut și cu care a activat.

Vasile Lutan, dr. h., profesor
 Șef catedră Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică
 USMF „Nicolae Testemițanu”



Nicolae Eșanu

Suntem profund îndurerăți de plecarea subită dintre noi a colegului și a prietenului nostru Nicolae Eșanu, profesor universitar, prorector pentru activitate didactică, șef catedră Histologie, Citologie și Embriologie, specialist morfopatolog de categorie superioară.

Profesorul Nicolae Eșanu a fost o personalitate onestă, un partaș și un coautor inspirat la multiplele activități frumoase, care au fost inițiate în sânul comunității academice medicale din țară și care a contribuit la dezvoltarea și la afirmarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

A luat drumul eternității unul dintre pilonii de rezistență al învățământului medical din Moldova. Urmează încă să conștientizăm imensitatea pierderii suportate. Acest lucru se va produce zi cu zi în activitatea noastră ulterioară. Îi vom simți lipsa în aulele universitare, vom citi acest lucru pe fețele studenților, pentru care a fost un prieten, un dascăl, un model. Nu ezita să repete că pentru formarea unui medic este nevoie de răbdare, multă insistență și de muncă a tuturor celor antrenati în procesul didactic.

Profesorul Nicolae Eșanu a lăsat în urmă discipoli talentați și apți să ducă mai departe nestinsă făclia iubirii necondiționate față de semeni, față de acest neam, dragoste ce-i motivează pe medici să fie mereu în slujba sănătății.

Traectoria destinului mult regretatului profesor Nicolae Eșanu începe la 9 mai 1941, în satul Corjeuți, raionul Briceni, într-o familie de agricultori. După absolvirea școlii medii de cultură generală din satul natal, în 1959 ia admiterea la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, de care nu s-a mai despărțit întreaga sa viață, trăind cu grijile și cu bucuriile instituției noastre, emanând energie și căldură sufletească, luminând și ghidând calea profesională a multor generații de viitori medici, ca până la urmă să se stingă ca o lumânare.

Pe întreg parcursul carierei profesionale, care a evoluat în ascensiune: de la asistent, lector superior, conferențiar universitar, șef catedră până la prodecan, decan, prorector didactic, dintre care, peste 2 ani, rector interimar, profesorul Nicolae Eșanu a fost un veritabil patriot al *Alma Mater*, al pământului și al neamului nostru, îndrăgostit de cultura, istoria și de limba poporului moldav, a promovat și a cultivat această dragoste zi de zi în rândurile tineretului studios.

Timp de 43 de ani s-a afirmat ca pedagog de vocație, manager iscusit, om de înaltă noblete sufletească. Știa a cultiva cunoștințe temeinice, bazate pe gândire logică și la rândul-i era foarte înalt apreciat de studenți. Mai multe generații de medici îi sunt recunoscătoare profesorului Nicolae Eșanu pentru cunoștințele, abilitățile profesionale, învățate din valoroasa experiență cu care s-a împărtășit Domnia sa pe parcursul anilor.

Colegialitatea și spiritul de echipă, care au devenit drept normă de comportament și de stil de organizare a activității

universitare în ultimul deceniu, au permis prorectorului Nicolae Eșanu să consolideze în secția Studii o echipă din decani, prodecani, inspecitori care, în colaborare cu conducătorii subdiviziunilor și ai catedrelor, cu întregul cadru profesoral-didactic, a contribuit esențial la re acreditarea națională a universității, la evaluarea internațională a facultății Medicină de către Consiliul de Evaluare a Conferinței Internaționale a Decanilor Facultăților de Medicină de Expresie Franceză, membrul căruia a fost pe parcursul a mai mulți ani. Cu participarea nemijlocită a decanului, ulterior a prorectorului didactic Nicolae Eșanu, au fost elaborate standardele educaționale, au fost perfectate planurile de studii în conformitate cu rigorile OMS și cu cerințele procesului Bologna din spațiul european unic.

Sub conducerea prorectorului Nicolae Eșanu s-a optimizat procesul didactic – au fost implementate tehnologii moderne de instruire și de evaluare. S-au întreprins pași concreți în vederea implementării noilor forme de organizare a învățământului universitar, inclusiv prin implementarea sistemului de credite academice transferabile. A fost un adept înflăcărat al aplicării sistemului de modul interdisciplinar în procesul didactic, al adaptării sistemului educațional la necesitățile studenților.

Este extrem de importantă și valoroasă activitatea prorectorului Nicolae Eșanu la elaborarea proiectului Strategiei de dezvoltare a universității pentru următorii 10 ani. Concomitent cu lucrul pedagogic și administrativ, profesorul Nicolae Eșanu a desfășurat o vastă și rodnică activitate pe tărâmul științific. În anul 1987 susține cu succes teza de doctor în medicină. În 1990 i s-a conferit titlul științifico-didactic de conferențiar, iar în anul 2003 – cel de profesor universitar. A publicat peste 100 de lucrări științifico-didactice, inclusiv, manuale, monografii, articole, elaborări metodice pentru studenți. Rezultatele investigațiilor științifice ale savantului, profesorului Nicolae Eșanu, au fost prezentate la numeroase congrese și simpozioane naționale și internaționale. A fost conducător al tezelor de doctor și de postdoctor în biologie și în medicină.

Din inițiativa profesorului Nicolae Eșanu și cu asistența tehnică a profesorului Marius Raica, prorector didactic de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, România, a fost pusă temelia imunohistochimiei în universitatea noastră, o direcție științifică nouă, care trebuie susținută de comunitatea științifică medicală.

Pentru activitatea rodnică multilaterală, curajul civic, dăruirea de sine profesiei și oamenilor a fost decorat cu medaliile *Meritul civic* și *Nicolae Testemițanu*.

Erudiția și tactul de pedagog și educator înnăscut, atitudinea extrem de serioasă, exigentă față de discipoli și de subalterni, verticalitatea lui legendară s-au îmbinat cu o rară cumsecădenie și cu un fin simț al umorului, iar toate acestea au făcut ca profesorul, prorectorul Nicolae Eșanu să fie stimat, iubit și înalt apreciat de noi toți acei, care l-am cunoscut și am avut fericita ocazie de a lucra cu această personalitate cot la cot până când moartea nemiloasă l-a răpit dintre noi.

Cu trecerea în lumea umbrelor a profesorului Nicolae Eșanu se încheie un traseu glorios de viață, slujită cu dăruire și cu sacrificiu până la ultima suflare, care va deveni de astăzi o filă de patriotism istoric al universității noastre.

Viața și activitatea profesorului Nicolae Eșanu sunt un excepțional model de existență și de vocație, un exemplu fidel de slujire în numele prezentului și al viitorului nostru, exemplu demn de urmat pentru generațiile tinere.

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

GHID PENTRU AUTORI

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

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

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bd. Ștefan cel Mare, 192
MD-2004, Chișinău,
Republica Moldova
Telefon: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 14 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит.

2. **Рефераты** печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. **Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

Обзорные статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. **Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

Пр. Стефана Великого, 192,
MD-2004 Кишинёв,
Республика Молдова
Телефон: (+37322) 222715
Факс: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

GUIDE FOR AUTHORS

* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1,5-spaced throughout, with 2,0 margins, printing-type 14 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published on the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. **The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated.

2. **The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. **The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. **Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. **References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three copies of article and electronic drive.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

192, Bd. Stefan cel Mare
Chisinau, MD-2004,
Republic of Moldova, Europe
Telephone: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md