

Editorial Board

Boris Topor, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Editor-in-Chief

Ion Ababii, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Gheorghe Ghidirim, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Andrei Usatii, MD, PhD (Chisinau, Moldova)

Anatol Calistru, MD, PhD, Associate Professor (Chisinau, Moldova)
Managing Editor

Editorial Advisory Board

Yuriy T. Akhtemiychuk, MD, PhD, Professor (Chernivtsi, Ukraine)

Ion Bahnarel, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Alin Bour, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Olga Cernetchi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Gheorghe Ciobanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Valentin Friptu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Susan Galandiuk, MD, PhD, Professor (Louisville, KY, USA)

Mihai Gavriluc, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Victor Ghicavai, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Nicolae Gladun, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Stanislav Groppa, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Aurel Grosu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eva Gudumac, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Eugen Gutu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Iwata Hisashi, MD, PhD, Professor Emeritus (Nagoya, Japan)

Raymund E. Horch, MD, PhD, Professor (Munich, Germany)

Vladimir Hotineanu, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Sawa Kostin, MD, PhD, Professor (Bad Nauheim, Germany)

Vitalie Lisnic, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Lupan, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Sergiu Matcovschi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Moldovanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Petru Moroz, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatol Nacu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatolii V. Nikolaev, M D, PhD, Professor, Academician (Moscow, Russia)

Hiram Polk, MD, PhD, Professor Emeritus (Louisville, KY, USA)

Irinel Popescu, MD, PhD, Professor (Bucharest, Romania)

Mihai Popovici, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Viorel Prisacari, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

William Rhoten, MD, PhD, Professor (Huntington, WV, USA)

Valeriu Rudic, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Sergio Serano, M D, PhD, Professor (Milan, Italy)

Larisa Spinei, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eugen Tarcoveanu, MD, PhD, Professor (Iasi, Romania)

Gheorghe Tabarna, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Valeriy N. Zaporozhan, MD, PhD, Professor, Academician (Odessa, Ukraine)

Emeritus Members of the Editorial Advisory Board

Ion Corcimaru, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Constantin Etco, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Filip Gornea, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Valentin Gudumac, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Marin, MD, PhD, Professor Emeritus (Chisinau, Moldova)

Nicolae Popopol, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Ieremia Zota, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Editorial Staff

| | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Valentina Bureatinschaia | Editorial assistant |
| Ludmila Covalschi | Romanian copy editor |
| Svetlana Grabazei | English and Russian copy editor |
| Natalie Schwab | English copy editor |
| Anton Breunig | English copy editor |

Curierul medical

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Ministry of Health of the Republic of Moldova
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Ministerul Sănătății
al Republicii Moldova.
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”



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

Issued bimonthly

Vol. 56, No 3
June 2013

Welcome to the scientific and medical journal Curierul Medical!

From its debut in 1958 the journal has striven to support the interests of Moldovan medicine concerning the new concepts of its development. The Editorial Board warmly welcomes both the readers of and the authors for the journal, all those who are enthusiastic in searching the new and more effective ways of solving numerous medicine problems. We hope that those who want to make their contribution into the science of medicine will find our journal helpful and encouraging.

The journal is accredited by the National Council for Accreditation and Attestation. The journal publishes official papers, scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondence. The journal welcomes articles in English, Romanian and Russian. The journal editorial policy provides the prompt publication of papers within 12 weeks on average after receiving.

Bine ați venit la revista științifică medicală Curierul Medical!

De la prima apariție în 1958, revista susține și dezvoltă noile idei în domeniul medicinei, în Republica Moldova. Colegiul de redacție agreează cu multă considerație atât cititorii cât și autorii articolelor, pe toți acei care cu mult entuziasm caută noi și mult mai efective metode de soluționare a multiplelor probleme ale medicinei. Sperăm, că toți acei care doresc să-și aducă aportul la dezvoltarea științelor medicale, vor găsi revista noastră utilă și atractivă.

Revista este acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare. 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. Revista publică articole în limba engleză, română și rusă. Politica de editare a revistei prevede examinarea operativă și publicarea articolelor timp de 12 săptămâni după înaintare.

Добро пожаловать в научно-медицинский журнал Curierul Medical!

С первого дня своего выпуска в 1958 году журнал стремится поддерживать и развивать новые идеи в области медицины в Молдове. Редакционная коллегия всегда рада, как читателям, так и авторам статей, всем тем, кто с энтузиазмом ищет новые, более эффективные способы решения многочисленных задач медицины. Мы надеемся, что все те, кто хотят внести свой вклад в медицинскую науку, найдут наш журнал полезным и вдохновляющим.

Журнал аккредитован Высшей Аттестационной Комиссией Республики Молдова. В журнале печатаются официальные материалы, научные статьи, наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии и корреспонденция. В журнале публикуются статьи на английском, румынском и русском языках. Издательская политика журнала предусматривает оперативное рассмотрение и публикацию статей в среднем в течение 12 недель после поступления.

Address of the Editorial Office

192, Stefan cel Mare avenue, Chisinau, MD-2004
the Republic of Moldova

Phone: (+37322) 244751, (+37322) 205209

Fax: (+38322) 295384

www.curierulmedical.org

editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

www.usmf.md curiermed@usmf.md

Index for subscription – 32130



Printing House "Tipografia Sirius"
2, A. Lapusneanu str., Chisinau, MD-2004
the Republic of Moldova
www.sirius.md

GUIDE FOR AUTHORS

The articles are accepted for publication in Romanian, English or Russian. All articles are double-blind peer reviewed by 2 independent experts.

The articles must be sent electronically with a cover letter written to Editor-in-Chief, Boris Topor, MD, PhD, Professor, from the author who is responsible for the correspondence. The letter should contain a statement saying that the manuscript has been seen and approved by all the authors and that the article has not been previously published.

The articles from the countries outside of the Republic of Moldova are published at the price of 40 € per page (2-3 pages of the manuscript sent by the author) including tables and figures. If revisions are necessary an additional fee will be charged, 10-50 € depending on the number of the corrections.

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing research involving animal or human subjects should state in the cover letter that the rules of work with animals have been respected and the official consent has been obtained from the patients, and that it has been approved by the designated board of the institution involved. The potential conflict of interests should be acknowledged by all the authors and editorial reviewers. If such a conflict is recognized the reviewer will be excluded from the review process and another reviewer will be assigned.

All papers must be executed in the following manner:

1. Manuscripts should be typed in the format A4, 1.5-spaced, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. The title page should include the first and last names of all the authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper has arrived, phone number and e-mail address.

3. The abstracts should be written on the title page in English and Russian and be no more than 200-250 words. They should end with 3 to 6 key words.

4. The text of clinical or experimental articles (less than 16 pages long) should consist of an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 40 References. However, **review articles** must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. Tables and figures must be typed, numbered consecutively with explanatory text. The figures that have to show a comparison or emphasize details will be published in colour. If coloured figures are necessary, the author must pay an additional fee of 95 € per page (1-6 figures on a page).

6. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in [square brackets] at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in the International Committee of Medical Journal Editors uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.

GHID PENTRU AUTORI

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Articolele de peste hotarele Republicii Moldova sunt publicate la prețul de 40 € pagina (2-3 pagini de manuscris, inclusiv tabelele și imaginile). Pentru redactare este stabilită plata de 10-50 € pentru un articol, în funcție de volumul rectificărilor.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegii de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointerestate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Articolele se imprimă în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5, cu câmpurile de 2 cm.

2. Foia de titlu conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. Rezumatele în limba engleză și rusă (200-250 cuvinte) se prezintă consecutiv pe foia de titlu, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat să fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. **Articolele de sinteză** nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

5. Tabelele și figurile trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 95 €, 1-6 figuri pe pagină.

6. Referințele, în conformitate cu cerințele International Committee of Medical Journal Editors, se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-l în paranteze pătrate.

Referințele bibliografice prezentate în grafie chirlică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A–A, B–B, B–V, G–G, D–D, E–E, E–E, J–ZH, 3–Z, I–I, I–Y, K–K, L–L, M–M, H–N, O–O, P–P, P–R, C–S, T–T, Y–U, F–F, X–KH, Ц–TS, Ч–CH, Ш–SH, Ш–SCH, Ы–Y, Э–E, Ю–YU, Я–YA; Ь și Ъ se omit. Imediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: на английском, румынском или русском языке. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статью подают на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи, и она нигде ранее не публиковалась.

Статьи из-за пределов Республики Молдова публикуются по цене 40 € за страницу в журнале, что соответствует 2-3 страницам рукописи, включая таблицы и рисунки. В случае необходимости редактирования статьи, взимается дополнительная плата в зависимости от объёма корректуры – от 10 до 50 €.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, следует в сопроводительном письме указать, что соблюдены правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается иной эксперт.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Статьи печатают в формате A4, с интервалом 1,5, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. Титульный лист включает имя и фамилию, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого исходит работа, номер телефона, электронный адрес.

3. Рефераты (200-250 слов) на английском и русском языках печатают на титульном листе. В конце рефератов приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен кратко отразить цель исследования (если это не понятно из названия), методологию выполнения, полученные результаты и заключение. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т. е. "Исследованием установлено", а не "В этом исследовании было установлено".

4. Текст статьи клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию. **Обзорная статья** может быть до 25 страниц и включать не более 100 литературных ссылок.

5. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются цветными. Цветные рисунки оплачивают авторы – 95 € от 1 до 6 рисунков на странице.

6. Список литературы печатают в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного комитета издателей медицинских журналов, предъявляемыми к медико-биологическим статьям. Библиографические ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу следующим образом: A–A, B–B, B–V, G–G, D–D, E–E, E–E, J–ZH, 3–Z, I–I, I–Y, K–K, L–L, M–M, H–N, O–O, P–P, P–R, C–S, T–T, Y–U, F–F, X–KH, Ц–TS, Ч–CH, Ш–SH, Ш–SCH, Ы–Y, Э–E, Ю–YU, Я–YA; Ь и Ъ опускают. Сразу же за транслитерацией имени автора и названия статьи в квадратных скобках дают ее перевод на английском языке. Например, Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office • Adresa redacției • Адрес редакции

Bd. Ștefan cel Mare, 192, MD-2004, Chisinau, Republica Moldova

Telefon: (+37322) 244751, Fax: (+37322) 295384

www.curierulmedical.org editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

www.usmf.md curiermed@usmf.md

CONTENTS

RESEARCH STUDIES

| | |
|---|----|
| F. Atamni..... | 3 |
| Complications in oral implantology associated with maxillary sinus lifting | |
| N. B. Kuzniak, T. V. Protsak..... | 16 |
| Anlage and development of the nasal region in the embryonic period of human ontogenesis | |
| Yu. E. Pedachenko, E. P. Krasilenko, A. P. Bodiou..... | 20 |
| Assessment of the results of surgical treatment of lumbar spinal stenosis in different age groups | |
| V. Cojocari, Gh. Ciobanu, N. Scurtov..... | 29 |
| The impact of pre-hospital arterial hypo- and hypertension on clinical severity and prognosis of patients with traumatic brain injury | |
| L. David..... | 34 |
| Clinical outcomes and prognosis of acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients: age-related differences | |
| I. Iliciuc..... | 39 |
| The neurological embriofetal disturbances and their impact on mental and physical health of the society | |

REVIEW ARTICLES

| | |
|---|----|
| V. Cobets..... | 44 |
| Third generation of statins: effects compared in clinical studies | |
| V. Egorov, V. Sacara, N. Ushurelu, V. Moshin..... | 51 |
| HLA complex and reproductive pathology | |
| A. Bodiou..... | 57 |
| Minimally invasive lumbar disk surgery: technique and results | |
| N. Dolma, M. Bețiu..... | 64 |
| The epidemiological, clinical and immunological, and genetic aspects of atopic dermatitis | |
| I. Mihiu, O. Tighineanu..... | 72 |
| Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children | |
| S. Parii..... | 76 |
| The early diagnostics of hearing loss in newborns and infants | |

ANNIVERSARIES

| | |
|---|----|
| Vasile Anestiadi la 85 de ani..... | 81 |
| Pavel Ciobanu la 80 de ani..... | 82 |
| Grigore Friptuleac la 70 de ani..... | 83 |
| I-st Moldo-British International Neurosurgical Symposium..... | 84 |

RESEARCH STUDIES

Complications in oral implantology associated with maxillary sinus lifting

F. Atamni

Department of Oro-Maxilo-Facial Surgery and Oral Implantology
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Clinic for Oral Surgery and Implantology, Tel Aviv, Israel

Corresponding author: dr_fahim@zahar.net.it Manuscript received March 19, 2013; accepted June 07, 2013

Abstract

Objectives: The aim of this study is to evaluate the complications with the elevation of maxillary sinus bottom in dental implantation and identify the factors, that may contribute to the occurrence of these complications, and propose different therapeutic approaches. **Material and methods:** The studied population has consisted of 685 patients (971 sinuses) with severe posterior maxillary atrophy treated with sinus bottom elevation by means of the lateral window access by one/two stage technique. For unilateral procedures 399 patients have been appointed and for bilateral procedures – 286 patients. The sinus elevation has been performed with the usage of deproteinized bovine bone material (DBBM) only or its 1:1 mixture with autogenous bone as well as β -tricalcium only or its 1:1 mixture with autogenous bone. The complications have been evaluated clinically and radio graphically. **Results:** The most common intraoperative complication has been the sinus membrane perforation which has been observed in 44 sinuses operations (4.5%). Severe intraoperative bleeding has been observed in 42 operations on sinuses (4.3%), 22 sinuses (2.3%) of 22 patients have acquired sinus graft infection, twelve of the patients have been smokers. The implant migration into maxillary sinus has been reported in two cases (0.2%). Wound dehiscence has been observed in 13 cases (1.3%). Periimplant infection has been observed in 23 patients with 54 implants, 8 of them have been removed (0.67%). **Conclusion:** The clinical outcome confirms the fact that sinus bottom elevation to improve the conditions for installing the dental implants can be considered as a safe treatment with a low frequency of complications. Proper patients' selection and treatment planning as well as the application of the sinus elevation technique are the prerequisites to minimize the risk of complications.

Key words: dental implantology, sinus bottom elevation, maxillary sinus grafts.

Осложнения при зубной имплантации с поднятием дна верхнечелюстной пазухи

Ф. Атамни

Реферат

Цель. Выявление частоты, причин возникновения и разработка методов лечения осложнений при поднятии дна верхнечелюстной пазухи в зубной имплантации. **Материал и методы.** У 685 пациентов (971 пазуха) с выраженной атрофией заднего отдела верхней челюсти было проведено поднятие дна верхнечелюстной пазухи латеральным доступом, техникой в один или два этапа. В качестве пластического материала использована депротенизированная бычья кость или её смесь (1:1) с костным аутоотрансплантатом, а также трикальций фосфат в чистом виде или его смесь (1:1) с костным аутоотрансплантатом. Одностороннее поднятие дна пазухи проведено у 399 пациентов, двустороннее – у 286. Анализ осложнений проведен клинически и радиографически. **Результаты.** Во время операции наиболее частым осложнением была перфорация мембраны верхнечелюстной пазухи. Она возникла при вмешательствах на 44 (4,5%) пазухах. Выраженные кровотечения имели место во время 42 (4,3%) операций. В 22 (2,3%) пазухах у 22 пациентов, из которых 12 были курильщиками, пластический материал инфицировался. В двух случаях (0,2%) произошла миграция имплантатов в верхнечелюстную пазуху. Расхождение раны произошло в 13 (1,3%) случаях. Явления периимплантата выявлены у 23 пациентов с 54 имплантами, 8 из них удалены (0,67%). **Выводы.** Клинические наблюдения подтверждают, что поднятие дна верхнечелюстной пазухи с целью улучшения условий для установки зубных имплантатов, является эффективным методом с низкой частотой осложнений. Умелый выбор пациентов, правильное планирование лечения и безукоризненное проведение операции с применением метода поднятия дна верхнечелюстной пазухи являются необходимыми условиями уменьшения риска возникновения осложнений.

Ключевые слова: дентальная имплантология, поднятие дна верхнечелюстной пазухи, осложнения.

Introduction

The rehabilitation of the posterior teeth of the maxilla with implant-supported restoration represents a unique clinical challenge. Posterior maxillary bone is typically soft due to its thin or very spongiotic trabeculae or the absence of cortex, which may lead to the implant's primary stability but ultimately to its failure [6]. To overcome this biomechanical disadvantage different therapeutic strategies have been developed. These include under drilling protocols, modified implant designs, the usage of different bone condensers. Follow-

ing the tooth loss an initial buccopalatal reduction of bone volume occurs due to the interruption of blood supply to the bone plate and the absence of occlusal loads [7-8]. The process of resorption takes place in an apical direction and occurs together with an increase of sinus pneumatization [9, 10]. As a consequence, the sinus floor is located in close proximity to the alveolar ridge [11]. Various therapeutic alternatives have been proposed to overcome this limitation including lifting the vertical bone and sinus floor. However, the maxillary floor grafting is a method of attaining sufficient bone height for

posterior maxillary implant placement and is regarded as a predictable and highly successful procedure. Since it was first described by Boyne & James (1980) [12] this technique has proven its efficacy and reliability in a variety of clinical cases with the usage of different grafting materials and modifications of the original surgical protocol [13, 14]. This technique (lateral sinus floor elevation LSFE) is currently the most common surgery technique that includes drilling a window in the wall of anterolateral maxillary sinus bone and the dissection of Schneiderian membrane and the placement of bone graft. Implants are placed at the same stage or several months later depending on the residual ridge height. Nevertheless, a number of less invasive alternative methods of lateral wall approaches, such as tilted implants, zygomatic implants, pterygoid implants, short implants (less than 10 mm), restorations in cantilever or Summer's technique (also known as osteotomy of sinus floor elevation OSFE), which is routinely performed by surgeons when the alveolar ridge height exceeds 5-6 mm [15], have been indicated. Even a graftless transcrestal sinus floor elevation and sometimes a flapless one have been described as suitable methods to rehabilitate the posterior maxilla with implant-supported prosthesis [6, 17]. The sinus lifting is generally considered to be a safe surgical procedure with a high success rate unless the complications occur [18, 19, 20]. The complications related to sinus surgery are rarely reported in detail and their effects have been investigated even to a lesser extent [22]. The complications associated with the procedure and their impact on the implant successfulness and survival have been described. The most common surgical complication is the perforation of Schneiderian membrane which occurs in 7-44% of procedures [23-25]. The most experienced clinicians estimate their perforation rate to be approximately 25%. A higher frequency of perforation has been reported in smokers. Membrane perforations according to the literature are strongly associated with the appearance of postoperative complications leading to the acute or chronic sinus infections, loss of grafting material and the disruption of normal sinus physiology [22, 25]. The perforation should be treated immediately to avoid the displacement of the graft material into the sinus cavity and subsequent sinusitis. Although Khoury and Proussaefs et al. [24, 26] assume that there is a correlation between an implant failure and a sinus membrane perforation, no association between the membrane perforation and the implant survival has been found [22, 24]. Yet, both anatomical and technical factors have influenced the membrane perforation [27]. Sinus septa, a transient mucosa swelling, mucocoeles, a narrow sinus, an osteotomy design, an increased lateral wall can complicate the membrane elevation and enhance the risk of perforation during the surgery [25, 27-29]. Several attempts have been made to classify the membrane perforations. The famous classification has been proposed by Vlassis and Fugazzotto [27], who have proposed five classes based on the location and the difficulty of repairing [25]. The authors proposed several protocols to repair the membrane perforation intraoperatively using a variety of techniques and materials, including suturing and the usage

of a fibrin adhesive [26, 27]. Small perforations usually do not need a special treatment because the membrane folds on itself during the elevation. A proper understanding of the blood supply system of the maxillary sinus can be crucial in many instances. An intraoperative bleeding is the result of severing or damaging the branches of the vascular supply of the lateral wall of the sinus and the surrounding soft tissue. This bleeding is usually minor and of relatively short duration, but in some instances it can be profuse and difficult to control in time. The bleeding may come either from the soft tissue (extra osseous branch) during the flap elevation or directly from the lateral bone wall (intraosseous branch) during the osteotomy of the lateral window, especially with a rotary instrumentation. There is also a possibility of bleeding from the medial wall of the sinus if the posterior lateral nasal artery is damaged. Severe hemorrhages during maxillary sinus grafting are rather rare. Small vessels may be broken; if these are located in the exposed Schneiderian membrane it is better to allow the hemostasis to occur naturally, applying gauze under slight pressure. It is not recommended to use an electrocoagulator which may in fact cause membrane necrosis. The displacement of dental implants to adjacent anatomic structures such as the maxillary sinus is a rare complication but may have serious consequences (e.g. sensory disturbance, maxillary sinusitis, oroantral fistula). Since the case of implant migration inside the sinus cavity was already reported [30], other authors have depicted the occurrence of this adverse reaction in the maxillary and other paranasal sinuses. Most articles include a limited number of implants [30-33] and only a few articles include a slightly larger number of cases [34]. The migration of such implants in the ethmoid, sphenoid sinuses, orbit, nose and anterior cranial fossa is much more sporadic [35-37]. The displacement of dental implants during sinus surgery can be related to the poor bone quality or quantity, the poor surgical experience of the operator, the presence of an uncured perforation, too much implant tapping or the application of an excessive force [38]. The lack of implant preparation or its displacement or the presence of poor quality bone that have previously suffered an alveolar infection and consequent destruction may cause the implant migration. Different theories have been proposed to explain the mechanism by which implants migrate into the sinus, one of them being the selection of an inadequate treatment modality to rehabilitate the posterior maxilla (e.g. the lack of proper implant site), which, if not done properly, may lead to this serious complication [34]. The changes in the intrasinus and nasal pressures [32] are proposed as a primary factor referring to this complication. The autoimmune reaction to the peri-implant bone destruction caused by the implant, which leads to the loss of integration, [30] may result in this complication. Various treatment modalities from a conservative approach (i.e. leaving the migrated implant untreated under a monitoring) [32] to endoscopic transnasal procedures or a conventional Caldwell-Luc technique have been proposed to cure this complication. The implant migration into the maxillary sinus, which acts as a foreign body, may lead to maxillary

sinusitis and a chronic infection or the patient may remain asymptomatic. Rhino sinusitis, a well-known complication associated to the sinus lifting procedure [39, 40], is considered a major but infrequent complication requiring an urgent treatment in order to prevent some more serious complications, as the infection can spread throughout the graft and the sinus cavity or the adjacent anatomical structures and cause a life threatening risk [41]. Soft inflammatory mucosal changes do occur immediately after the operation. According to the literature, acute postoperative sinusitis occurs as a complication in up to 4.7% of sinus graft procedures [42]. Most often the infection appears after more than one week after the surgery. This disorder should be taken into consideration if the patient postoperatively complains of any of the following symptoms: headache, tenderness pain in the area of the maxillary sinus and rhinorrhea. The studies have supported the fact that the patients who have predisposing factors for sinusitis are more at risk of developing postoperative transient sinusitis. The wide range of reported percentages (3% to 20%) may be the result of different methods used for the diagnosing (i.e. clinical, radiographic, endoscopic). To date, in the modern literature no general treatment protocol for sinus graft infections that has been followed and evaluated in serial cases is described [43].

It is difficult to treat infected sinus grafts as the graft itself lies within the sinus cavity underneath the elevated sinus membrane. Yet, the previous experience in treating sinus graft infections with antibiotics usually has not resulted in the elimination of the graft infection, and a further complete graft removal has been necessary. Urban and colleagues [43] have described a treatment modality with the usage of surgical and pharmacological protocol to treat the sinus graft infection complication that salvages the graft and does not necessitate a complete removal of the graft. Mahler et al. [44] have reported a new "dome phenomenon" which has been observed in the infected lifted sinuses. The patients have undergone a surgical debridement followed by a complete healing. They have observed a dome of dense, solid material which has been located in the most superior place of the grafted area. Antral septum is the most common osseous anatomical variant seen in the maxillary sinus [5]. The prevalence of septa has been reported to be as much as 22% in the edentulous patient. The septa may be complete or incomplete on the floor, depending on whether they divide the bottom of the sinuses into sections. The sinus septa may create an extra difficulty at the time of surgery causing the membrane perforation. The wound dehiscence or the incision line opening occurs more commonly when a horizontal-ridge lifting is performed at the same time as a sinus graft surgery, or when the implants are placed above the residual crest and covered with the soft tissue. It may also occur when a soft tissue-supported prosthesis compresses the surgical area during its functioning before the suture removal. The consequences of the incision line opening are: a delayed healing, the leaking of the graft into the oral cavity and an increased risk of infection [46]. Overfilling the sinus can result in the blockage of the ostium, especially if the membrane in-

flammation or the presence of thickened sinus mucosa exists. The majority of sinus graft overfills do not have postoperative complications. If however, a postoperative sinus infection occurs without the initial resolution, the reentry and removal of a portion of the graft and changing the antibiotic protocol may be appropriate [46]. Postoperative maxillary surgical cysts have also been reported in the literature after the sinus graft surgery, however, they are extremely rare. In 1991 Misch et al. [45] reported one incidence of maxillary surgical cysts associated with the past sinus graft and blade implant. The complete enucleation was accomplished, and the healing was uneventful. The occurrence of a postoperative maxillary cyst following the sinus grafting is exceptionally rare. Usually the cyst is asymptomatic. The removal of the implants and the cyst is indispensable with the following re-grafting of the created empty space. The aim of the present study is to evaluate the complications associated with the maxillary sinus lifting and their impact on the subsequent implant treatment. In addition, this study is aimed to identify the factors that may contribute to the occurrence of those complications and suggest different therapeutic approaches to resolve them.

Material and methods

Patients

Within a 15-year period (1997-2012) 685 generally healthy patients, 318 males and 367 females, aged from 22 to 82 (average age 58.5), who have had partially or totally edentulous maxilla associated with various degrees of alveolar ridge atrophy and sinus pneumatization that have not allowed the placement of standard implants, have been selected for the surgical treatment of the bone deficiency to allow implant placement for fixed implant supported prosthesis. The patients have been initially examined and evaluated for the data collection, this has included:

- a) A general health status;
- b) The analysis of the oral status including inter-arch relationship and natural residual dentition of the opposite arch;
- c) A radiographic evaluation with panoramic radiograph and CT-scans;
- d) Dental study casts and a wax-up;
- e) An informed consent before the beginning of the treatment after giving the information about the treatment plan, including risks and complications of the treatment, which may occur as well as the potential benefits, and alternative treatment procedures.

A total of 1184 implants have been consecutively placed for restoration of partially edentulous sites or a single tooth of the posterior maxilla. Table 1 shows the patients distribution related to the gender and age.

It has been mandatory to thoroughly review the patients' medical history. A special attention has been paid to the patient related factors that might affect a bone healing prior to determining the suitability of a patient for this kind of procedures. All the patients have met the requirements of a

Table 1

| Distribution of Patients with Regard to Gender and Age | | | | | | | | |
|--|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| Gender | Age | | | | | | | Total |
| | < 20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | > 71 | |
| Female | 36 | 38 | 37 | 76 | 78 | 64 | 38 | 367 |
| Male | 32 | 35 | 36 | 66 | 63 | 53 | 33 | 318 |
| Total | 68 | 73 | 73 | 142 | 141 | 117 | 71 | 685 |

strict selection protocol (tab. 2).

Table 2

| Criteria Used for the Patient Selection | |
|---|--|
| Inclusion | |
| | Presence of at least 1 mm residual bone height (RBH) |
| | Good general health and patients with controlled health condition |
| | Stable mental health condition |
| | Ability to complete at least 24 months of clinical follow-up |
| | Willingness to provide a signed informed consent |
| Exclusion | |
| | Uncontrolled diabetes |
| | Evidence of sinus pathology e.g., chronic or acute sinusitis, cysts, tumours |
| | Presence of immunodeficiency |
| | Taking immunosuppressants |
| | Taking bisphosphonates |
| | Radiation therapy on the head and neck including maxilla |
| | Chemotherapy during 12-months period prior to the proposed therapy |
| | Heavy smokers – more than 20 cigarettes a day |

The candidates for sinus floor elevation (SFE) who have presented any condition that would affect the bone healing, either locally or systemically have been rejected. All the patients have been selected according to the specific inclusion criteria: an edentulous posterior maxilla, the posterior residual height at least 1mm to the sinus floor and no diagnosed bone disease or medication known to affect the bone metabolism. The patients have been in particular tested for seasonal allergies, allergic rhinitis or a sinus congestion, all of which may indicate a potential sinus pathosis. A patient with sinusitis, a sinus disease or invasive lesions has been referred to an ear-nose-throat (ENT) specialist for the treatment before the surgery. The current standard for radiographic imaging to identify a sinus disease is the CT scanning. All the patients have been clinically free of any pathology in the maxillary sinus. The individuals have been included in this study if they have been medically able to withstand the procedures and have possessed the insufficient residual bone to allow the placement of standard implants, and could receive the reconstructive procedures. The known factors that may influence the healing process of the bone graft, such as a general health condition,

a current medication and tobacco smoking have been documented. The tobacco taking has not been considered as an absolute contraindication for the SFE procedure. It has been mandatory to inform those patients about the increased risk of the implant loss and a peri-implant bone infection. They have been motivated to refrain from or at least reduce their smoking habits. The patients with any kind of abuse problems have been examined carefully. In many cases, some alternatives to implant therapy including the SFE procedure have been preferred. 125 patients have stated that they smoke 1 to 10 cigarettes a day, and those smoking more than 10 cigarettes per day have been asked to stop smoking before the surgery.

After a detailed clinical and radiographic examination all the patients have been given the detailed information about two treatment options:

- a sinus grafting procedure by lateral access with a simultaneous implant placement;
- a sinus grafting procedure by lateral access with a delayed implant placement.

586 patients have had partially edentulous maxilla (394 – unilateral, 192 – bilateral) and 99 patients – totally edentulous maxilla. Of the latter, 94 patients have presented a bilateral deficiency and 5 patients – a unilateral deficiency. The residual alveolar ridge height and width have been measured clinically by caliber and radio graphically using the panoramic radiographs and CT-scans. The preoperative CT scans have not managed to be made for all the patients since the CT scans are expensive and are difficult to access at the time many of these patients are treated. A residual height of 4 mm has been arbitrarily chosen as a “cut-off” measurement to determine the kind of surgical technique. If this has corresponded to the adequate bone width of at least 5 mm and adequate bone quality, these can be considered sufficient to provide the primary stability of the implants placed simultaneously by means of the sinus grafting procedure. Whereas there have been lower values (4 mm), generally, the elevation of the sinus with 6 months delayed implantation after this procedure has been needed. The appraisal of bone quality has been performed according to the classification of Lekholm and Zarb [47]. The stability of the implant has been evaluated objectively by the application of torque and perio-test measurement (Gulden, Laurrtal, Germany). The length of the implant has been used as a reference for the measurement of the peri-implant bone resorption, which has been expressed as a percentage of the implant length.

Grafting material

Two different grafting materials have been used: deproteinized bovine bone material (DBBM, Bio-oss, Geistlich Pharma, Wolhusen, Switzerland) and β -Tricalcium-phosphate, cerasorb (Curasan, Kleinostheim, Germany). The above have been employed as particulate grafting materials beneath resorbable collagen membrane (Epi-Gide, Geistlich Pharma, Wolhusen, Switzerland). The research patients have been divided into 4 groups according to the material used for the sinus lifting.

For 125 patients in β -Tricalcium phosphate group (T) β -Tricalcium phosphate has been used in the form of cerasorb sized 1000 to 2000 μ m. For 108 patients in β -Tricalcium phosphate + autogenous bone group (TA) β -Tricalcium phosphate mixed with the autogenous bone taken from the same surgical sites of the maxillary tuberosity has been used. The autogenous bone has been harvested using bone scrubbers and combined with β -Tricalcium phosphate, which has made up 50% of the mixture. For the next 285 patients only deproteinized bovine bone has been used, Bio-oss spongiosa type, with a particle size 1 to 2 mm. For 167 patients in the group using deproteinized bovine bone + autogenous bone (DA) 50 % of autogenous bone has been added to the deproteinized bone substitute like in group TA. During the surgical procedures all the combinations of graft materials have been mixed with patients' blood taken from the operation site. The authors have chosen to study β -tricalcium phosphate (β -TCP) for the sinus grafting. This alloplast is a derivate of hydroxyapatite, which is the mineral or inorganic component of bone. Hydroxyapatite is nonresorbable and acts as a scaffold for osteoconduction. As it lacks the growth factors, it has no osteoinductive properties, however, it does have osteoconductive properties. Among the xenografts, the natural bone material Bio-Oss (Geistlich Pharma, Wolhusen, Switzerland) has shown excellent osteoconductive properties and promising results in sinus floor elevation procedures.

Implant systems and characteristics

Titanium screw implants of 3.3, 3.75, 4.2 or 5 mm in diameter and of various lengths – 8, 10, 11.5, 13 and 16 mm, with internal hexagonal legs from Alpha Bio tech, MIS, Alpha Gate, Adin Israel have been used for all the patients.

Surgical technique

A total of 971 sinus grafting procedures with simultaneous and delayed implant placement using a window technique have been performed. All the patients have been subjected to the prophylactic antibiotic coverage. The patients have orally received 1.5 g clavulanate-potentiated amoxicillin (Augmentin 875 g) 1 hour before the surgical procedure; the penicillin allergic patients have received 450 mg clindamycin, which continued for 10 days of post surgery period. Immediately before the surgery, the patients have undergone a 3-minute mouth rinse with 0.2 % chlorhexidine gluconate. After the anesthesia by 2% Lidocaine with 1:100000 epinephrine a crested incision, slightly off the palatine level, has been made through the entire length of the edentulous area. At the level of the proximal aspect of the tooth that has mesially bordered the edentulous area an anterior releasing incision has been

made. Posteriorly, the releasing incision has been located in front of the tuberosity. A full thickness flap has been reflected to expose the lateral wall of the sinus. The mucoperiosteal flap has been reflected superiorly to the level of the molar buttress to expose the complete lateral wall of the maxilla. The elevation of the periosteum adjacent to the implant site has been minimized to preserve a blood supply to the alveolar crest. The periosteum has been reflected superiorly to the anticipated height of the lateral maxillary wall in fracturing. The soft tissues, overlying the cortical bone of the buccofacial wall of the maxillary sinuses, have been removed entirely to expose the bone surface in the required area. The antrostomy has been outlined with a 5 or 6 round bur in a straight hand piece at 2000 rpm under a copious external irrigation. Once the access has been delineated, the bur has been used to continue outlining the osteotomy until a bluish hue has been observed all around the access windows, indicating the closely underlying Schneiderian membrane. It has been obligatory to estimate the thickness of the buccofacial wall of the maxillary sinus to minimize the occurrence of a mucoperiosteal perforation during the antrotomy. The extra precautions have been required for the thick buccofacial wall to keep the mucoperiosteum of the sinus wall intact. To make sure that the outlined bone has been penetrated, it has been tapped gently all around the osteotomy with a blunt instrument until a movement has been visible, creating a rectangular window with rounded or elliptically shaped angles, ensuring that the inferior border is at least 2 to 3 mm superior to the sinus floor. The out fracture osteotomy or "off-the-wall" technique for sinus grafts, in which the complete 360 – degree osteotomy is performed, has been used. This opening is measured on average 6 mm in vertical dimension and 15 mm in the mesiodistal dimension. The location of the lateral window and its size affect the clinician's ability to elevate the membrane safely. The anterior portion of the sinus can be very narrow, requiring the coordination and vision possibility to prevent the membrane perforation. The ideal location for the window has been defined 3 mm superior to the sinus floor and 3 mm distal to the sloping anterior wall. The care has been taken of the sharp edges of an elevated bone window which may cause a laceration of the membrane. When bone scrapers were used to perform the lateral antrostomy, the lateral wall of the sinus was scraped and by itself provided the autogenous bone grafts. Working directly against the membrane has been avoided to decrease the risk of the membrane perforation. In twelve cases a discontinuity of the lateral wall has been known to exist as a result of an aggressive extraction, therefore a thickness flap dissection over the site has been performed to avoid a laceration of the sinus membrane. Once the lateral window was created, the sinus membrane was carefully peeled off the sinus floor and medial sinus wall until it became completely detached from the lateral and inferior walls of the sinuses, and the compartment for grafting material was created. Once there was a sufficient exposure, the membrane was examined for perforations. If no visible perforations have been observed, the space has been filled with saline, and the patient has been

asked to gently perform Valsalva maneuver. Air bubbles have indicated the presence of the perforation. The overlapping resorbable collagen membrane (Bio-Gide, Geistlich, Wolhusen, Switzerland) has been used to repair the perforations. After the sinus membrane has been elevated until it has become completely detached from the lateral and inferior walls of the sinus, the preparation of the implant sites has been undertaken in case the simultaneous implantation was planned. The implant sites have been marked using a surgical template and then drilled in the required areas. After filling the grafting material, the fenestrated lateral wall of the maxillary sinus has been covered with a resorbable collagen membrane, and the mucoperiosteal flap has been repositioned and sutured.

Results

A total of 685 patients (367 female and 318 male) have been treated. They have received 1184 implants and 971 sinuses have been elevated in one and two stage surgery. 399 unilateral (206 right and 193 left maxillary sinuses) and 286 bilateral sinus elevation procedures have been performed. The surgery has been carried out by the same surgeon. Normal clinical healing has occurred in most patients and has been characterized by maintaining the postoperative swelling for 48 hours that has decreased gradually and disappeared completely after 10 days. Any discomfort has been primarily associated with tension from the swelling or haematomas. The postoperative recovery has been uneventful in 923 out of 971 reconstructive procedure cases (95%). The healing period following the 923 procedures of sinus lifting has passed without complications. Minor nasal bleedings occurred in 120 cases. 125 patients have claimed to be light smokers (less than 10 cigarettes a day). Although they all were informed about the negative effects of smoking on bone regeneration, none of them has stopped their habits.

1122 of 1184 inserted implants have resulted to be osseointegrated after 5 years of prosthetic loading (cumulative survival rate 94.7%). In this study, the RBH has been 1-2 mm for 23.5% of the placed implants, 2-4 mm for 49.0% of the placed implants and 4-6 mm for 27.5% of the placed implants. The bone resorption has been mainly seen apically, but in some cases – also marginally.

Implants survival and success rates

The average follow-up period of implants lasting after the beginning of prosthetic loading has been 59 months. Out of 1184 implants placed in grafted sinuses, 23 implants in 10 patients have been removed due to the loss of integration, untreatable peri-implantitis or chronic pain. Of these, 8 have been removed before the abutment connection, while 15 have been removed after the start of prosthetic loading. A total of additional 12 implants in 12 sinuses have failed to integrate prior to uncovering, and those have been removed by the second-stage surgery. Five of them have been successfully replaced with larger diameter implants (5 mm) at the time of their removal without any additional bone grafting; another 16 implants were lost between the second stage surgery and the first year follow-up examination.

Totally 11 implants were lost between the third and fifth

following years. For the failed implants the pre-surgical height was respectively 4 and 5 mm and the implant diameter was 3.75, 4.2 mm, and a perio-test value was -5 and -4. These implants have been substituted by the 5.0 mm diameter implants at the same surgical stage and restored after an additional three months healing.

Eighteen implants placed in the grafted sinus, although still in function, have not answered the success criteria due to the peri-implant bone resorption rates higher than those proposed for the successful implants [1]. The overall survival and success rates of implants placed in grafted sinus have been 97.8% and 94.7%.

The main cause of implant failure (67.2%, n = 42) has been infection followed by the loss of integration (12.8%) (n = 8) and severe bone loss (20%, n = 12). The bone loss because of the infection has also been reported.

A total of 162 single implants have been placed in 123 patients in isolated grafted maxillary sinus sites. All the implants placed have had the length of at least 11.1 and 13 mm to achieve an implant-crown ratio ≥ 1.0 .

The followed peri-implant conditions such as radiographic marginal bone resorption, pocket depth and perio-test values of all the implants evaluated at the last examination have been recorded.

The residual ridge height has ranged between 1 and 6 mm. The mean RBH has been 4.8 mm.

All the patients included in the study have fulfilled the follow-up. 288 patients were followed for 5 years, 210 – for 4 years and 187 – for 3 years. Xenograft (DBBM Bio-Oss, Geistlich Pharma) has been the most frequently used grafting material (22.5% of cases). It has been used in both large (39.4% of cases) and small (47.0% of cases) granules or in combination of the both (13.5% of cases). Autogenous bone in combination with DBBM and β -TCP has been used in 9.5% and 5.0% of cases respectively. Another bone substitution, β -TCP alone, has been used in 13% of cases after SFE surgery; here the patients have reported only a moderate discomfort in the surgical sites during the first week of healing. All the patients with fixed prostheses have been rehabilitated. The implant surgery procedure has been performed in two stages after 6 months healing by insertion of a single implant or 2 to 4 implants in unilateral cases.

The postoperative examination after the bone graft procedure has showed an available bone height of the edentulous regions measured from the crest to the superior part of the graft 14.2 mm on the right side and 13.8 mm graft on the left side.

Of the implants placed after graft consolidation 38.0% have been placed by a single stage procedure and 62% have been placed by a two-stage procedure.

The perio-test values for the evaluated implants at 6th and 12th months examination ranged from -7 to +5 and every time the values decreased, ranging from -8 to +3 for the 1184 implants evaluated at the 5th year examination. To summarize the clinical and radiographic results, all remaining 1122 implants were considered successfully integrated at the 5th year examination. With respect to the given procedure, 953

implants (80.5%) have been placed in grafted sinuses without any other associated procedures, 142 implants (12.5%) have been placed in sinus lifted regions along with horizontal bone grafts, and 89 implants (7.5 %) have been placed in the sinuses by cortical split technique. The five-year implant survival rate for these groups have been 94.6%, 93.1% and 91.0% respectively. Clinically all 1122 followed implants have showed no signs of major peri-implant infection or detectable mobility throughout the healing period. All the implants have exhibited the preferable position, which allowed the abutment connection to the implant for the further prosthetic rehabilitation.

Intraoperative complications

Intraoperative Bleeding

Vascular bleeding has been observed in 52 sinus elevation procedures. In these clinical cases a number of techniques to control the vascular bleeding have been used – electro-cautery and the use of a vasoconstrictor (1:50000 epinephrine) for controlling the soft tissue bleeding that occurs in some cases while releasing incisions before the elevation of the mucoperiosteal flap are made. A care was taken not to damage Schneiderian membrane by the electro-cautery.

If the bleeding has occurred from intraosseous vessels, crushing the bleeding channel to compress the bone and vessel has been made to stop the bleeding. Because of the small size of the artery the bleeding has been usually controlled by pressing it with a gauze pad for several minutes resulting in a clot formation within the bone channel around the artery. We have been especially concerned about finding a possible compromise regarding the vessel because of the large size of the intraosseous artery for fourteen young patients (30-35 years old). In those young patients the incidence of bleeding has been reduced by performing the osteotomy of lateral window not to the full height due to the location of the intraosseous artery.

Schneiderian membrane perforation

In 44 sinuses, where the sinus membrane has been torn or perforated (fig. 1), the fragility of the remaining membrane has been increased, and care and delicacy has been required to complete the elevation. The perforated membrane has been elevated around the perforation site carefully from the floor, medial and anterior bony walls to allow the blood supply from the bony walls to vascularize the graft, and a resorbable collagen membrane (Bio-Gide; Geistlich, Wolhusen, Switzerland) has been placed over the area to facilitate the sinus membrane dissection and elevation. In 18 patients small perforations of the sinus membrane have not been treated, as these defects have been closed by folding of the lifted membrane or a self-repair with a small blood clot has been accomplished. To avoid the shifting tendency we have used a large membrane (20 x 30 mm size) and left a portion of it outside the folding on the lateral wall in superior direction. A total of 224 implants have been placed in the sinus perforated cases. Fourteen failures have occurred in the given cases. The implants have been removed prior to the loading. In these cases the areas have been re-augmented and the implants have been placed after additional 6 months of healing. In 16 cases where the septa have

been the lateral window has been lengthened in the anterior and posterior directions so that the window has been located both anterior and posterior to the septum. This has allowed the membrane elevating from the both sides of the septum, and it has been impossible to elevate the membrane from a septum without perforating it. In 26 cases a large membrane perforation has been observed after unsuccessful repair and suturing. The repair has been accomplished according to the technique introduced by Proussaefs and Lozada [24] to repair extra large perforated membrane. The collagen membrane surrounds the graft material and seals the lateral access window. In no case it has been necessary to cancel the grafting procedure and subject the sinus membrane to healing. The grafted material has been placed against the medial wall, and implants have been placed by means of the surgical procedure according to the manufacturer's protocols. It has been critical to accomplish the primary stability for the residual bone and for the remainder of the graft material to fulfill the compartment to the contour of the lateral wall. A bio absorbable membrane has been used to close the lateral wall. There have been 5 punctual lesions, which have not required any special treatment. These perforations have been classified according to the simplified classification of the membrane perforation made by Fuguzzotto and Vlassis [27].

After the sinus floor elevation with perforation one dehiscence of the gingival wound has taken place, the fact that has extended the healing time but has caused no further graft or implant loss as there has been no connection to Schneiderian membrane.

Migration of implants into the maxillary sinus

In our research in 2 cases dental implants have displaced into the maxillary sinus cavity. One of them was displaced at the time of surgery and the other migrated several years after the placement due to a spontaneous implant loss (fig. 2). Case 1: A 53-year-old woman has been referred to our private practice to undergo the sinus elevation with simultaneous implantation. While being inserted during the surgery the dental implant was displaced into the sinus lumen. A panoramic radiograph has revealed the presence of the implant within the superior region of the maxillary sinus. The maxillary sinus has been carefully inspected until the migrated implant could be visible and removed. This manipulation is not questioning the completion of the surgical procedure as planned. Case 2: A 56 year-old woman has undergone the grafting with simultaneous implantation of 3 implants in the right sinus. No complications have occurred during the surgery. The implants have been considered to be stable at the surgery time. Prior to the second-stage surgery the panoramic radiograph has detected a displacement of the implant into the right maxillary sinus. The patient has been in a good health state and had no sinus complains. A thorough history, clinical and radiographic examinations including the CT scan have revealed neither history nor actual sign of sinus related pathology. The implant has been located in the region of the ostium. The patient has been prepared for the implant removal. To remove the implant in the right maxillary sinus, the lateral wall of the sinus has been fenestrated with a round

bur; a care has been taken to preserve as much grafting material as possible. A small part of the placed grafting material has been removed to reach the raised sinus membrane. A one cm incision has been made through the membrane and the inspection of the maxillary sinus has been performed. Thereafter, the implant has been visible and could be removed with forceps. The perforation site in the sinus membrane has been sutured with vicryl (Ethicon, Germany) and covered with

absorbable collagen membrane (Bio-Gide). After grafting the space underneath the sutured membrane the mucoperiosteal flap has been repositioned and sutured with monofilament. The postoperative period has been uneventful. The patient has received a broad spectrum antibiotic and a nasal decongestant for one week and has been instructed to use a 0.2% chlorhexidine mouth rinse for 2 weeks. No complication has been observed postoperatively. Four months after the second

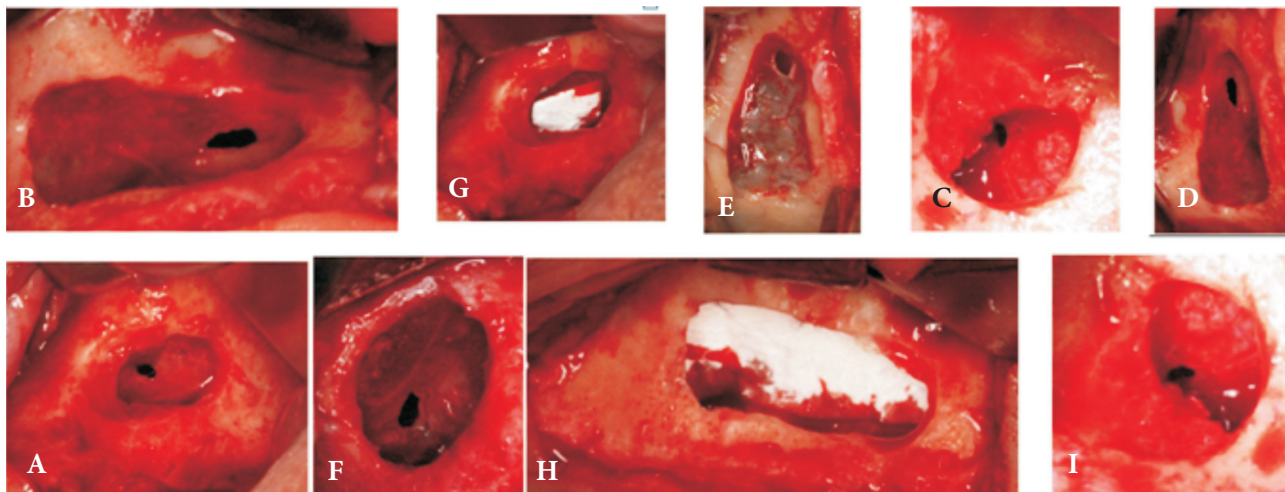


Fig. 1. Membrane perforation of different sizes (A, B, C, D, E, F, I) sealed with resorbable collagen membrane and graft material (G, H).



Fig. 2. Implant migrated into the maxillary sinus.

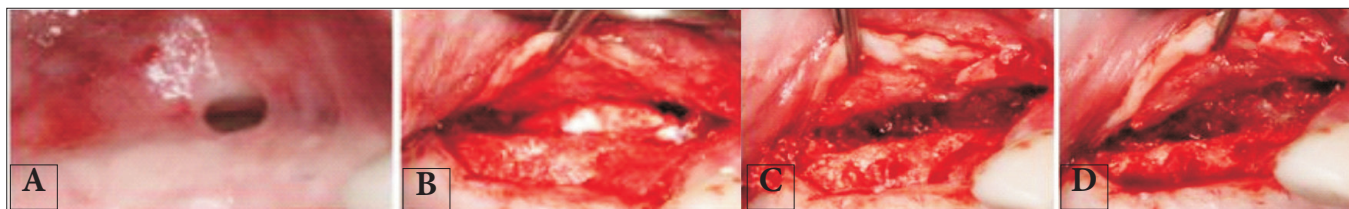


Fig. 3. Formation of a fistulous tract (a), infected grafted area (b, c, d).

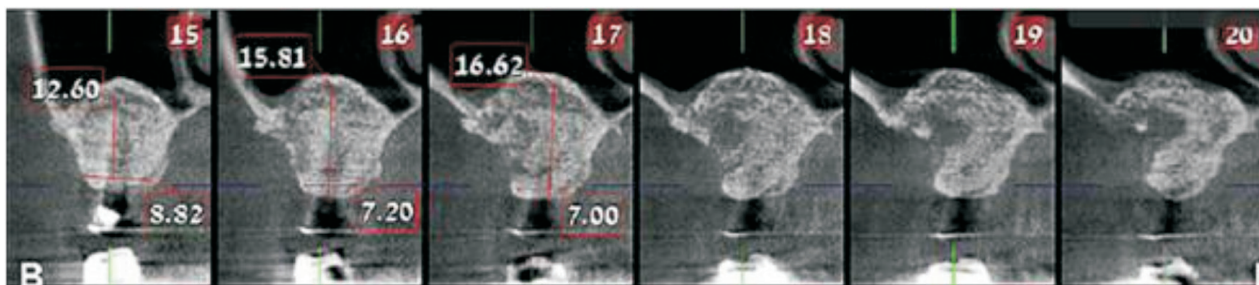


Fig. 4. CT scan showed a radiolucent area in the center of the grafted area with a cloud-shaped radiopacity at the most superior border of the sinus cavity.

bone grafting and implant removal the bone consolidation has seemed to be sufficient for the placement of an implant. Three months after the prosthesis has been made and during the follow-up period of 5 years no maxillary sinus complains have been noted and no implants have been lost.

“Dome phenomenon”

The “dome phenomenon” has been observed in infected lifted sinuses of one patient. A 56 year-old man has undergone the sinus lifting with simultaneous implant placement. The sinus has been grafted with DBBM (Bio-oss, Geistlich, Switzerland) and covered with collagen membrane (Bio-Guide, Geistlich, Switzerland). Schneiderian membrane has been intact. The patient has received antibiotics (Augmentin 875 mg) for 10 days and has been instructed to use the mouth rinse of 0.2 chlorhexidine. Four weeks postoperatively, suppuration with fistulous tract into the oral cavity (fig. 3A) has been seen as well as a facial swelling, a severe pain, an abscess and a loss of graft particles through the fistula. The additional antibiotics have been prescribed: 1.5 g/d Amoxicillin clavulanate (Augmentin 875 mg, Smithkline, Beecham, Brentford, Fliddlesex) and 1 g Metronidazole (Haupt pharma, Livron-Sur-Drome, France). After 10 days the clinical symptoms have improved and the pain has subsided. Four months postoperatively the patient has appeared with an acute abscess along with facial swelling at the surgery site. The obtained panoramic radiograph has showed the loss of integration of one implant. The infected area has been treated surgically and the implant has been removed along with the inflammatory tissue by means of granulation. The superior border of the lifted sinus has been intact with dense, solid tissue separating the remaining defect from the sinus cavity (fig. 3B, 3C, 3D). It has appeared that the infection did not yet covered the entire graft. Post operation panoramic radiograph has showed the radiopaque dome at the most superior border of the lifted sinus. After treating the infection the acute symptoms have disappeared within 48 hours, and the patient's healing has gone uneventfully afterwards. The total healing time prior to the implant placement has been 7 months for this patient. After the healing period the defect has demonstrated a bone fill and has greatly reduced in size. The CT (fig. 4) scan has showed a radiolucent area in the center of the grafted area with a cloud-shaped radiopacity at the most superior border to the sinus cavity. New implants have been inserted and the gap has been filled with additional DBBM (Bio-oss). No further complication has been evident. The implants have been loaded four months after the placement and are still in function 5 years after the operation.

Deproteinized bovine bone (Bio-oss, Geistlich) and fully synthetic ceramic graft material (cerasorb, Curasans, Kleinstheim, Germany) within 100 to 400 μm particle size have been used in all the cases.

Postoperative complications

Sinus graft infection

In the postoperative period twenty two patients have experienced varying degrees of sinusitis symptoms from thickening the sinus mucosa to a purulent infection. One or more

clinical symptoms of sinus graft infection they experienced between the first and fourth weeks after the sinus elevation were the following: an abscess, a severe pain, a recurrent facial swelling, a fistulous tract extending into the oral cavity, a loss of graft particles through the fistula or through the borders of the flap (“popcorn sign”). A postoperative CT scan has been performed for all the patients to evaluate the involvement of the sinus lumen. Thirteen patients have showed the sinus involvement according to the performed CT scans. Six patients have showed thickening of the sinus membrane and two patients have showed a complete pacification of the sinus cavity. Thirteen patients have developed an acute infection in the operated right maxillary sinus. After the treatment by antibiotics (Augmentin 875 twice a day) the site has been incised and drained under the local anaesthesia.

The last patient experienced a severe pain 1 to 2 weeks after the surgery which has disappeared later. No additional clinical symptoms occurred in this patient for 5 weeks, then the patient has had a high temperature and a recurrent facial swelling without an intraoral fistula, and this time a surgical intervention has been considered necessary. A combined treatment regime for sinus graft infection has been performed – both the surgical intervention to treat the infected graft material and the systematic pharmacologic treatment for the infection. All sinus graft infections have been treated locally with the same surgical approach. The full-thickness flap from the performed sinus floor elevation procedure has been re-elevated to expose the bone graft. Any loose grayish-looking graft particles floating on the purulent exudates and any loose membrane pieces have been removed and the site has been irrigated with a sterile saline, until a more confined, intact, stable, immature, healthy looking graft material has been visible. It has appeared that the infection did not involve the entire graft. A subjective decision is to determine which graft zone is not subjected to the infection. A locally applied antibiotic has been used empirically to treat the remainder of the sinus graft and reduce the risk of the persistent infection. 100 to 200 mg of doxycycline powder with saline has been placed in the bone graft for two minutes and then has been washed out with a sterile saline. To ensure the formation of a blood clot the defected place has been gently curetted to establish bleeding of the area resulting in a five-wall defect within the sinus graft and preserving the elevated sinus. The flap has been closed and sutured for a primary closure. There has been no the detectable communication between the defect and the sinus cavity in the patients including the two patients who have had a concomitant sinusitis. All the patients have received a systemic medication to prevent the infection spreading throughout the remaining graft and the sinus or other adjacent vital anatomic structures. A systemic antibiotic (Augmentin 875 mg, twice a day) and an anti-inflammatory medication (50 mg diclofenac potassium three times a day) have been administered for 1 week following the surgery. A nasal decongestant spray has been used three times a day for four days by the patients with concomitant sinusitis. The total healing time prior to the implant placement has been

extended to allow a new bone formation in the 5-wall defect area. Any remaining bone deficiencies have been grafted after the time of the implant placement. In 5 procedures the graft infection has occurred despite the absence of clinically detectable dehiscence and the graft has had to be partially or totally removed. Nevertheless, in 3 patients it has been still possible to complete the prosthetic rehabilitation by modifying the dimension, position and/or number of the originally placed implants, while only in 2 patients, due to the total loss of grafted bone, the implant placement has been impossible.

Wound dehiscence

The dehiscence of the surgical wound has occurred in 3 patients treated with sinus grafting along with guided horizontal bone regeneration. In 3 patients the exposed bone graft has been treated only with cautious curettage, antibiotic therapy, chlorohexidine gel and spontaneous healing by secondary intention. No clinical signs of infection have been found in 2 patients and the patients have been rehabilitated with the implants according to the pre-operative plan. The implants have undergone a normal integration and it has been possible to complete the prosthetic rehabilitation successfully. In one patient the infection has occurred despite this treatment and the graft has had to be partially removed until a spontaneous healing has been completed.

Peri-implant infection

The follow-up examination has revealed that 54 implants in 23 patients have developed local peri-implant infections. Local irrigation of the peri-implant sulcus with chlorhexidine digluconate 0.2 % twice a day for two weeks has been initiated, and then the implants have been subjected to the open flap surgery. The peri-implant infection has been successfully treated. In 5 patients 8 implants have been surgically removed 12 months later because of increasing pain in the peri-implant region. The patients have reported a slight improvement of the state.

Atypical facial pain

One patient (a female of 39 years old) has experienced an unexplained facial pain in the right maxilla after the sinus grafting and delayed insertion of 3 implants. The pain has started a few weeks after the implant placement. No clear cause for the pain could be defined even after consulting an ear, nose and throat (ENT) specialist and a neurologist. The diagnosis has been "atypical facial pain". The implants have been removed later. The patient has reported a subsidence of the pain after a short period of time.

Discussion

Maxillary sinus floor elevation and grafting with biomaterial via a lateral approach is a safe and predictable procedure, which also allows implant placement in severely resorbed posterior maxillae. Multiple modifications of the original sinus lifting technique [12] have been proposed, which comprise a variety of biomaterials [46] and techniques [47, 48]. All the approaches have demonstrated a high predictability, regardless of the grafting material employed on condition that they are applied following an evidence-based approach [13, 14, 49].

If the residual bone volume is more than 5 mm in height the primary stability of the implants can usually be achieved [50] and it has also been our experience if there has been less than 5 mm of available residual bone. A two-step procedure has been recommended. The possibility of placing all the implants in one-stage is advantageous for the patient as it reduces the number of the procedures and the time needed to complete the prosthetics. Regardless of the surgery procedures still some problems can exist, ranging from discomfort to other complications in the sinus cavity [22, 39, 42, 45, 51, 52].

The most commonly reported intraoperative complication of sinus lifting is a membrane perforation [22-25, 27]. It has been reported to occur in 7-35% of sinus floor elevation procedures [6, 22, 25, 26]. In the present study the rate of membrane perforation has been 4.5%. The reported complication rates vary considerably. They start with 12% in the study of 965 sinus floor elevations reviewed retrospectively. The common rates of a meta-analysis are 18.4 %. Two other studies have described values of 6 perforations in 30 operations (20%) and 51 out of 216 cases (23.6%). The highest value in the literature is 36 out of 81 (44%) [22]. Our complication rate is the lowest of the reported rates. Schneiderian membrane on the whole contributes to an adequate graft healing, probably due to its high reparative potential [53]. This factor is essential to maintain the sinus cavity isolated from grafting material and implants. The 45 sinuses with membrane perforation have not shown any significant complications during the healing period or at the time of implant placement. On the contrary, other authors [24] have suggested that a sinus membrane perforation larger than 2 mm could be associated with reduced bone formation and a successful management of the implant compared to the sinus without a membrane perforation. To explain this fact it can be hypothesized that the displacement of a biomaterial through the sinus membrane can lead to transient or chronic sinusitis in 10% to 20 % of sinus elevation cases [51] and, thus, question the implant survival. Dislocated bone particles may also initiate a local inflammation and subsequent severe resorption of the bone graft [24]. Aimetti et al. [54] have observed that the presence of free moving alien bodies may lead to the initial phlogosis of the mucosa with edema and progressive obstruction of the nasosinus osteum leading to the reduced ventilation and mucociliary clearance. Several authors have recommended the usage of a resorbable collagen membrane for the sinus membrane repair [24], expecting it to seal the perforated membrane. Vlassis and Fugazzotto have introduced a classification for the perforated sinus membrane based on the location and difficulty to repair. A recent study has found out that the survival rates of implants placed under reconstructed membranes correlate inversely with the size of the perforation [55]. On the contrary, Schwartz-Arad et al. [22] have found no correlation between postoperative complications of the membrane perforations and the implant survival. In our study, however, the size of the perforation correlates with the implant failure. Although the high success rate of implant survival in our study complies with the studies, the present study smaller defects up to 5

mm have been covered with collagen membrane, and larger defects, more than 5 mm, have been additionally sutured to close the dehiscence, albeit with higher implant failures. In order to avoid the perforation, the surgeon should incorporate various precautions into the treatment plan and, thus, reduce the risk. The presence of the antral septa increases the risk of perforation during the procedure. It has been proposed that the regenerative result of the bone-grafting procedure is inferior to sinus membrane perforations and that simultaneous implant placement should be conducted following the repair of severe perforations [25]. According to the results of the present study, the membrane perforation should not be considered as an absolute contraindication to the simultaneous implant placement. However, lower implant survival values may appear in the cases of severe perforations.

The present study has showed no significant correlation between the occurrence of complications and the type of filling material used in the maxillary sinus lifting. The new bone formation has taken place within 6 months after the sinus lifting procedure. The radiographic evaluation of the lifted areas has showed no discrepancies in the amount of the regenerated bone between the sinus where only xenografts have been used and those where a 1:1 mixture of autogenous bone and xenograft particles has been used. The sinus graft infection is a major but infrequent complication; a meta-analysis has revealed that infections occur in up to 4.7 % of sinus graft procedures [42]. The treatment modalities of sinus graft infections reported in the literature include drainage through the bony window and the systematic administration of antibiotics, an endoscopic exploration of the sinus and surgical exploration and rinsing [39]. The signs and symptoms of the sinus graft infections are described in the clinical cases of this paper. Doud Galli et al. [56] have stated that the obstruction of the sinus by mucosal edentulous and particulate graft material may result in sinusitis. They presented the cases of chronic sinusitis following a sinus lifting surgery. Timmenga et al. [57] have evaluated the influence of sinus lifting on the development of maxillary sinus pathology by means of endoscopy. Only 4.5 % of the patients have developed sinusitis. It has been concluded that the occurrence of postoperative chronic sinusitis appears to be limited to the patients with a predisposition for this condition and these factors need to be considered before performing the sinus lifting. Carmelli et al. [40] have stated that the appearance of an irregular (more than 5 mm) circumferential or complete mucosal thickening is associated with an increased risk of the sinus outflow obstruction and therefore an ENT consultation is recommended. Five patients have undergone an endoscopic inspection via the nasal cavity, which has indicated a maxillary sinus ostium obstruction that has been cleared with endoscopy, the drainage has been provided and a full recovery has been obtained. Urban and colleagues [43] have described a treatment regime for infected grafted sinuses with no defective communications between the infected graft and the sinus cavity. They have presented the successful usage of surgical and pharmacological regimes to treat this complication that does not necessitate a complete

removal of the graft. The patients with a communication between the infected graft and the sinus cavity or those who have developed the infection have been treated aggressively by a complete graft removal and/or endoscope sinus surgery. Our cohort patients have experienced the moderate sinus graft infections which have been controlled by a local approach supported by the antibiotic administration. Early evaluation of the symptoms is critical to prevent a spread of the infection and its progression to the sinus cavity and additional vital structures which, in turn, may lead to a complete graft removal. A report of a new bone formation without a graft material during the sinus elevation demonstrates a similar phenomenon [58], as well as in cases of the spontaneous bone regeneration after a postoperative sinus graft infection [44]. This study also presents a phenomenon, where a dense solid bone has been in the superior spot of the grafted area, in spite of an inflammatory complication that necessitates a surgical treatment. This dome has provided a 3 to 4 wall defect inside the grafted sinus, which has been repaired with regenerated bone and permitted the implant insertion without the need of additional sinus lifting. It is noteworthy that there are alternative treatments for the cases of the acute sinus infection. These include the removal of the infected grafted materials as well as re-grafting or placing a membrane over the window to prevent soft tissue ingrowths. The incidence of peri-implantitis of different degrees, which has been identified in 18% of the placed implants in our study correlates with the results of the recently reported studies. The Lindhe & Meyle [59] consensus report shows that peri-implant infections of all types of implant therapy are a very common lesion. They report that peri-implant mucositis has occurred in 80% of the subjects and in 50% of the implant sites. Peri-implantitis has been identified in 28-56% of the subjects and in 12-43% of the implant sites. Peri-implant infections are usually linked with a poor oral hygiene, a history of periodontitis [60] and cigarette smoking. Other risk factors such as diabetes, alcohol consumption and genetics are defined to a less extent. Dental implants migrated to paranasal sinuses have been reported over the last 15 years, a total of 62 implants migrated to paranasal sinuses have been described in the last few years. There are two phases of migration characteristic of implants located in the sinus cavity: (a) the displacement of dental implants during their placement, (b) the migration of dental implants after their Osseo integration. The displacement of dental implants during their placement is easily understandable. It can be related to the poor bone quality or quantity, the surgical inexperience of the operator, the presence of an untreated perforation, an excessive tapping on the implant or the application of an excessive force [38]. The migration of the implant from its initial position to the maxillary sinus may occur two weeks or two months later, or after several years of its adequate functioning. The implant migration may cause the sinus disorder as in the cases described by Regev and associates [30], or the patient may remain asymptomatic like in the present cases. The reasons for the implant migration are still unknown. It can be an inadequate implant anchorage and,

therefore, a lack of primary stability as well as an inadequate preparation or placement of the implant or weakness of the bone as a result of osteoporosis or osteopenia. However, the mechanism of an implant migration to the maxillary sinus several years after its loading is easier to understand and this has been the case of the patient presented in our study whose implant migrated after 8 years of functioning. Various mechanisms have been proposed to explain the migration of an implant to the maxillary sinus, and these fall under 3 main headings: 1) changes in intrasinus and nasal pressures; 2) an autoimmune reaction to the implant, causing the peri-implant bone destruction and endangering an Osseo integration; 3) the resorption produced by an incorrect distribution of occlusal force as proposed by Regev and coworkers [30]. Moreno et.al [61] has showed that the incidence of implant migration to the sinus cavity is higher for the cylindrical implants as compared to conical ones as well as for the narrower implants and when the implants were placed in smokers. In one case of our study a cylindrical implant migrated to the sinus cavity several years after its loading. The implant displacement or migration to the maxillary sinus is an increasingly serious complication influenced by multiple implants, patients and surgeons related factors. Understanding that helps to identify these factors minimizes the risk of developing this undesirable complication.

Conclusion

A sinus floor elevation is a predictable procedure with low morbidity and an expected implant survival rate well above 90% for midterm and long-term periods. Complications may occur during and after the sinus surgery. The implant placement in atrophic sites commonly requires the site development and, therefore, advanced surgical skill and experience to reduce the risk of complications. The presence of complications, which can occur despite the taken precautions, emphasizes the importance of thorough clinical and radiograph evaluation before performing the sinus lifting procedure. It is also recommended to expand the routine dental CT scans to include the maxillary sinus ostium to ensure that the nasoostium is patent. Early recognition of the signs and symptoms of the sinus graft infection is crucial to eliminate the infection and prevent its progression to the sinus cavity and additional vital structures. The intraoperative sinus membrane perforation does not represent a significant risk factor for the implant survival.

The sinus infection has occurred in 4.5% of patients which complies with the modern literature.

We need to educate our dentists concerning the risks associated with the atrophic maxillary posterior area and recommend an advanced training and cooperation as well as encourage the referrals and teamwork. These should be the ways to prevent the complications.

References

1. Albrektsson T, Zarb G, Worthington PM, et al. The long term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 1986;1:11-25.

2. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, et al. A long-term follow-up study of Osseo integrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 1990;5:347-359.
3. Lekholm U, van Steenberghe D, Hermann I, et al. Osseo integrated implants in the treatment of partially edentulous jaws: a prospective 5-year multicenter study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 1994;9:627-635.
4. Weber HP, Crohin CC, Fiorellini JP. A 5-year prospective clinical and radiographic study of non-submerged dental implants. *Clinical Oral Implants Research.* 2000;11:144-152.
5. Leonhardt A, Grondahl K, Bergstrom C, et al. Long-term follow-up of Osseo integrated titanium implants using clinical, radiographic and microbiological parameters. *Clinical Oral Implants Research.* 2002;13:127-132.
6. Stricker A, Voss PK, Gutwald R, et al. Maxillary sinus floor augmentation with autogenously bone-grafts to enable placement of SLA-surfaced implants: preliminary results after 15-40 months. *Clinical Oral Implants Research.* 2003;14:207-212.
7. Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17:232-236.
8. Cawood JI, Howell RA. Reconstructive preprosthetic surgery. I. Anatomical considerations. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991;20:75-82.
9. Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for the placement of dental implants: Anatomy, physiology and procedure. *Implant Dent.* 1999;8:36-46.
10. Thomas GJ. Sinus lifts: A possible solution to the atrophic maxilla. *J Macomb Dent Soc.* 1990;29:9-11.
11. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, et al. Bone healing and soft tissue contour changes following a single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry.* 2003;23:313-323.
12. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal of Oral Surgery.* 1980;38:613-616.
13. Wallace SS, Froum SK. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of Periodontology.* 2003;8:328-343.
14. Pjetursson BE, Tan WV, Zwahlen M, et al. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *Journal of Clinical Periodontology.* 2008;35:216-240.
15. Summers RB. Sinus floor elevation with osteotomes. *J Esthet Dent.* 1998;10:164-171.
16. Topalo V, Atamni F. Flapless transalveolar osteotomy of sinus floor elevation with simultaneous implantation without graft material: secondary implant stability. *Clinical Oral Implants Research.* 2009;20(9):978.
17. Thor A, Sennerby L, Hirsch JM, et al. Bone formation at the maxillary sinus floor following simultaneous elevation of the mucosal lining and implant installation without graft material: an evaluation of 20 patients treated with 44 Astra Tech implants. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2007;65:64-72.
18. Pikos MA. Maxillary sinus membrane repair: report of a technique for large perforations. *Implant Dentistry.* 1999;8:29-34.
19. Wiltfang J. Onlay augmentation versus sinus lift procedure in the treatment of the severely resorbed maxilla: a 5-year comparative longitudinal study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2005;34:885-889.
20. Ziccardi VB, Bets NJ. Complications of maxillary sinus augmentation. In: Jensen OT (ed). *The Sinus Bone Graft.* Chicago: Quintessence, 1999;201-208.
21. Cunningham CD, Slattery WH, Luxford WM. Postoperative infection in cochlear implant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:109-113.
22. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *Journal of Periodontology.* 2004;75:511-516.
23. Levin L, Herzberg R, Dolev E, et al. Smoking and complications of onlay bone grafts and sinus lift operations. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 2004;19:369-373.

24. Proussaefs P, Lozada J, Kim J, et al. Repair of the perforated sinus membrane with a resorbable collagen membrane: a human study. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*. 2004;19:413-420.
25. Shlomi B, Horowitz I, Kahn A, et al. The effect of sinus membrane perforation and repair with Lambone on the outcome of maxillary sinus floor augmentation: a radiographic assessment. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19:559-562.
26. Khoury F. Augmentation of the sinus floor with mandibular bone block and simultaneous implantation: a 6-year clinical investigation. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1999;14:557-564.
27. Vlassis JM, Fugazzotto PA. A classification system for sinus membrane perforations during augmentation procedures with options for repair. *Journal of Periodontology*. 1999;70:692-699.
28. Van den Bergh JP, ten Bruggnkate CM, Disch FJ, et al. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clinical Oral Implants Research*. 2000a;11:256-265.
29. Van den Bergh JP, ten Bruggnkate CM, Krekeler G, et al. Maxillary sinus floor elevation and grafting with human demineralized frozen dried bone. *Clinical Oral Implants Research*. 2000b;11:487-493.
30. Regev R, Smith RA, Perrott DH, et al. Maxillary sinus complications related to endosseous implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10:451-461.
31. Flanagan D. A method to receive a displaced dental implant from the maxillary sinus. *Journal of Oral Implantology*. 2009;35:70-74.
32. Galindo P, Sanchez-Fernandez E, Avila G, et al. Migration of implants into the maxillary sinus: two clinical cases. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20:291-295.
33. Nakamura N, Mitsuyasu T, Ohishi M. Endoscopic removal of a dental implant displaced into the maxillary sinus: technical note. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2004;33:195-197.
34. Chiapasco M, Felisati G, Maccari A, et al. The management of complications following displacement of oral implants in the paranasal sinuses: a multicenter clinical report and proposed treatment protocols. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2009;38:1273-1278.
35. Cascone P, Ungari C, Filiaci F, et al. A dental implant in the anterior cranial fossae. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 10.1016/j.ijom.2009.07.017
36. Haben CM, Bayls R, Frenkiel S. Dental implant migration into the ethmoid sinus. *Journal of Otolaryngology*. 2003;32:342-344.
37. Griffa A, Viterbo S, Boffano P. Endoscopic-assisted removal of an intraorbital dislocated dental implant. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;778-780.
38. Varol A, Turker N, Goker K, et al. Endoscopic retrieval of dental implants from the maxillary sinus. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2006;21:801-804.
39. Barone A, Santini S, Sbordone L, et al. A clinical study of the outcomes and complications associated with maxillary sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21:81-85.
40. Carmeli G, Artzi Z, Kozlovsky A, et al. Antral computerized tomography pre-operative evaluation: relationship between mucosal thickening and maxillary sinus function. *Clinical Oral Implant Research*. 2010;78-82.
41. Pjeturrson B, Lang N. Elevation of the maxillary sinus floor. In: Lindhe J, Lang N, Karring T. (eds). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, ed 5. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2008;1106.
42. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: Clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(suppl):218-236.
43. Urban IA, Nagursky H, Church C, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of sinus graft infection after sinus floor elevation: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27:449-457.
44. Mahler D, Levin L, Zigdon Het al. The "dome phenomenon" associated with maxillary sinus augmentation. *Clin Implant Dent and Relat Res*. 2009;11:e46-e51.
45. Misch CM, Misch CE, Resnik RR, et al. Postoperative maxillary cyst associated with a maxillary sinus elevation procedure: A case report. *J Oral Implantol*. 1991;17:432-437.
46. Galindo-Moreno P, Avila G, Fernandez-Barbero JE, et al. Clinical and histologic comparison of two different composite grafts for sinus augmentation: a pilot clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19:755-759.
47. Vitkov L, Gellrich NC, Hannig M. Sinus floor elevation via hydraulic detachment and elevation of Schneiderian membrane. *Clinical Oral Implants Research*. 2005;16:615-621.
48. Galindo-Moreno P, Avila G, Fernandez-Barbero JE, et al. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clinical Oral Implants Research*. 2007;18:376-382.
49. Pjeturrson BE, Rast C, Bragger U, et al. Maxillary sinus floor elevation using the (transalveolar) osteotomy technique with or without grafting material. Part I: implant survival and patients' perception. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20:667-676.
50. Mangano C, Bartolucci EG, Mazzocco C. A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2003;18:23-30.
51. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(suppl 4):124-133.
52. Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, et al. Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. *J Prosthet Dent*. 1999;82:307-311.
53. Srouji S, Ben-David D, Lotan R, et al. The innate osteogenic potential of the maxillary sinus Schneiderian membrane: an ectopic tissue transplant model simulating sinus lifting. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2010;39:793-801.
54. Aimetti M, Romagnoli R, Ricci G, et al. Maxillary sinus elevation: the effect of macrolacerations and microlacerations of the sinus membrane as determined by endoscopy. *International Journal of Periodontics and Restorative Density*. 2001;21:581-589.
55. Hernandez-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clinical Oral Implants Reseach*. 2008;19:91-98.
56. Doud Galli SK, Lebowitz RA, Giacchi RJ, et al. Chronic sinusitis complicating sinus lift surgery. *American Journal of Rhinology*. 2001;15:181-186.
57. Timmenga NM, Raghoebar GM, Boering G, et al. Maxillary sinus function after sinus lift for the insertion of dental implants. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;55:936-939.
58. Lundgren S, Anderson S, Gualini F, et al. Bone reformation with sinus membrane elevation: A new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation. *Clin Implant Relat Res*. 2004;6:165-173.
59. Lindhe J, Mayle J. Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(suppl. 8):282-285.
60. De Boever AL, Quirynen M, Coucke W, et al. Clinical and radiographic study of implant treatment outcome in periodontally susceptible and non-susceptible patients: a prospective long-term study. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20:1341-1350.
61. Galindo-Moreno P, Pafial-Molina M, Avila G, et al. Complications associated with implant migration into the maxillary sinus cavity. *Clin Oral Implant Res*. 2012;23:1152-1160.

Anlage and development of the nasal region in the embryonic period of human ontogenesis

*N. B. Kuznyak, T. V. Protsak

M. G. Turkevich Department of Anatomy, Bukovinian State Medical University
1, Rizhska Street, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: anatomy@bsmu.edu.ua Manuscript received March 15, 2013; accepted April 03, 2013

Abstract

A morphological investigation of 32 histological sections of human embryos by means of their fixation in 10-12% solution of neutral formalin has been performed. The preparations have been dehydrated by carrying them through a battery of alcohols with the subsequent pouring into paraffin. The serial histological sections have been made by a sliding microtome, then coloured by keeping them in hematoxylin and eosin or boric carmine within 1-3 days, and studied by a microscope or a binocular magnifying glass MBS-10. To study the peculiarities of the form, position and relief of the structures of the nasal area the classical methods of the graphic and plastic reconstruction have been used. The morphometry has been made by a micro ruler. It has been established that at the beginning of the embryonic period nasal placodes are anlagen, while in the middle of the embryonic period the nasal fossae are formed on their free surface. The nasal fossae are restricted by horseshoe-shaped eminences that are thickened in the form of toruli – the initial stage of the formation of the middle and lateral nasal processes. Later on an intensive growth of the nasal fossae and the adjacent structures occurs and as a result they are transformed into nasal cameras. At the end of the embryonic period a break of the nasal cameras into the primary oral cavity with the formation of the primary choanae takes place. The nasal septum is formed via a fusion of the middle nasal processes. The primary nasal cavity is separated from the primary oral cavity by the primary palate.

Key words: nasal region, embryo, anatomy, ontogenesis, human.

Закладка и развитие носовой области в зародышевом периоде онтогенеза человека

*Н. Б. Кузьяк, Т. В. Процак

Реферат

Исследование проведено методом изготовления последовательных гистологических срезов 32-х свежих зародышей человека путем их фиксации в 10-12% растворе нейтрального формалина. Препараты обезживали проведением их через батарею спиртов с последующей заливкой в парафин. Санным микротомом изготавливали последовательные гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином или борным кармином в течение 1-3 суток и изучали под обычным микроскопом или бинокулярной лупой МБС-10. Для изучения особенностей формы, положения, рельефа структур носовой области использовали классические методы графического и пластического реконструирования. Морфометрия производилась микролинейкой. Установлено, что в начале зародышевого периода закладываются носовые плакоды, а в середине зародышевого периода на их свободной поверхности формируются носовые ямки. Носовые ямки ограничены подковообразными возвышениями, которые утолщены в виде валиков – начальная стадия формирования среднего и бокового носовых отростков. В дальнейшем происходит интенсивный рост носовых ямок и смежных структур, вследствие чего они превращаются в носовые камеры. По окончании зародышевого периода происходит прорыв носовых камер в первичную ротовую полость с образованием первичных хоан. Носовая перегородка формируется путем слияния средних носовых отростков. Первичную носовую полость от первичной ротовой полости отделяет первичное небо.

Ключевые слова: носовая область, зародыш, анатомия, онтогенез, человек.

Введение

В настоящее время уже ни у кого не возникает сомнений относительно необходимости в разработке медицинских аспектов современной эмбриологии, без чего невозможно решать такие важные вопросы практического здравоохранения, как проблемы бесплодия [1, 2], лечения врожденных и наследственных заболеваний, трансплантации органов и тканей и т.д. [3, 4, 5]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно из 140 млн. рожденных в мире детей большой процент рождается с серьезными аномалиями. Без основательного исследования различных факторов, определяющих нормальный и патологический процессы внутриутробного развития [6], невозможна антенатальная охрана

здоровья детей [7]. Проблема, связанная с выявлением критических периодов в структурных преобразованиях органов и систем, недостаточно разработана и требует проведения дальнейших исследований [8]. Многочисленные аномалии, встречающиеся в клинической практике в большинстве случаев можно объяснить, лишь изучив их необычную топографию и глубоко осознав соответствующие эмбриональные явления, т. е. на основе изучения происхождения и взаимодействия органов и структур, которые со временем приобретают свойственные им формы.

Развитию носовой полости человека посвящено немало исследований [9], однако практически ни в одной публикации не освещены конкретные сроки закладки и

дальнейшей дифференциации эмбриональных зачатков, которые участвуют в ее формировании.

Таким образом, в отечественной и зарубежной литературе данные о нормальном анатомическом развитии носовой полости, а именно, о становлении её стенок, недостаточны. Многие работы имеют узконаправленный характер, что не позволяет говорить о наличии единой морфологической теоретической базы в этой области.

Материал и методы

Исследование проведено методом изготовления последовательных гистологических срезов 32-х свежих зародышей человека путем их фиксации в 10-12% растворе нейтрального формалина не менее 15-и суток. После фиксации биологические объекты в течение 1-2 суток промывали в проточной воде, затем их погружали на 24 часа в 35% раствор спирта. Затем окрашивали гематоксилином и эозином или борным кармином в течение 1-3 суток. Препараты обезживали проведением их через багарею спиртов с последующей их заливкой в парафин. С помощью санного микротомы изготавливали последовательные гистологические срезы, которые изучали под обычным микроскопом или бинокулярной лупой МБС-10. Для изучения особенностей формы, положения, рельефа структур носовой области использовали классические методы графического и пластического реконструирования. Морфометрия производилась микролинейкой.

Обсуждение результатов исследования

На основе изучения серий гистологических препаратов 4-й недели внутриутробного развития теменно-копчиковой длины (ТКД) 4,0-5,0 мм обнаружено, что имеется ротовая ямка, ограниченная сверху лобным бугром, внизу – сердечным выступом и по бокам – верхнечелюстными отростками, ее заднюю границу образует челюстная дуга.

Носовой полости, как таковой, еще не существует. Однако внизу и по бокам от лобного бугра плотно расположенные клетки эктодермы образуют две утолщенные пластинки, представленные 4-5-рядным цилиндрическим эпителием. По периферии пластинок эпителиальные клетки незначительно выступают над уровнем эктодермы, образуя подковообразное возвышение, которое открыто в ротовую ямку.

В области средней части упомянутых утолщений эпителия у зародышей ТКД 6,0 мм возникает незначительное углубление эпителия в подлежащую мезенхиму – это начальная стадия закладки носовых плакод (рис. 1). Они размещены в кранио-каудальном направлении и их размер не превышает 120 мкм, а ширина – 66 мкм. Толщина эпителия носовых плакод равна 18 мкм, а местами – 22 мкм, максимальное расстояние между их медиальными концами – 1080 мкм.

При изучении серий гистологических срезов эмбрионов ТКД 7,0-7,5 мм установлено, что здесь впячивание эпителия носовых плакод становится несколько более выраженным, и на свободной поверхности плакод об-

разуется углубление – начальная стадия формирования носовых ямок, стенки которых покрыты 4-6-рядным цилиндрическим эпителием толщиной 34-38 мкм, и глубина ямок не превышает 62 мкм. Кранио-каудальный размер закладки ямок не превышает 176 мкм, а ширина – 86 мкм. Их продольная ось расположена почти вертикально. Каудальные концы ямок расположены несколько ближе друг к другу – на расстоянии 1340 мкм. Расстояние между краниальными концами достигает 1394 мкм.

Подковообразные возвышения, которые ограничивают края носовых ямок, утолщаются в виде валиков. Открытые концы носовых ямок направлены к углам первичной ротовой полости. Указанные валики представляют собой начальную стадию формирования среднего и бокового носовых отростков, которые ограничивают носовые ямки. Поперечный размер среднего носового отростка не превышает 216 мкм, а вертикальный – 110 мкм. Поперечный размер бокового носового отростка не превышает – 190 мкм. Расстояние между медиальными концами средних носовых отростков равно 1130 мкм.

При изучении серий гистологических срезов и пластических реконструкций носовой области зародышей ТКД 8,0-8,8 мм, установлено, что эпителий, который покрывает носовые ямки продолжает впячиваться в подлежащую мезенхиму в дорсальном направлении. Также увеличивается размер носовых отростков, которые растут в каудальном направлении и как бы нависают над первичной ротовой полостью.

Носовые ямки выстланы цилиндрическим эпителием толщиной 34-42 мкм, ядра его клеток располагаются в 4-6 рядов. Глубина носовых ямок достигает 98 мкм, высота – 186 мкм, а ширина – 98 мкм, расстояние между ними достигает 1300 мкм.

Поперечный размер средних носовых отростков у зародышей ТКД 8,8 мм составляет 260 мкм, а вертикальный – 280 мкм, боковых носовых отростков – соответственно 226 и 244 мкм. Происходит постепенное сближение средних носовых отростков. Расстояние между ними уменьшается до 1090 мкм.

Книзу и латерально от боковых носовых отростков размещаются верхнечелюстные отростки, которые растут медиально и несколько вперед. Они приближаются к боковым носовым отросткам, однако на данной стадии развития сообщения между ними еще не нет. Их разделяет небольшая щель, которая связана с зачатком глаза.

У зародышей ТКД 9,5-10,0 мм происходит интенсивный рост носовых ямок и смежных структур. При изучении пластических реконструкций носовой области зародышей ТКД 10,0 мм выявлено, что носовые ямки вследствие интенсивного роста и впячивания эпителия в подлежащую мезенхиму, превращаются в слепо заканчивающиеся мешочки (носовые камеры), которые растут в дорсальном направлении и несколько каудально, но соединения между ними еще нет (рис. 2). Носовые камеры выстланы высоким многорядным цилиндрическим эпителием. На гистологических срезах носовые камеры имеют форму полулунной щели, открытой в противопо-

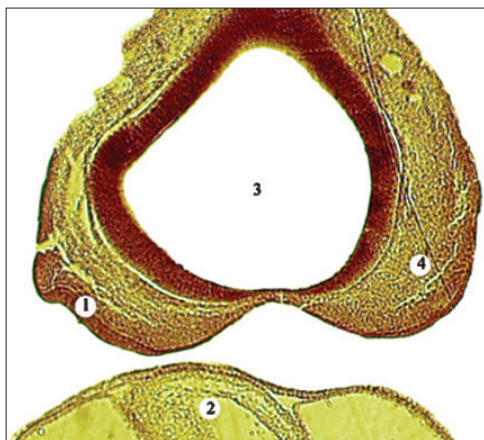


Рис. 1. Фронтальный срез зародыша человека ТКД 6,0 мм. Микрофото. Гематоксилин-эозин. Об. 8, ок. 7.
1 – Носовая плакода; 2 – Зачаток сердца;
3 – Полость конечного мозга; 4 – Мезенхима.

ложную сторону второй камеры, их каудальные концы размещаются ближе чем краниальные. Глубина носовых камер достигает 546 мкм, они расположены на расстоянии 158 мкм от первичной ротовой полости, однако отделены от нее мезенхимой толщиной 112 мкм, которая находится между эпителием, покрывающим носовые камеры, и эпителием, покрывающим первичную ротовую полость. Высота и ширина носовых камер почти не меняются: высота – 212 мкм, ширина – 108 мкм. Внутренняя поверхность носовых камер гладкая.

Переднезадняя ось носовых камер размещается косо. Их начальные отделы расположены на расстоянии 1284 мкм друг от друга, а задние концы – на 1126 мкм.



Рис. 2. Сагиттальный срез головы зародыша человека ТКД 10,0 мм. Микрофото. Гематоксилин-эозин. Об. 8, ок. 7.
1 – Носовая камера; 2 – Первичная ротовая полость; 3 – Зачаток языка.

На описанной стадии развития значительно увеличиваются носовые отростки, особенно средние, поперечный размер которых достигает 664 мкм, вертикальный – 754 мкм, размер поперечного и вертикального боковых носовых отростков соответственно – 446 и 420 мкм. Носовые отростки представлены мезенхимой, покрытой слоем эпителиальных клеток, ядра которых расположены в 1-2 ряда.

На медиальных поверхностях каждого из средних носовых отростков имеется хорошо выраженный выступ, благодаря которому происходит постепенное сближение средних носовых отростков. Расстояние между ними еще достаточно велико – 856-884 мкм. Поверхностями, обращенными друг к другу, средние и боковые носовые отростки ограничивают первичные ноздри, которые еще остаются внизу незамкнутыми, так как верхнечелюстные отростки, хотя и растут к срединной линии и вперед, но с боковыми носовыми отростками еще не срастаются. Медиальные концы верхнечелюстных отростков расположены на уровне свободных нижних концов средних носовых отростков.

У зародышей ТКД 11,0-12,0 мм происходит дальнейший рост носовых камер назад и несколько каудально, по направлению к первичной ротовой полости, но сообщения между ними еще нет. Расстояние между носовыми камерами и первичной ротовой полостью – 86 мкм, глубина носовых камер – 548 мкм, а высота – 224 мкм.

Верхняя, нижняя и боковая стенки носовых камер гладкие, а на медиальной стенке, в средней ее части, появляется углубление – зачаток органа Якобсона.

Средние носовые отростки направлены книзу и латерально. Продольный их размер у зародышей 12,0 мм, ТКД равен 926 мкм, а ширина – 788 мкм. Боковые носовые отростки имеют длину 854 мкм и ширину 608 мкм, они направлены книзу и медиально. Расстояние обращенных друг к другу краев средних носовых отростков достигает 858 мкм.

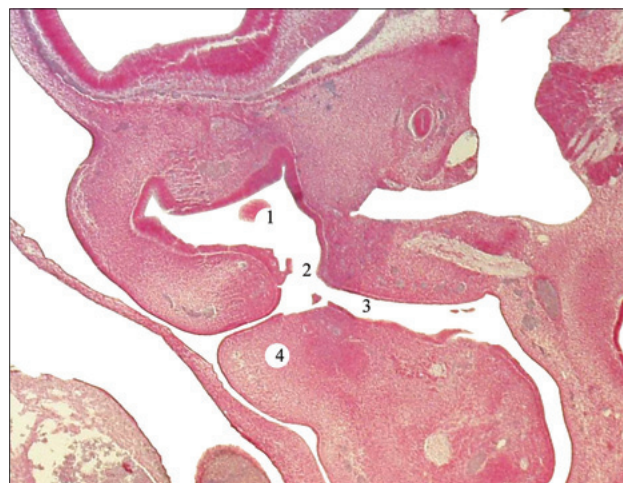


Рис. 3. Сагиттальный срез головы зародыша человека с ТКД 13,5 мм. Микрофото. Гематоксилин-эозин. Об. 8, ок. 7.
1 – Первичная носовая полость; 2 – Первичные хоаны;
3 – Первичная ротовая полость; 4 – Зачаток языка.

Продолжается рост верхнечелюстных отростков, их переднезадний размер увеличивается до 1524 мкм, а высота – до 758 мкм. На этой стадии развития происходит их соединение с боковыми носовыми отростками. Их свободный край находится у нижнего конца среднего носового отростка.

В конце зародышевого периода (зародыши ТКД 13,0-14,0 мм) происходит прорыв носовых камер в первичную ротовую полость, в результате чего устанавливается связь между первичной носовой полостью, первичной ротовой полостью и глоткой (рис. 3).

Обе половины первичной носовой полости имеют изогнутую форму – направлены сначала дорсально, а затем несколько каудально, к первичной ротовой полости. Переднезадний размер первичной носовой полости равен 692 мкм. Расстояние между верхними краями равно 1328 мкм, а нижними – 996 мкм. Высота первичной носовой полости не превышает 664 мкм, ширина – 184 мкм. Каждая половина первичной носовой полости начинается отверстием – первичной ноздрей. Она ограничена латерально – боковым носовым отростком длиной 772 мкм и шириной 558 мкм, и медиально – передним краем носовой перегородки, которая образуется в результате соединения средних носовых отростков. Вертикальный размер носовой перегородки равен 668 мкм, поперечный – 882 мкм и переднезадний – 486 мкм.

Сзади вертикальный размер первичной носовой полости постепенно уменьшается, и в местах прорыва в первичную ротовую полость образуются округлой формы первичные хоаны. Расстояние между первичными хоанами не превышает 890 мкм.

Первичную носовую полость от первичной ротовой полости отделяет первичное небо, толщиной 288 мкм, шириной 1136 мкм и длиной 278 мкм.

На этой стадии развития на боковой стенке первичной ротовой полости появляется небольшой выступ – зачаток небного отростка. Данный выступ представлен мезенхимой верхнечелюстного отростка, покрытой 3-4-рядным эпителием. На фронтальных срезах он имеет форму конуса, направленного вершиной к языку, и расположенного на уровне нижнего края. Высота небного отростка равна 210 мкм, переднезадний размер не превышает 426 мкм, а свободный его конец выступает в первичную ротовую полость на 108 мкм. Все стенки первичной носовой полости гладкие. Верхнечелюстные отростки уже соединяются с боковыми носовыми отростками.

Таким образом, проведенные морфологические исследования начальных стадий развития носовой области человека в зародышевом периоде свидетельствуют о том, что закладка и формирование носовой полости является сложным процессом, который тесно связан со становлением смежных образований.

Большое значение имеют закладка и рост носовых и верхнечелюстных отростков, которые существенно влияют на формирование начальных отделов будущей

носвой полости. Считаем, что критическими периодами является время образования первичной носовой полости и ее соединение с первичной ротовой полостью, а также время формирования первичного неба, ноздрей и хоан. Нарушение этих процессов может привести к появлению аномалий развития ноздрей и верхней губы.

Поэтому, используя новые методы морфологических исследований, необходимо провести дальнейшее изучение развития носовой области в последующих возрастных периодах, особенно в предплодном, когда формируется окончательная (вторичная) носовая полость и ее стенки.

Выводы

1. К концу зародышевого периода образуется первичная носовая полость, которая отделена от первичной ротовой полости первичным небом и открывается в нее через первичные хоаны.

2. Носовая перегородка образуется путем слияния средних носовых отростков.

3. Вследствие выпячивания эпителия боковых стенок первичной ротовой полости начинает формироваться постоянное небо.

References

1. Magomedov M.M. Khirurgicheskoe lechenie zabolevaniy nosa i okolonosovykh pazukh v usloviyakh dnevnogo stacionara [Surgical treatment of the diseases of nose and paranasal sinuses in a day hospital] / M.M. Magomedov, Kh.M. Butaeva, Sh.I. Ibragimov // Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]. – 2010. – № 4. – S. 56-57.
2. Keith L. M. Before We Are Born, 7th Edition. Essentials of Embryology and Birth Defects / L.M. Keith, T. V. N. Persaud // Path. – London, 2008. – 368 p.
3. Vares Y.E. Travmatichni kisti schelep. Suchasniy poglyad na problemu [Traumatic cysts of jaws. Modern view on the problem] / Y.E. Vares, S.V. Melnik // Ukr.med.almanakh [Ukr. med. almanakh] – 2006. – Т. 9, № 6. – S. 165-167.
4. Surikov E.V. Kliniko-anatomicheskaya kharakteristika travm nosa [Clinical and anatomical characteristic of nasal traumas] / E.V. Surikov, I.V. Ivanets // Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology] – 2009. – № 5. – S. 78-80.
5. Keith L.M. The Developing Human, 8th Edition / L.M. Keith, T.V.N. Persaud // Clinically Oriented Embryology: Path. – London, 2008. – 536 p.
6. Kalinovska I.V. Klinichna otsinka fetoplatsentarnoi nedostatnosti pri vagitnosti, uskladnenoi gestozom [Clinical evaluation of fetoplacental insufficiency in pregnancy complicated by preeclampsia] / E.V. Surikov, I.V. Ivanets // Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology] – 2009. – № 5. – S. 78-80.
7. Hirurgicheskaya pomoshch novorodzhennym – printsipi organizatsii [Surgical help to the newborns – the principles of organization] / Y.N. Aleynikov, D.V. Voronin, A.V. Karagan i dr. // Detskaya hirurgiya [Pediatric surgery] – 2005. – № 2. – S. 46-47.
8. William J.L. Anatomy: Development, Function, Clinical Correlations Saunders / J.L. William // – 2002. – 752 p.
9. Maslovskiy S.Y., Vnesok M.F. Kaschenka u rozvitok embriologii v Ukraini [Contribution of M.F. Kaschenka in the development of embryology in Ukraine] / S.Y. Maslovskiy, L.O. Zaychenko, I.I. Shestitko // III Natsion. kongr. anatomiv, histologiv, embriologiv i topografoanatomiv Ukraini: "Aktualni pitannya morfologii" [Actual questions of morphology] (Kiev, 21-23 zhovtnya. 2002 r.) mater.konf. – Ternopil: Ukrmedkniga, 2002. – S. 200-201.

Assessment of the results of surgical treatment of lumbar spinal stenosis in different age groups

Yu. E. Pedachenko^{1,2}, E. P. Krasilenko^{1,3}, *A. P. Bodiu⁴

¹Academician A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Kiev, Ukraine

²Department of Neurosurgery, National Academy of Postgraduate Study, Kiev, Ukraine

³Institute of Nuclear Medicine and Radiation Therapy, Kiev, Ukraine

⁴Department of Spinal Surgery, Institute of Neurology and Neurosurgery
2, Korolenko Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: bodiu.aurel@gmail.com. Article received May 20, 2013; accepted June 03, 2013

Abstract

Our material is based on the data referring to 570 patients of different age groups, who have been operated for lumbar spinal stenosis (with or without disc pathology). The patients after decompressive and decompressive – stabilizing operations have showed an improvement in 97.4% of cases according to MacNab criteria. In the group of young patients there has been an improvement in 96.6% cases, in the group of middle-aged patients – 97.6%, in the group of aged patients – 97.8% and in the group of senile patients – 100%. In spite of the high efficiency of operations, there has been registered a decline of satisfaction with surgical results along with the growing in age. A complex of assessment scales has been elaborated and proved to be useful for the evaluation of the clinical dynamics (general and symptomatic), level of physical activity and satisfaction with the results of the surgery. In the early postoperative period it has been recommended to assess the amount and regress of pain using Visual Analogue Scale and Swiss Spinal Stenosis score (SSSS), and the regress of functional disturbances and paresis – using an American Spinal Injury Association scale and SSSS. In the late postoperative period it is important to evaluate the motor activity, but the main importance is attributed to the evaluation of quality of life and working adaptation of the patient.

Key words: lumbar spinal stenosis, surgery, groups by age, symptoms.

Оценка эффективности хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала у больных разных возрастных групп

Ю. Е. Педаченко^{1,2}, Е. П. Красиенко^{1,3}, *А. П. Бодю⁴

Реферат

Оценена эффективность хирургического лечения 570 больных разных возрастных групп со стенозом поясничного отдела позвоночного канала. Отличные и хорошие результаты (по шкале MacNab) в отдалённом периоде после декомпрессивных и декомпрессивно-стабилизирующих операций получены у 97,4%. У лиц молодого возраста они составили 96,6%, среднего возраста – 97,6%, пожилого возраста – 97,8%, старческого возраста – 100%. Наряду с этим, по данным опроса самих оперированных, отмечается тенденция к снижению удовлетворённости результатами операции по мере увеличения возраста пациентов на момент операции. Обоснован выбор комплекса оценочных шкал и опросников для изучения динамики клинической симптоматики (в целом и по синдромам), уровня физической активности пациентов, их удовлетворённости результатами хирургического лечения. В раннем послеоперационном периоде ориентироваться следует, прежде всего, на регресс болевого синдрома, оцениваемый по визуальной аналоговой шкале боли и швейцарской шкале оценки пациента со спинальным стенозом Swiss Spinal Stenosis score (SSSS), а также на регресс лёгких двигательных нарушений с оценкой по шкале American Spinal Injury Association и SSSS. В отдалённом послеоперационном периоде также имеет значение определение состояния двигательной функции, но наибольшее значение приобретает оценка повседневной активности и трудовой адаптации пациента (по SSSS).

Ключевые слова: стеноз поясничного отдела, хирургия, возрастные группы, симптомы.

Актуальность темы

В современной медицине всё большую актуальность приобретают оценка и прогноз результатов проводимого лечения. Как в хирургии, так и в нейрохирургии, в частности, эти вопросы выходят за общепринятые рамки показателей летальности и инвалидизации и относятся к таким понятиям как «качество жизни, связанное со здоровьем». Встающие перед практикующим врачом задачи прогнозирования результата лечения, оценки качества лечения с целью усовершенствования хирургических подходов и методик не до конца решены [9, 19, 28]. Об этом свидетельствует большое количество разнообразных оценочных шкал, каждая из которых учитывает тот

или иной аспект качества жизни и проведенного лечения пациентов с различными видами нейрохирургической патологии, но в то же время не является универсальной т.к. оставляет в тени другие аспекты [15].

Выбор инструмента оценки должен проводиться с учётом специфики изучаемой нозологической единицы, стадии заболевания, надёжности, валидности и чувствительности применяемых тестов, а также удобства их клинического использования [2]. Лишь при выполнении данных условий возможно адекватно изучить изменения самочувствия и состояния больного, сделать непредвзятые выводы относительно качества и эффективности оказанной медицинской помощи в каждом конкретном случае и дать оценку методам лечения в целом [24].

Цель – определить комплекс оценочных шкал для изучения эффективности хирургического лечения больных разных возрастных групп со стенозом поясничного отдела позвоночного канала.

Материал и методы

Изучена эффективность хирургического лечения 570 больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала в возрасте от 16 до 80 лет. Средний возраст оперированных составил 48 ± 12 лет. Мужчин – 306 (53,7%), женщин – 264 (46,3%). Все больные распределены на возрастные группы (ВГ) в соответствии с классификацией ВОЗ (1983 г.): молодой возраст (ВГ-1) – 15-29 лет (29 человек), зрелый возраст (ВГ-2) – 30-44 года (197 человек) средний возраст (ВГ-3) – 45-59 лет (250 человек), пожилой возраст (ВГ-4) – 60-74 года (89 человек), старческий возраст (ВГ-5) – от 75 лет (5 человек).

Предметом оценки стали ведущие клинические синдромы стеноза поясничного отдела позвоночного канала, инвалидизирующие больных и обеспечивающие основные показания к хирургическому лечению – болевой синдром (отмечаемый практически у всех больных) [6] и синдром двигательной дисфункции (у 65,6%) [12], а также выраженность симптомов заболевания и общее физическое состояние пациентов, их удовлетворённость результатами хирургического лечения [10, 14, 17]. Исследование проводилось в динамике – непосредственно перед операцией и в следующие послеоперационные периоды: ранний (I) – до 3 недель, промежуточный (II) – от 3 недель до 6 месяцев, отдалённый (III) – после 6 месяцев. Послеоперационное наблюдение продолжалось 2,3–10 лет (в среднем 5,9).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистических программ STATA 12.0. Оценка различий между всеми группами в каждом из периодов (до операции и после) проводилась по критерию Краскела-Уоллиса [18]. Различия показателей каждой из возрастных групп по всем периодам оценивались по критерию Фридмана [1]. При парных сравнениях использовался критерий Уилкоксона-Манна-Уитни [22, 33]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно критериям шкалы MacNab (которые хоть и были впервые опубликованы еще в 1971 году, широко применяются для оценки исходов хирургического лечения вертеброгенной патологии) выделяют 4 возможных результата операции [21]:

- отличный – нет боли и ограничений подвижности, возврат к прежней работе и прежнему уровню активности;
- хороший – редкие/периодические некорешковые боли, уменьшение выраженности имевшейся симптоматики, возвращение к работе с незначительными ограничениями;
- удовлетворительный – некоторое повышение функ-

циональной активности, больной остаётся нетрудоспособным/ прикованным к постели;

- плохой – сохраняются симптомы компрессии корешка, необходимо повторное оперативное вмешательство.

Проведенный анализ результатов лечения согласно шкале MacNab после операции показал следующие результаты (табл. 1).

Из представленных данных следует, что к исходу периода наблюдения по группам в целом отличные и хорошие результаты после декомпрессивных и декомпрессивно-стабилизирующих операций получены у 97,4% оперированных. Однако шкала MacNab не лишена недостатков, к которым мы относим некоторую субъективность, а также затруднения при трактовке отдельных результатов лечения. Так, у лиц, которые на момент операции не являлись нетрудоспособными и прикованными к креслу, результат по данной шкале будет хорошим даже при отсутствии динамики, что не соответствует действительности.

Поэтому мы считаем целесообразным применить и оценку синдромов до и после операции. По нашим данным у 65,6% поступивших на хирургическое лечение пациентов со стенозом позвоночного канала выявляется перманентный либо преходящий двигательный неврологический дефицит, частота которого увеличивается с возрастом (табл. 2).

Нарушение двигательной функции в отдельной мышечной группе оценивалось по общепринятой 6-бальной шкале ASIA (American Spinal Injury Association):

0 – полное отсутствие движений, паралич;

1 – пальпируемое или визуально определяемое напряжение мышц;

2 – выраженный парез; активные движения возможны при исключении влияния силы тяжести;

3 – умеренный парез; возможны активные движения с преодолением силы тяжести;

4 – лёгкий парез; возможны активные движения, пациент не может преодолевать активное препятствие;

5 – норма.

Регистрация силы одного (пострадавшего) миотома проводилась при монорадикулярной симптоматике (табл. 3).

Вместе с тем у больных с полирадикулопатией (ПР) и радикуломиелопатией (РМ) необходимо регистрировать силу большего числа миотомов. Это связано с тем, что изначально шкала ASIA была разработана для оценки повреждений спинного мозга на шейном уровне и по ней предусматривается тестирование 20 миотомов – по 5 на каждой руке и ноге. При этом суммарный балл мышечной силы 100 соответствует норме, а 0 – тетраплегии [2]. При стенозе позвоночного канала на поясничном уровне, как правило, нет необходимости оценивать двигательную функцию верхних конечностей. Поэтому при полирадикулопатии и миелорадикулопатии применяли модифицированный вариант шкалы ASIA, по которому рассчитывали суммарный балл мышечной силы ног (табл. 4). В норме он составляет 50. Лёгкий па-

Таблица 1

Оценка эффективности хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала у больных разных возрастных групп по критерию J. MacNab

| Возрастные группы | Послеоперационные периоды | Результаты | | | | | | | |
|-------------------|---------------------------|------------|------|---------|------|--------------------|-----|--------|------|
| | | Отличный | | Хороший | | Удовлетворительный | | Плохой | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| ВГ-1 n = 29 | I | 25 | 86,2 | 3 | 10,4 | 1 | 3,4 | 0 | 0 |
| | II | 26 | 89,7 | 1 | 3,4 | 1 | 3,4 | 1 | 3,4 |
| | III | 28 | 96,6 | 0 | 0 | 1 | 3,4 | 0 | 0 |
| ВГ-2 n = 197 | I | 155 | 78,7 | 31 | 15,7 | 6 | 3,1 | 5* | 2,5 |
| | II | 171 | 86,8 | 21 | 10,7 | 2 | 1,0 | 3 | 1,5 |
| | III | 180 | 91,4 | 11 | 5,6 | 2 | 1,0 | 4* | 2,0 |
| ВГ-3 n = 250 | I | 180 | 72,0 | 58 | 23,2 | 2 | 0,8 | 10 | 4,0 |
| | II | 218 | 87,2 | 29 | 11,6 | 3 | 1,2 | 0 | 0 |
| | III | 228 | 91,2 | 16 | 6,4 | 3 | 1,2 | 3 | 1,2 |
| ВГ-4 n = 89 | I | 55 | 61,8 | 28 | 31,5 | 2 | 2,2 | 4 | 4,5 |
| | II | 68 | 76,4 | 19 | 21,4 | 1 | 1,1 | 1 | 1,1 |
| | III | 76 | 85,4 | 11 | 12,4 | 1 | 1,1 | 1 | 1,1 |
| ВГ-5 n = 5 | I | 3 | 60,0 | 2 | 40,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | II | 2 | 40,0 | 2 | 40,0 | 0 | 0 | 1 | 20,0 |
| | III | 3 | 60,0 | 2 | 40,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Всего n = 570 | I | 418 | 73,3 | 122 | 21,4 | 11 | 1,9 | 19* | 3,3 |
| | II | 485 | 85,1 | 72 | 12,6 | 7 | 1,2 | 6 | 1,1 |
| | III | 515 | 90,4 | 40 | 7,0 | 7 | 1,2 | 8* | 1,4 |

Примечание: * – из них один пациент дважды оперирован после первой операции.

Таблица 2

Частота парезов у больных со стенозом позвоночного канала в разных возрастных группах

| Парезы | | | Всего | | | | | Всего |
|--------------------------------|----------------|---|-------|------|------|------|------|-------|
| | | | ВГ-1 | ВГ-2 | ВГ-3 | ВГ-4 | ВГ-5 | |
| | | | 29 | 197 | 250 | 89 | 5 | |
| Как симптом радикулопатии | До нагрузки | n | 10 | 72 | 131 | 46 | 3 | 262 |
| | | % | 34,5 | 36,5 | 53,7 | 52,3 | 60,0 | 46,0 |
| | После нагрузки | n | 10 | 84 | 160 | 64 | 4 | 322 |
| | | % | 34,5 | 42,6 | 64,0 | 71,9 | 80,0 | 56,5 |
| Как симптом радикуломиелопатии | До нагрузки | n | 1 | 10 | 16 | 2 | 0 | 29 |
| | | % | 3,4 | 5,1 | 6,4 | 2,3 | 0 | 5,1 |
| | После нагрузки | n | 1 | 13 | 28 | 9 | 1 | 52 |
| | | % | 3,4 | 6,6 | 11,2 | 10,1 | 20,0 | 9,1 |

Таблица 3

Динамика среднего балла силы миотома у больных разных возрастных групп с парезом, обусловленным компрессионной монорадикулопатией (по шкале ASIA)

| Возрастные периоды | | До операции | Послеоперационные периоды | | |
|--------------------|--------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------|
| | | | I | II | III |
| ВГ-1 | n | 9 | 9 | 9 | 9 |
| | Средний балл | 3,78 ± 0,15 | 4,56 ± 0,24 | 4,78 ± 0,15 | 4,89 ± 0,11 |
| ВГ-2 | n | 61 | 61 | 61 | 61 |
| | Средний балл | 3,57 ± 0,11 | 3,78 ± 0,15 | 3,78 ± 0,15 | 3,78 ± 0,15 |
| ВГ-3 | n | 97 | 97 | 97 | 97 |
| | Средний балл | 3,59 ± 0,08 | 4,53 ± 0,08 | 4,79 ± 0,05 | 4,87 ± 0,04 |
| ВГ-4 | n | 39 | 39 | 39 | 39 |
| | Средний балл | 3,74 ± 0,11 | 4,67 ± 0,11 | 4,90 ± 0,05 | 4,90 ± 0,05 |
| ВГ-5 | n | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | Средний балл | 4 | 4,5 | 5 | 5 |
| Всего | n | 208 | 208 | 208 | 208 |
| | Средний балл | 3,63 ± 0,05 | 4,56 ± 0,05 | 4,82 ± 0,05 | 4,88 ± 0,02 |

Таблица 4

Динамика суммарного балла мышечной силы ног (по шкале ASIA)

| Возрастные группы | | До операции | | Послеоперационные периоды | | | | | |
|-------------------|----------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | | I | | II | | III | |
| | | ПР | РМ | ПР | РМ | ПР | РМ | ПР | РМ |
| ВГ-1 | n | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Суммарный балл | 46 | 45 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| ВГ-2 | n | 23 | 13 | 23 | 13 | 23 | 13 | 23 | 13 |
| | Суммарный балл | 43,96 ± 1,16 | 43,31 ± 2,17 | 47,78 ± 0,76 | 47,62 ± 1,13 | 48,57 ± 0,58 | 48,92 ± 0,52 | 49,17 ± 0,46 | 49,23 ± 0,41 |
| ВГ-3 | n | 63 | 28 | 63 | 28 | 63 | 28 | 63 | 28 |
| | Суммарный балл | 44,3 ± 0,72 | 42,46 ± 1,32 | 48,08 ± 0,51 | 47,07 ± 0,99 | 46,32 ± 0,39 | 48,89 ± 0,4 | 49,22 ± 0,34 | 49,29 ± 0,34 |
| ВГ-4 | n | 25 | 9 | 25 | 9 | 25 | 9 | 25 | 9 |
| | Суммарный балл | 43,88 ± 1,15 | 42,67 ± 1,63 | 45,92 ± 0,85 | 47,33 ± 0,87 | 46,32 ± 0,84 | 49,11 ± 0,35 | 46,48 ± 0,81 | 49,33 ± 0,33 |
| ВГ-5 | n | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | Суммарный балл | 45,5 ± 1,5 | 46 | 48,5 ± 1,5 | 50 | 45,5 ± 1,5 | 50 | 48,5 ± 1,5 | 50 |
| Всего | n | 114 | 52 | 114 | 52 | 114 | 52 | 114 | 52 |
| | Суммарный балл | 44,18 ± 0,52 | 42,83 ± 0,93 | 47,57 ± 0,38 | 47,37 ± 0,62 | 48,18 ± 0,32 | 48,98 ± 0,26 | 48,61 ± 0,29 | 49,31 ± 0,22 |

рез диагностировали при 40-49 баллах; умеренный – при 30-39 баллах, выраженный – при 10-29 баллах. Величина показателя ниже 10 свидетельствовала о выраженном нижнем парапарезе с пlegией как минимум одного из тестируемых миотомов.

До операции у пациентов с монорадикулярной симптоматикой, полирадикулопатией и радикуломие-

лопатией возрастных различий в средних показателях мышечной силы не выявлено (табл. 3 и 4). Во всех возрастных группах значительно преобладали лёгкие парезы, которые часто выявлялись только при функциональной нагрузке ходьбой или в значительной степени регрессировали после отдыха, т. е. имел место синдром нейрогенной (радикуло-, каудо- и миелогенной) хромо-

ты (табл. 2, 3 и 4). Вместе с тем, лишь в отдельных возрастных группах отмечены выраженные двигательные нарушения. В зрелом, среднем и пожилом возрасте – у больных с монорадикулярной симптоматикой (6,6%, 3,1% и 5,1% соответственно); в среднем и пожилом возрасте – у пациентов с полирадикулопатией (4,8% и 4,0% соответственно); и в зрелом и среднем возрасте – у больных с радикуломиелопатией (7,7% и 3,6%, соответственно).

По завершении наблюдения по группам в целом отмечена достаточно высокая степень полного восстановления двигательной функции, как у больных с полирадикулопатией, так и с радикуломиелопатией. Высокая степень восстановления характерна и для большинства возрастных групп, за исключением лиц пожилого и старческого возраста, у которых восстановление отмечено лишь в 3/4 случаев.

В раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев регрессировали лёгкие двигательные нарушения, что отмечалось во всех возрастных группах. Регресс более выраженных нарушений моторики растягивается во времени и зависит от их первоначальной выраженности. Поэтому в отдалённом послеоперационном периоде у части больных в отдельных возрастных группах всё ещё сохранялся умеренный парез. Отмечается ухудшение отдалённого прогноза у пациентов с полирадикулопатией при увеличении их возраста.

В некоторых научных публикациях было показано, что восстановление двигательной функции у оперированных больных со стенозом позвоночного канала может пролонгироваться на достаточно длительный период (не менее 2 лет), после которого отмечается наибольшее

количество хороших и удовлетворительных результатов [3, 13, 32].

Таким образом, об эффективности хирургического лечения большинства пациентов с двигательными нарушениями можно в значительной степени судить уже в ближайшем послеоперационном периоде. Полное представление об этом даёт более поздняя оценка, поскольку статистически значимые ($p < 0,05$) отличия среднего балла мышечной силы от предоперационных показателей, по нашим данным, в большинстве возрастных групп окончательно формируются только в отдалённом периоде (табл. 3 и 4).

Помимо двигательной дисфункции оценивался также болевой синдром, как наиболее распространённый (табл. 5) и нередко инвалидизирующий пациентов с данной патологией [6, 25, 30].

При оценке боли врач сталкивается с целым рядом трудностей. Во-первых, данный симптом является субъективным. Оценка одного и того же показателя разными людьми значительно варьируется в зависимости от конституциональных и личностных особенностей [4], психоэмоционального состояния, установок пациента. Например, одинаковая по размерам послеоперационная рана ощущается по-разному – одни пациенты не обращают внимания на неприятные, связанные с ней ощущения, для других последние становятся источником основных жалоб. Во-вторых, боль не имеет специфичных объективных показателей, чётко коррелирующих с её интенсивностью. Вышесказанное обусловило существование разнообразных оценочных шкал, каждая из которых имеет свои недостатки и достоинства. Наличие

Таблица 5

Частота болевых синдромов у пациентов со стенозом поясничного отдела позвоночного канала в разных возрастных группах

| Болевые синдромы | | | Возрастные группы | | | | | Всего |
|------------------|------------------------|---|-------------------|------|------|------|------|-------|
| | | | ВГ-1 | ВГ-2 | ВГ-3 | ВГ-4 | ВГ-5 | |
| | | | 29 | 197 | 250 | 89 | 5 | 570 |
| Люмбалгия | До нагрузки ходьбой | n | 28 | 197 | 236 | 80 | 4 | 536 |
| | После нагрузки ходьбой | % | 96,6 | 97,5 | 94,4 | 89,9 | 80 | 94 |
| | До нагрузки ходьбой | n | 28 | 197 | 247 | 88 | 5 | 565 |
| | После нагрузки ходьбой | % | 96,6 | 100 | 98,8 | 98,9 | 100 | 99,1 |
| Радикулопатия | До нагрузки ходьбой | n | 29 | 183 | 213 | 65 | 3 | 493 |
| | После нагрузки ходьбой | % | 100 | 97,9 | 85,2 | 73 | 60 | 86,5 |
| | До нагрузки ходьбой | n | 29 | 197 | 244 | 88 | 5 | 563 |
| | После нагрузки ходьбой | % | 100 | 100 | 97,6 | 98,9 | 100 | 98,8 |

большого количества (около полусотни) шкал для оценки боли свидетельствует о пробелах в нашем понимании данного симптома [5].

Наиболее часто используемой в мировой практике, благодаря своей простоте и высокой чувствительности, [5] оказалась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), по которой пациент оценивает свою боль от 0 (боли нет) до 10 (боль нестерпимая).

Оценка по ВАШ максимальной интенсивности люмбагического и радикулалгического синдромов показала, что до операции в молодом и старческом возрасте средний балл болевых ощущений статистически достоверно не отличается, но вместе с тем он существенно выше, чем в других возрастных группах (табл. 6).

Можно предположить, что в молодом возрасте высокая интенсивность болевого синдрома обусловлена преобладанием в спектре причин клинической декомпенсации стеноза позвоночного канала такого фактора, как образование грыжи ($62,1 \pm 2\%$). Больные старческого возраста, как правило, принимают решение об операции только при полной неэффективности консервативного лечения, наличии выраженного неврологического дефицита, резко выраженном болевом синдроме [7, 23, 31].

В раннем послеоперационном периоде во всех возрастных группах отмечены выраженный (в среднем на $86,4 \pm 1,4\%$) регресс болевого синдрома и нивелирование межгрупповых различий в показателях его интенсивности (табл. 6). Наиболее значительное снижение среднего балла интенсивности боли (в 11 раз) зафиксировано у лиц молодого возраста.

После 3 недель и до полугода интенсивность боли существенно снизилась у пациентов в возрасте 30-74 года (ВГ-2, ВГ-3, ВГ-4). У лиц молодого возраста (ВГ-1) отмечалась тенденция к её дальнейшему снижению.

Через полгода болевой синдром продолжал регрессировать во всех возрастных группах, при чем значительно – у лиц зрелого возраста. К окончанию периода наблюдения возрастные группы существенно не различались по интенсивности остаточной боли, составляющей в среднем $3,0 \pm 0,7\%$ от исходной.

Таким образом, в результате хирургического лечения во всех возрастных группах болевой синдром купировался на 94,3-97,7%. Основной эффект достигался уже в раннем послеоперационном периоде, что подтверждают и другие авторы [3, 27, 29]. Исходя из этого, показатели

раннего послеоперационного периода следует считать наиболее информативными для оценки регресса боли.

Другие шкалы оценки боли требуют больших временных затрат, но вместе с тем позволяют определить не только её интенсивность, но и иные характеристики. Так, метод рисования боли даёт возможность изучить её топографию и соотнести её с определённым дерматомом, миотомом либо склеротомом. Пациента просят заштриховать на схеме человеческого тела те участки, где он испытывает боль, причём разным по интенсивности и по характеру болевых ощущениям соответствуют различные способы штриховки.

Опросник боли МакГилла направлен на оценку боли по интенсивности (0 баллов – отсутствие боли и до 3 баллов – сильная боль) и по характеру (пульсирующая, стреляющая, колющая, пронизывающая, скручивающая, грызущая, обжигающая, тупая, тягостная, мягкая, разрывающая, утомительно-изнуряющая, ослабляющая, карательно-безжалостная). Опросник позволяет оценить «субъективный» и «аффективный» компоненты боли [2].

Характер боли зависит от вовлечения в патологический процесс конкретных анатомических структур. Люмбагия, связанная с раздражением нерва Люшка, при стенозе позвоночного канала чаще всего носит тупой характер с постепенным усилением при ходьбе; при сопутствующей нестабильности позвоночно-двигательных сегментов колебания интенсивности боли выражены в большей степени [16].

Радикулярные боли при поясничном стенозе подавляющим большинством наших пациентов описывались как утомительно-изнуряющие, редко – как стреляющие, возникающие в определённых дерматомах при попытке преодолеть некоторую дистанцию ходьбы, порой заставляющие не только сесть, но и лечь, т. е. присутствовала симптоматика артериальной ишемии корешка. Незначительная часть пациентов (лишь каждый 30-й), преимущественно с недлительным анамнезом заболевания, жаловалась на боли тягостного и тупого характера по дерматомам компрессированных корешков, возникшим в покое и регрессировавшим после ходьбы, что указывало на преимущественно венозную корешковую дисциркуляцию.

Хронический болевой синдром сопровождается нарушением повседневной жизненной активности, важность оценки которой несомненна для пациентов со стенозом

Таблица 6

Динамика среднего балла максимальных болевых ощущений (по ВАШ) в разных возрастных группах больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала

| Периоды | Возрастные группы | | | | | Всего |
|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | ВГ-1 | ВГ-2 | ВГ-3 | ВГ-4 | ВГ-5 | |
| До операции | $6,07 \pm 0,28$ | $4,86 \pm 0,12$ | $4,38 \pm 0,1$ | $4,15 \pm 0,15$ | $7,00 \pm 0,89$ | $4,62 \pm 0,07$ |
| После операции I | $0,55 \pm 0,26$ | $0,62 \pm 0,1$ | $0,6 \pm 0,08$ | $0,74 \pm 0,13$ | $1,20 \pm 0,58$ | $0,63 \pm 0,06$ |
| После операции II | $0,38 \pm 0,18$ | $0,23 \pm 0,05$ | $0,13 \pm 0,03$ | $0,29 \pm 0,08$ | $2,00 \pm 0,51$ | $0,22 \pm 0,03$ |
| После операции III | $0,14 \pm 0,03$ | $0,13 \pm 0,05$ | $0,14 \pm 0,04$ | $0,16 \pm 0,06$ | $0,4 \pm 0,15$ | $0,14 \pm 0,03$ |

позвоночного канала. Целый ряд шкал позволяет не только в определённой мере объективизировать выраженность болевых ощущений, но и учесть вызванные ими ограничения, оценить уровень инвалидизации. В число этих шкал входит Стэндфордская шкала, предложенная профессором Стэндфордского университета E J Carragee [5]. Её особенностью является оценка выраженности болевых ощущений по способам их преодоления. Оцениваются всего 4 показателя (каждый от 0 до 10 баллов) и вычисляется их среднее число: 0 баллов – полная инвалидизация, 10 – всё отлично (табл. 7).

Таблица 7

Стэндфордская шкала

| Ишиас | 0 (максимум) – 10 (минимум) |
|--|--|
| Приём обезболивающих препаратов | 0 – ежедневно наркотические анальгетики 2 – периодически наркотические анальгетики 5 – ежедневный приём НПВС 8 – периодический приём НПВС 10 – отсутствие необходимости медикаментозного обезболивания |
| Ограничение активности | 0 (полное) – 10 (нет ограничений) |
| Удовлетворение лечением | 0 (полная неудовлетворенность) – 10 (полная удовлетворённость) |

Несмотря на простоту, широкого распространения данная шкала не получила, т.к. её некоторое неудобство состоит в инверсии логичной градации показателя интенсивности боли (0 баллов – отсутствие, до 10 – максимум), используемой в ВАШ.

К шкалам, оценивающим нарушение жизнедеятельности вследствие болей, относятся также опросник Роланда-Морриса (RWQ) [11] и Освестровский опросник (Oswestry Disability Index - ODI).

Швейцарская шкала оценки пациента со стенозом позвоночного канала на поясничном уровне Swiss Spinal Stenosis Score (SSSS) является специфичной для изучения выраженности клинических проявлений и эффективности лечения стеноза пояснично-крестцового отдела позвоночного канала. Она была впервые опубликована в 1996 году [20] и является общепринятой в настоящее время. Шкала имеет множество синонимов – “Zurich Claudication Questionnaire”, “Brigham Spinal Stenosis Questionnaire”, “Swiss Spinal Stenosis Scoring”, “Swiss Spinal Stenosis Measure”.

Выбор этого опросника как оценочного инструмента, адекватного поставленным в данном исследовании задачам, продиктован не только его нозологической специфичностью, но также более широким спектром оцениваемых параметров по сравнению с опросником NASS, а именно, возможностью учёта мнения пациента о проведенной операции.

Швейцарская шкала состоит из трёх блоков вопросов.

Первый блок включает оценку выраженности симптомов заболевания. В нём выделяют 2 подраздела, где оцениваются болевой синдром и неврологический статус.

Недостатком этого блока является невозможность оценки функции тазовых органов, которая у больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала может быть нарушена вследствие радикуломиелоишемии или компрессии корешков конского хвоста. Причинами игнорирования авторами этого неврологического синдрома у больных с данной патологией являются, вероятно, низкая частота его встречаемости по сравнению с болевым синдромом или моторным дефицитом (по нашим данным она составила 9,1%), а также его периодический характер и слабая выраженность у большинства пациентов.

Второй блок вопросов оценивает физическое состояние пациента по одному из четырёх вариантов ответов.

Третий блок (6 вопросов) включает оценку пациентом проведенного оперативного вмешательства и его удовлетворённость операцией.

Выраженность симптомов заболевания и нарушений в общем физическом состоянии пациентов рассчитываются в процентах по отношению к максимально допустимому количеству баллов в каждом из первых двух блоков. Степень выраженности заболевания и нарушения активности тем выше, чем ближе полученные значения к максимально возможному.

Анализ результатов субъективной оценки пациентов по SSSS показал значительное снижение выраженности клинической симптоматики (по данным её интегральной оценки) и существенное улучшение общего физического состояния больных в раннем послеоперационном периоде во всех возрастных группах (табл. 8). При этом в раннем периоде в значительной степени перераспределялись исходные межгрупповые различия в оценках пациентов этих показателей, и определялась общая тенденция к улучшению оценок по мере увеличения возраста больных.

В промежуточном и отдалённом периодах, по данным опроса, отмечается тенденция к снижению темпов регресса проявлений и физической дезадаптации с увеличением возраста оперированных.

Оценка пациентами результатов операции закономерно повышается по мере снижения выраженности симптомов заболевания и улучшения общего физического состояния в группе больных зрелого возраста (табл. 7). Показатели удовлетворённости операцией в молодом, среднем и пожилом возрасте остаются относительно стабильными после полугода. В старческом возрасте, несмотря на существенное снижение выраженности клинической симптоматики и улучшение общего физического состояния, отмечается лишь некоторая тенденция к повышению субъективной оценки результатов лечения в отдалённом периоде. К исходу периода наблюдения отмечается тенденция к снижению удовлетворённости результатами операции по мере увеличения возраста пациентов.

Таблица 8

Динамика общего физического состояния, выраженности симптомов заболевания и удовлетворённости результатами операции в разных возрастных группах у больных со стенозом поясничного отдела позвоночного столба (по Swiss Spinal Stenosis Score)

| Возрастные группы | Периоды | | Выраженность симптомов заболевания | | Нарушение общего физического состояния | | Удовлетворённость операциями |
|-------------------|----------------|-------------|------------------------------------|-------------|--|-------------|------------------------------|
| | | | Средний балл | % | Средний балл | % | Средний балл |
| ВГ-1 | До операции | | 21,97 ± 0,44 | 62,8 | 17,1 ± 0,4 | 85,5 | |
| | После операции | I | 11,55 ± 0,52 | 33,0 | 8,66 ± 0,42 | 43,3 | 9,90 ± 0,47 |
| | | II | 8,52 ± 0,6 | 24,3 | 5,9 ± 0,39 | 29,5 | 7,17 ± 0,61 |
| III | | 7,38 ± 0,35 | 21,1 | 5,24 ± 0,21 | 26,3 | 6,38 ± 0,35 | |
| ВГ-2 | До операции | | 21,38 ± 0,22 | 61,1 | 16,23 ± 0,14 | 81,2 | |
| | После операции | I | 11,73 ± 0,23 | 33,5 | 8,71 ± 0,16 | 43,6 | 10,02 ± 0,18 |
| | | II | 8,46 ± 0,19 | 24,2 | 5,68 ± 0,12 | 28,4 | 7,12 ± 0,2 |
| III | | 7,69 ± 0,17 | 22 | 5,40 ± 0,11 | 27,0 | 6,72 ± 0,19 | |
| ВГ-3 | До операции | | 21,09 ± 0,22 | 60,3 | 15,61 ± 0,13 | 78,1 | |
| | После операции | I | 11,86 ± 0,22 | 33,9 | 8,75 ± 0,14 | 43,8 | 10,2 ± 0,18 |
| | | II | 8,42 ± 0,15 | 24,1 | 5,58 ± 0,09 | 27,9 | 6,94 ± 0,14 |
| III | | 7,76 ± 0,14 | 22,2 | 5,41 ± 0,09 | 27,1 | 6,82 ± 0,16 | |
| ВГ-4 | До операции | | 21,03 ± 0,31 | 60,1 | 15,74 ± 0,17 | 78,7 | |
| | После операции | I | 12,37 ± 0,35 | 35,3 | 9,51 ± 0,28 | 47,6 | 10,61 ± 0,32 |
| | | II | 8,96 ± 0,26 | 25,6 | 6,24 ± 0,25 | 31,2 | 7,65 ± 0,28 |
| III | | 8,19 ± 0,25 | 23,4 | 5,81 ± 0,19 | 29,1 | 7,13 ± 0,26 | |
| ВГ-5 | До операции | | 24,4 ± 1,02 | 69,7 | 17,6 ± 0,6 | 88,0 | |
| | После операции | I | 13,2 ± 1,83 | 37,7 | 9,4 ± 0,87 | 47,0 | 10,8 ± 1,11 |
| | | II | 12,6 ± 3,08 | 36,0 | 8,6 ± 2,23 | 43,0 | 10,8 ± 2,78 |
| III | | 9,8 ± 1,46 | 28,0 | 6,2 ± 0,8 | 31,0 | 7,8 ± 1,2 | |
| Всего | До операции | | 21,25 ± 0,13 | 60,7 | 15,94 ± 0,08 | 79,7 | |
| | После операции | I | 11,89 ± 0,14 | 34 | 8,85 ± 0,1 | 44,3 | 10,19 ± 0,12 |
| | | II | 8,56 ± 0,11 | 24,5 | 5,76 ± 0,07 | 28,8 | 7,16 ± 0,11 |
| III | | 7,8 ± 0,1 | 22,3 | 5,47 ± 0,07 | 27,4 | 6,82 ± 0,11 | |

Как следует из всего сказанного выше, имеет место некоторое расхождение оценок по шкалам, заполняемым врачом и больным. Это можно объяснить тем, что у пациентов понятие успешности лечения ассоциируется не только с регрессом того или иного симптома (что адекватно может быть оценено врачом), но и в значительной степени подвержено влиянию психологического фактора, определяемого возможностью возврата к исходному уровню социальной и трудовой активности [26].

Таким образом, применение интегрального подхода к динамической оценке неврологического статуса, уровня функциональной адаптации больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала по критериям различных шкал позволяет расширить представления о течении заболевания, объективизировать результаты лечения и оценить эффективность применяемых хирургических методик.

Выводы

1. Для изучения эффективности лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала может быть рекомендован комплекс оценочных шкал, заполняемых врачом, и опросников, адаптированных для пациентов с данным заболеванием. Этот комплекс позволяет детально оценить в динамике основные инвалидизирующие клинические проявления заболевания (боль, нарушение моторики), уровень функциональной и социальной дезадаптации больных, а также сопоставить мнения пациента и врача о результатах операции.

2. Отличные и хорошие результаты (по шкале MacNab) в отдалённом периоде после декомпрессивных и декомпрессивно-стабилизирующих операций в молодом возрасте составили 96,6%, в зрелом – 97%, среднем – 97,6%, пожилым – 97,8%. Наряду с этим, по данным опроса самих оперированных отмечается тенденция к снижению

удовлетворённости результатами операции по мере увеличения возраста пациентов на момент операции.

3. Информативность отдельных шкал, используемых в разные сроки после хирургического вмешательства для оценки его эффективности, неодинакова. В раннем послеоперационном периоде ориентироваться, прежде всего, следует на регресс болевого синдрома и лёгких двигательных нарушений. В отдалённом периоде также имеет значение определение состояния двигательной функции, но наибольшее значение приобретает оценка социальной, в т. ч. трудовой адаптации пациента.

References

- Afanasev VV, Sivov MA. Matematicheskaya statistika v pedagogike [Mathematical statistics in pedagogics]. Yaroslavl: Izdatel'stvo YaGPU, 2010;63-65.
- Belova AN. Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neyrokirurgii: Ruk-vo dlya vrachey i nauchnykh rabotnikov [Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. A guide for doctors scientific researches]. M.: «Samarskiy dom pečati», 2004;432.
- Kolesnichenko VA, Fedotova IF, Levshin AA, i dr. Dinamika nevrologicheskogo statusa u bolnykh s poyasnichnym spinalnym stenozom posle kirurgicheskogo lecheniya [Dynamics of the neurologic status in the patients with lumbar spinal stenosis after the surgical treatment]. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2011;2:10-14.
- Sichinava NV, Gorbunov FE, Strelnikov AV, i dr. Korrektsiya kognitivnykh i psihologicheskikh narusheniy u bolnykh s vertebrogennym boleвым sindromom [Correction of cognitive and psychological disorders in patients with vertebral pain syndrome]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury.* 2012;4:3-7.
- Tsybalyuk VI, Sapon NA. Otsenka kachestva zhizni neyrokirurgicheskikh bolnykh s boleвым sindromom [Estimation of life quality of neurological patients with pain syndrome]. *Ukr. neyrokhirurg. zhurnal.* 2007;4:57-60.
- Alvarez JA, Hardy RH Jr. Lumbar spine stenosis: a common cause of back and leg pain. *Am. Fam. Physician.* 1998;57:1825-1840.
- Hicks GE, Gaines JM, Shardell M, et al. Associations of back and leg pain with health status and functional capacity of older adults: findings from the retirement community back pain study. *Arthritis Rheum.* 2000;59:1306-1313.
- Carragee EJ, Kim DH. A prospective analysis of MRI findings in patients with sciatica and lumbar disc herniation. *Spine.* 1997;22:1650-1660.
- Chatha DS, Schweitzer ME. Criteria of Developmental Lumbar Spinal Stenosis Revisited. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* 2011;69:303-307.
- Hansraj K, O'Leary P, Cammissa F, et al. Decompression, fusion and instrumentation surgery for complex lumbar spinal stenosis. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 2001;384:18-25.
- Stratford PW, Binkley J, Solomon P, et al. Defining the minimum level of detectable change for the Roland-Morris Questionnaire. *Phys. Ther.* 1996;76:359-365.
- Cummins J, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Descriptive epidemiology and prior healthcare utilization of patients in the Spine Patient Outcomes Research Trial's (SPORT) three observational cohorts: disc herniation, spinal stenosis, and degenerative spondylolisthesis. *Spine.* 2006;31:806-814.
- Genevay S, Atlas SJ. Lumbar spinal stenosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:253-265.
- Grob D, Humke T, Dvorak J. Significance of simultaneous fusion and surgical decompression in lumbar spinal stenosis. *Orthopaed.* 1993;22:243-249.
- Haig AJ, Tomkins CC. Diagnosis and management of lumbar spinal stenosis. *JAMA.* 2010;303:71-72.
- Hallett A, Huntley JS, Gibson JN. Foraminal stenosis and single-level degenerative disc disease: a randomized controlled trial comparing decompression with decompression and instrumented fusion. *Spine.* 2007;32:1375-1380.
- Herno A, Airaksinen O, Saari T. Long-term results of surgical treatment of lumbar spinal stenosis. *Spine.* 1993;18:1471-1474.
- Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association.* 1952;47:583-621.
- Amundsen T, Weber H, Lilleas F, et al. Lumbar spinal stenosis: Clinical and radiological features. *Spine.* 1995;20:1176-1186.
- Stucki G, Daltroy L, Liang MH, et al. Measurement properties of a self-administered outcome measure in lumbar spinal stenosis. *Spine.* 1996;21:796-803.
- Macnab I. Negative disc exploration – an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty eight patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1971;53:891-903.
- Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics.* 1947;18:50-60.
- Rosen DS, O'Toole JE, Eicholz KM, et al. Minimally invasive lumbar spinal decompression in the elderly: outcomes of 50 patients aged 75 years and older. *Neurosurgery.* 2007;60:503-510.
- Aalto T, Malmivaara A, Kovacs F, et al. Preoperative predictors for postoperative clinical outcome in lumbar spinal stenosis: systematic review. *Spine.* 2006;31:E648-E663.
- Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3072-3080.
- Prolo DJ, Oklund SA, Butcher M. Toward uniformity in evaluating results of lumbar spine operations: a paradigm applied to posterior lumbar interbody fusions. *Spine.* 1986;11:601-606.
- Resnick DK. Evidence-based spine surgery. *Spine.* 2007;32:S15-S19.
- Atlas SJ, Keller RB, Robson D, et al. Surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: four-year outcomes from the Maine Lumbar Spine Study. *Spine.* 2000;25:556-562.
- Malmivaara A, Slati P, Heliövaara M, et al. Surgical or nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis? A randomized controlled trial. *Spine.* 2007;32:1-8.
- Suri P, Rainville J, Katz JN. Does This Older Adult With Lower Extremity Pain Have the Clinical Syndrome of Lumbar Spinal Stenosis? *JAMA.* 2010;304:2628-2636.
- Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, et al. Trends, major medical complication and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA.* 2010;303:1259-1265.
- Masry EL, Wagih S, Tsubo M. Validation of the American Spinal Injury Association (ASIA) Motor Score and the National Acute Spinal Cord Injury (NASCI) Motor Score. *Spine.* 1996;21:614-619.
- Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* 1. 1945;1:80-83.

The impact of pre-hospital arterial hypo- and hypertension on clinical severity and prognosis of patients with traumatic brain injury

*V. Cojocari, Gh. Ciobanu, N. Scurtov

Department of Medical Emergencies, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
1, Toma Ciorba Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: cojocari.vladimir@gmail.com. Manuscript received April 22, 2013; accepted June 11, 2013

Abstract

A variety of trauma score scales use a systolic blood pressure (SBP) score and Glasgow coma score (GCS) as independent factors for the prognosis and severity grading. This study estimates: 1) the level of dependence of these two variables by means of a case control study of 172 patients with traumatic brain injury (TBI), 2) the level of the dependence of GCS at the moment of admission to the hospital at the presence of pre-hospital hypotension (SBP < 110 mm Hg) or hypertension (SBP > 140 mm Hg), and 3) a cause-effect relationship between the presence of pre-hospital hypotension and a lower admission GCS (aGCS), using Hill's criteria. The study has revealed that the pre-hospital hypotension has been 3.8 times as much common in severe and moderate TBI in comparison with minor injuries, $p = 0,016$; 95% CI [1.2, 12.29]. GCS has been lower in the pre-hospital hypotensive group ($n = 13$) (11.8 GCS) in comparison with the normotensive one ($n = 111$) (13.8 GCS), $p = 0.001$. Categorical regression has identified aGCS moderately correlated ($r = 0.636$) with the pre-hospital hypotension and weakly correlated ($r = 0,285$) with the pre-hospital hypertension, the regression model being a good fit for the data. The causal inference has been sustained by 5 of 9 criteria proposed by Bradford Hill, which are considered essential and have been sufficient in other studies to prove some weak associations. aGCS has been found to depend on prehospital SBP, when it is lower than 110 mm Hg, the association being lost in a wider range of pre-hospital SBP (90÷240 mm Hg). Therefore, pre-hospital hypotension influences the prognosis of TBI patients also by means of GCS alteration, not just independently on it.

Key words: hypotension, hypertension, traumatic brain injury, prognosis.

Влияние артериальной гипо- и гипертензии на клиническое состояние и прогноз на догоспитальном этапе у больных с черепно-мозговой травмой

*В. Кожокар, Г. Чобану, Н. Скуртов

Реферат

Множество шкал по оценке тяжести травмы используют оценку систолического артериального давления (САД) и оценку по шкале комы Глазго (ШКГ) в качестве независимых факторов. Это исследование оценивает: 1) степень привязанности этих двух переменных при помощи исследования методом случай-контроль у 172 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ); 2) степень зависимости оценки по ШКГ при поступлении (пШКГ) от наличия догоспитальной гипотензии (САД < 110 мм рт. ст.) или гипертензии (САД > 140 мм рт. ст.); и 3) причинно-следственные связи наличия догоспитальной гипотензии и оценки по ШКГ при помощи критериев Хила. Результаты исследования показывают, что догоспитальная гипотензия была в 3,8 раза чаще при тяжёлых и средних ЧМТ-х в отличие от легких, $p = 0,016$; 95% CI [1,2, 12,29]. Оценка по ШКГ в догоспитально-гипотензивной группе ($n = 13$) (11,8 ШКГ) была ниже, чем в нормотензивной группе ($n = 111$) (13,8 ШКГ), $p = 0,001$. Категориальная регрессия выявила умеренную корреляцию ($r = 0,636$) между оценкой пШКГ и догоспитальной оценкой САД < 110 мм рт. ст., а модель регрессии смогла предсказать 41% дисперсии. Эта же процедура была применена на гипертензивной группе пациентов, что выявило слабую корреляцию ($r = 0,285$), а модель регрессии смогла предсказать лишь 8% дисперсии. Причинно-следственное заключение было подтверждено в 5 из 9 критериев Брайфорда Хила, которые считаются главными и были достаточными в других исследованиях для подтверждения слабых взаимосвязей. Оценка по пШКГ найдена зависимой от догоспитального САД < 110 мм рт. ст., но эта зависимость была утеряна при более обширном диапазоне систолического артериального давления (90÷240 мм рт. ст.). Следовательно, догоспитальная гипотензия влияет на прогноз пациентов с ЧМТ путем уменьшения оценки по ШКГ, а не только независимо от нее.

Key words: гипотензия, гипертензия, черепно-мозговая травма, прогноз.

Introducere

Traumatismul crano-cerebral (TCC), actualmente re-denunit mai specific "leziune cerebrală traumatică", este o alterare a funcției cerebrale, sau o altă evidență de patologie a creierului, cauzată de o forță externă [1]. În dependență de scorul GCS, în primele 48 ore de la leziune, se consideră: TCC grav (3-8), TCC moderat (9-12), TCC minor (13-15). Nivelul gravității TCC are valoare prognostică, dar nu prezice în mod obligatoriu nivelul funcțional definitiv al pacientului [2].

Traumatismul crano-cerebral (TCC) reprezintă o problemă globală a sănătății publice. Din totalitatea tipurilor de leziuni, cele ale creierului sunt printre cele mai probabile să

rezulte în deces sau invalidizare [3]. Conform OMS, în 2020, accidentele rutiere, factorul determinant major al TCC, va fi a 3-a cauză principală a mortalității și dizabilității în lume, cedând doar bolii ischemice a cordului și depresiei majore unipolare [4]. Este estimat faptul că TCC afectează peste 10 mln de persoane anual, solicitând spitalizare sau deces [3]. TCC reprezintă 50% din totalitatea deceselor de origine traumatică [4]. Informația disponibilă indică, că aproximativ 60% TCC sunt consecința accidentelor rutiere în diverse părți ale Terrei; 20-30% sunt datorate căderilor; 10% - violenței și alte 10% - leziunilor la locul de muncă și celor legate de sport [3].

În Europa, incidența medie a TCC constituie 235:10000

per an, prevalența a fost calculată a fi 7 775 000 și include atât cazurile nou diagnosticate într-un interval de 10 ani, cât și sechelele TCC; mortalitatea medie 15:100000 per an; raportul TCC ușor:moderat:grav este de 22:1,5:1, exprimat în procente este de 79%/12%/9%; rata mortalității spitalicești constituie în medie 3 per 100 de pacienți internați, iar rata mortalității totale (deces intra- și extraspital) constituie 11 per 100 de pacienți cu TCC, consecințele TCC (% GOS nefavorabil) – 50% [5].

În Republica Moldova, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, în 2011 au fost înregistrate 7252 de cazuri TCC, corespunzător categoriei S06 (leziuni intracraniene) din ICD-10. În același an, au fost semnalate 434 de decese ale adulților din cauza TCC, dintre care 352 de bărbați.

Leziunea cerebrală primară, determinată de impactare, se poate extinde în prezența factorilor de agresiune cerebrală (numiți în sursele engleze “insulturi cerebrale secundare”) și determina o leziune cerebrală secundară [6]. Hipo- și hipertensiunea arterială, apărute în faza acută a TCC, sunt considerate insulturi cerebrale secundare sistemice, care influențează severitatea clinică și prognosticul pacienților traumatizați cranio-cerebral [7]. În practică, a fost depistat un scor GCS inferior în grupul hipotensiv (10,8 GCS), în comparație cu cel normotensiv (14,0 GCS), atunci când tensiunea arterială sistolică (TAs) a fost ≤ 90 mm Hg la nivelul prespital, în grupul cu hipotensiune [8]. Interrelația între scorul GCS și hipotensiunea arterială se explică prin afectarea presiunii de perfuzie cerebrală (CPP) din cauza hipotensiunii sistemice și, în consecință – diminuarea scorului GCS [9].

Incidența hipotensiunii arteriale la etapa de prespital (hTAp) în cazul pacienților cu TCC, a fost estimată la: 8-13% [10], iar la internare 5-25% [11], până și după 35% [12], și hipotensiunea la acea etapă era asociată cu creșterea mortalității cu 150%. Hipertensiunea arterială este un factor de agresiune, care agravează leziunea cerebrală secundară, când TAs depășește 160 mm Hg [13]. Incidența hipertensiunii arteriale e relevantă de un studiu pe un eșantion de 7238 de pacienți cu TCC izolate, incluși în National Trauma Data Bank, dintre care pacienții cu TAs > 140 mm Hg la internare erau 4130 (57 %) [14].

Relativ puține calități au fost găsite, care să conțină informație prognostică la pacienții traumatizați cranio-cerebral, acestea incluzând: vârsta pacientului, indicii clinici ai gravității leziunii cerebrale (de ex.: profunzimea și durata comei și altor anomalii neurologice), rezultatele investigațiilor și studiilor imagistice, în special presiunea intracraniană și CT, care relevă caracterul leziunii cerebrale și efectele ei asupra dinamicii intracerebrale [15]. Studiul IMPACT a stabilit faptul că severitatea clinică avea cea mai mare valoare prognostică – în esență datorită componentului motor al scorului GCS, fiind urmată de caracteristicile CT și de prezența insulturilor cerebrale secundare – în special hipotensiunea arterială [16].

Astfel, o mulțime de scoruri pentru aprecierea gravității traumatismului includ TAs și scorul GCS în calitate de componente semnificative [17, 18], iar unele calculatoare de pro-

gnostic al pacienților traumatizați cranio-cerebral operează în baza acestor variabile. Majoritatea dintre aceste instrumente privesc GCS și TAs în calitate de factori independenți.

Deoarece tot mai multe studii raportează o relație de asociere sau o corelație între TA și GCS [8, 19], precum și între componentele derivate ale TA la nivel cerebral (CPP, CBF) și GCS [20, 21], am presupus că scorul GCS poate fi influențat de un diapazon anumit al TA și, implicit, de nivelul de conștiență, severitatea clinică și prognostic.

Scopul studiului constă în determinarea influenței hipo- și hipertensiunii arteriale la etapa prespital asupra scorului GCS la admitere. Obiectivele studiului sunt: 1) aprecierea măsurii de asociere dintre hipotensiunea arterială și scorul GCS; 2) cuantificarea dependenței scorului GCS de hipotensiune și hipertensiunea arterială la etapa de prespital; 3) analiza relației de cauză-efect între hipotensiunea arterială la etapa de prespital (hTAp) și scorul GCS (la internare).

Material și metode

Cercetarea a fost bazată pe studiul a două variabile cu importanță prognostică majoră, care pot fi ușor apreciate la etapa de prespital și la internare – tensiunea arterială sistolică (TAs) și scorul GCS.

Aprecierea asocierii hipotensiunii arteriale sistemice (la etapa prespital) cu scorul GCS (la admitere) a fost efectuată prin intermediul unui studiu caz-control, determinarea dependenței scorului GCS (la admitere) de hipotensiune și hipertensiune arterială (la etapa prespital) s-a cercetat prin intermediul regresiei categoriale, iar cauzalitatea a fost investigată prin intermediul criteriilor lui Bradford Hill – un instrument epidemiologic, care include un grup de 9 condiții necesare pentru a asigura o justificare adecvată a relației de cauzalitate între eveniment și consecință.

În lotul comun de studiu au fost incluși toți pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), internați la CNȘPMU, în perioada 11.2011-06.2012, cu traumatism cranio-cerebral acut, care au fost transportați de către ambulanță. Au fost excluse persoanele: gravide; decedate la sosirea în spital; pacienții în fișele cărora lipseau informațiile despre TA la etapa prespital, GCS la internare.

Selectarea cazurilor din lotul comun de studiu a fost efectuată prin includerea pacienților, care corespund criteriului de eligibilitate – scorul GCS ≤ 12 în primele 24 de ore, ceea ce detectează traumatismele cranio-cerebrale moderate și severe.

Selectarea lotului de control din cadrul lotului comun a fost efectuată, considerând drept element obligatoriu scorul GCS 13-15. În calitate de lot de control au fost selectați pacienții cu un TCC mai ușor și, respectiv, un scor GCS mai înalt. Însă, deoarece diferența statistică dintre cazuri și control este mai mică decât ar putea fi la compararea cazurilor cu TCC *versus* control fără TCC, puterea studiului de a detecta un efect al expunerii la factorul de risc scade. Astfel, pentru a crește abilitatea studiului de a detecta diferențe importante, lotul de control depășește numeric lotul cazurilor de 4 ori [22].

Pacienții cu TCC, incluși în studiu, corespund codificării

ICD-10 a traumatismului cranio-cerebral și au fost selectați conform diagnosticului clinic definitiv din fișa medicală de staționar a bolnavului. Selectarea lotului comun de studiu a fost realizată în baza analizei fișelor pacienților internați în CNȘPMU, secțiile de neurochirurgie 1 și 2.

Volumul eșantionului reprezentativ pentru studiul caz-control a fost calculat conform formulei variabilelor cu răspuns dihotomic pentru mulțimi independente [23]. Nivelul semnificativității studiului se consideră 2,5% ($\alpha = 0,025$), ceea ce corespunde $Z_{\alpha} = 1,96$ pentru test unilateral. Puterea statistică ($1-\beta$) a fost prestabilită 95%, ceea ce corespunde $Z_{\beta} = 1,645$. Numărul minim estimat de pacienți pentru studiu este de 43 *per* grup. În total, în studiu au fost incluși 172 de pacienți.

Drept hipotensiune arterială, în acest studiu, a fost considerată valoarea TA sistolică < 110 mm Hg, în conformitate cu studiul Berry C. et al., 2011 [24], care redefinește hipotensiunea în TCC și studiul Bruns B. et al., 2008 [25] care redefinește hipotensiunea la etapa prespital. Hipertensiunea arterială a fost cercetată de la nivelul TAs ≥ 140 mm Hg. Indicele de estimare a severității clinice a fost scorul GCS la internare. Prognosticul pacienților nu a fost apreciat nemijlocit, studiul fiind intenționat spre a argumenta relația teoretică a TA și scorului GCS care, implicit, ar influența prognosticul.

Regresia categorială a fost efectuată pentru a evidenția caracterul de dependență între variabile prin intermediul SPSS v20 (Statistical Package for the Social Sciences), procedurii CATREG, cu specificarea tipului ordinal al variabilei dependente GCS.

Rezultate și discuții

Perioada studiului a inclus 978 de cazuri de TCC, dintre care 48 (4,9%) fatale, codificate conform ICD-10 drept leziuni intracraniene (S06). Din numărul total de cazuri, au corespuns criteriilor studiului 352 de fișe, care formează lotul comun de studiu. Toți pacienții cu scorul GCS ≤ 12 au constituit lotul cazurilor ($n = 35$), iar dintre cei rămași, a fost selectat în mod aleatoriu lotul de control ($n = 137$).

Tabelul 1

Profilul pacienților cu traumatism cranio-cerebral, incluși în studiu ($n = 172$)

| Variabile | Valoarea |
|--|-----------------|
| Vârstă (ani), Media \pm SD | 46,1 \pm 19,1 |
| Bărbați, n (%) | 112 (65,1%) |
| Mediu de trai urban, n (%) | 123 (71,5%) |
| TA sistolică (prespital) mm Hg, Media \pm SD | 130 \pm 23 |
| TA sistolică (admitere) mm Hg, Media \pm SD | 123 \pm 13 |
| TA medie (prespital) mm Hg, Media \pm SD | 99 \pm 15 |
| GCS la admitere, n (%) | |
| TCC Ușor (13-15) | 137 (79,7%) |
| TCC Moderat (9-12) | 30 (17,4%) |
| TCC Sever (3-8) | 5 (2,9%) |
| Stare de ebrietate, n (%) | 44 (25,6%) |

Majoritatea pacienților (61%) ($n = 105$) au solicitat serviciul AMU la domiciliu, ceea ce presupune considerarea condițiilor casnice drept factor al leziunilor cerebrale primare. Dintre aceștia, 13 (12%) pacienți erau în stare de ebrietate, confirmată de testarea alcoolscoptică la internare. În cazul celor care au solicitat AMU în stradă ($n = 49$), 24 (49%) pacienți erau în stare de ebrietate (tab. 1).

Circa 64% ($n = 110$) pacienți din lotul de studiu au scorul GCS 15. Pacienții sub 45 de ani constituie 54% ($n=93$), ceea ce reflectă o distribuție omogenă a TCC conform vârstei. Pacienții cu TCC grave ($n = 5$) sunt în grupul de vârstă ≤ 45 de ani.

Aproape două treimi dintre pacienți (64,5%) ($n = 111$) aveau TAs normală la etapa prespital, în limitele 110-139 mm Hg. Pacienții cu hipotensiune arterială sistemică (TAs < 110 mm Hg) au fost 7,6% ($n = 13$), iar cu hipertensiune arterială - 27,9% ($n = 48$).

Studiul caz-control a estimat că hipotensiunea arterială sistemică la etapa prespital este de 3,8 ori mai frecventă în TCC severe și medii, comparativ cu TCC minore, OR = 3,8; $p = 0,016$; 95% CI [1, 2, 12, 29]. Scorul GCS, evaluat la internare, are valori mai mici în grupul cu hipotensiune arterială la etapa prespital ($n = 13$) (11,8 GCS) față de grupul normotensiv ($n = 111$) (13,8 GCS), $p = 0,001$, $t = 3,44$. De asemenea, severitatea clinică a fost mai mare în grupul hipotensiv (11,8 \pm 2,8 GCS) *versus* hipertensiv (14,3 \pm 1,7 GCS), $t = 4,16$, $p = 0,0001$. Valorile au fost obținute la analiza bicaudală prin testul t-Student cu variante egale pentru două eșantioane (homoscedatic). Prin urmare, hipotensiunea arterială este mai detrimentală pentru severitatea clinică decât hipertensiunea arterială.

Valoarea estimată, pentru lotul de 172 de pacienți cu TCC, a coeficientului de rang Spearman este $\rho(170) = 0,288$ ($p < 0,0005$), care măsoară corelația dintre variabila continuă (TAs) și ordinală (GCS). Această valoare indică o corelație slabă, care este interpretată: tensiune arterială (de la etapa prespital) nu este asociată cu scorul GCS la admitere. Rezultatul, probabil, poate fi explicat prin influența certă a anumitor diapazoane restrânse ale cifrelor TAs asupra scorului GCS.

Astfel, am cercetat într-un mod mai specific influența TA, anume a hipotensiunii și hipertensiunii arteriale la etapa de prespital. În baza lotului de pacienți hipotensivi cu TCC ($n = 13$), a fost efectuată o regresie categorială pentru a constata măsura, în care hipotensiunea arterială la etapa prespital poate prezice scorul GCS la admitere. S-a determinat o corelație pozitivă moderată ($r = 0,636$) și modelul de regresie a explicat 41% din totalul dispersiei. Modelul avea o compatibilitate bună ($F = 7$, $p = 0,02$), ceea ce permite respingerea $H_0: \beta = 0$ (GCS nu este dependent de hTAp). În rezultat, s-a constatat că la fiecare 10 mm Hg de hipotensiune sub 110 mm Hg, scorul GCS scade cu 3,3 puncte. Prin urmare hipotensiunea arterială influențează prognosticul în TCC și prin alterarea scorului GCS, nu doar independent de el. Pentru a crește veridicitatea, această aserțiune necesită a fi cercetată pe un lot numeric mai extins decât lotul din studiu ($n = 13$), luând în considerare rezultatele contradictorii publicate [15,

26, 27]. Folosirea unui criteriu științific actual al hipotensiunii arteriale la etapa prespital în TCC [24, 25], este o diferență semnificativă a studiului propriu-zis, ceea ce necesită a fi considerată în avantaj defavorii numerice a lotului de studiu și dapazonului restâns al hipotensiunii arteriale (90÷110 mm Hg).

Modelul obținut la regresia categorială în baza lotului hipertensiv ($n = 48$) a exprimat o corelație slabă între hipertensiunea arterială și scorul GCS ($r = 0,285$) și a reușit să explice doar 8% din varianță, având o compatibilitate bună ($F = 4$, $p = 0,05$). Probabil, cauza ar fi prezența la unii pacienți a hipertensiunii arteriale cronice, care determină prin mecanism adaptativ devierea curbei autoreglatorii „CBF-TAmedie” la dreapta, acești pacienți fiind capabili să suporte valori mai mari ale CPP (80÷180 mm Hg) [28]. Tipul retrospectiv al studiului nu a permis excluderea cu certitudine a acestui item.

Inferența causală a afirmației “hipotensiunea arterială la etapa prespital reduce scorul GCS” a fost susținută de 5 din 9 condiții enunțate de Bradford Hill care, însă, sunt considerate esențiale și au fost suficiente pentru a argumenta causalitatea unor asociații slabe, precum alcool – cancer mamar; vasectomie – cancer de prostată [29]. Aceste criterii au fost: 1) prezența secvenței temporale (expunerea la hTAp precede diminuarea scorului GCS); 2) puterea de asociere (corelație pozitivă moderată $r = 0,63$ estimată prin studiul propriu-zis); 3) relația doză-efect (expunerea sporită ar trebui să crească sau să scadă incidența efectului; scorul GCS a fost inferior în grupul hipotensiv vs normotensiv, în studiul propriu-zis, și în cercetarea lui Schenarts et al. pe un eșantion de 2207 pacienți [8]); 4) concordanță (asocierea sugerată nu intră în conflict cu cunoștințele curente; Brain Trauma Foundation consideră necesară corectarea hipotensiunii arteriale înainte de a evalua scorul GCS, din cauza afectării negative a scorului GCS de hipotensiunea arterială [30]); 5) plauzibilitate biologică (în condițiile pacientului traumatizat cranio-cerebral, autoreglarea este adesea dereglată [31] și, astfel, hipotensiunea arterială sistemică reduce CPP [9, 32] și CBF [33]. În cazul autoreglării intacte, hTA induce o vasodilație și creșterea ICP [33]. Ambele mecanisme în practică diminuează scorul GCS. Oxigenarea cerebrală inadecvată determină reducerea activității electrice neuronale [34], procese brut obiectivate prin intermediul GCS. Diminuarea treptată a CBF (< 30 mL/100 g/min) determină reducerea progresivă a amplitudei cu atenuarea frecvențelor înalte pe EEG, iar la scăderea CBF sub 15-20 mL/100 g/min, activitatea electrică cerebrală se sistează [35].

Studiul publicat de Corral L. et al. susține inversul ipotezei cercetate în lucrarea propriu-zisă, și anume, că în circumstanțele scorului GCS inițial mic (3-5 GCS), riscul dezvoltării hipotensiunii arteriale la pacienții internați deja, crește de 3,37 ori ($p < 0,005$) [26]. În fiziopatologia hemodinamicii din TCC, una dintre cauzele hipotensiunii arteriale a fost argumentată a fi leziunea cerebrală însăși, care acționează prin mecanism multifactorial și se explică, posibil, prin: suspendarea controlului autonom central, dereglarea eferențelor spre medulosuprarenale, afectarea contractilității miocardului prin exces de catecholamine. Hipotensiunea de genă

izolat cerebrală a fost raportată la 13% dintre cei 218 pacienți incluși în eșantionul de studiu a lui Mahoney E. et al. [36].

Deci, relația causală între scorul GCS și hipotensiunea arterială este complexă: hipotensiunea arterială diminuează scorul GCS, iar scorul GCS mic poate determina hipotensiune.

O varietate de scoruri de apreciere a gravității traumatismului (ASCOT [17], MGAP [18]) includ TAS și scorul GCS în calitate de factori independenți. Studiul propriu-zis atrage atenția la dependența scorului GCS de TAS la etapa prespital, atunci când aceasta este mai mică decât 110 mm Hg, influență ce necesită a fi considerată în proiectarea și utilizarea acestor instrumente.

Concluzii

1) Instabilitatea hemodinamică la etapa de prespital este permanent în detrimentul pacientului traumatizat cranio-cerebral, hipotensiunea fiind un prejudiciu mai grav pentru severitatea clinică decât hipertensiunea arterială. Scorul GCS a fost considerat dependent de valoarea Tas, când aceasta este mai mică de 110 mm Hg, prin prezența corelației pozitive moderate. Într-un diapazon mai larg (90÷240 mm Hg) se pierde asocierea dintre tensiunea arterială (de la etapa prespital) și scorul GCS la admitere.

2) Prognosticul pacienților traumatizați cranio-cerebral depinde, în mare măsură de astfel, de predictorii clinici precum scorul GCS inițial post-resuscitare sau scorul GCS la internare. La rândul său, scorul GCS evaluat la internare, a avut valori mai mici în grupul hipotensiv la etapa prespital, față de grupul normotensiv. Am depistat că 41% varianță a scorului GCS din grupul hipotensiv a putut fi explicată în dependență de hTA, conform modelului de regresie categorică calculat în studiu. Prin urmare hipotensiunea arterială influențează prognosticul în TCC și prin alterarea scorului GCS, nu doar independent de el.

3) Am reușit să demonstrăm influența tensiunii arteriale la etapa de prespital asupra prognosticului doar în baza hipotensiunii arteriale, nu și în baza hipertensiunii arteriale, precum menționează studiile de rigoare [7]. Cauze posibile ar putea fi: 1) tipul retrospectiv al studiului care nu permite diferențierea hipertensiunii arteriale cronice de cea acută, apărută după TCC, care este argumentată fiziopatologic având repercusiuni asupra perfuziei cerebrale [37] și, implicit, asupra scorului GCS și prognosticului; 2) eroarea sistematică de selecție (*selection bias*) datorită excluderii din studiu a persoanelor decedate până la internare.

References

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(11):1637-40.
2. Cifu D, Bowles A, Hurley R, et al. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. Department of Veterans Affairs. Department of Defense. USA, 2009.
3. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. *NeuroRehabilitation.* 2007;22(5):341-53.
4. Finfer SR, Cohen J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation.* 2001;48(1):77-90.

5. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir.* 2006;148:255-268.
6. Rangel-Castilla L, Gasco J, Hanbali F, et al. Closed Head Trauma. Retrieved AUG 2012, from <http://emedicine.medscape.com/article/251834>.
7. Butcher I, Maas AI, Lu J, et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):294-302.
8. Schenarts PJ, Phade SV, Agle SC, et al. Field hypotension in patients who arrive at the hospital normotensive: a marker of severe injury or crying wolf? *N C Med J.* 2008;69(4):265-9. PMID: 18828314.
9. Neurotrauma: Acute Management of Traumatic Brain Injury. Retrieved JUL 2012, from <http://www.trauma.org/archive/neuro/acutemanagement.html>.
10. Stiver SI, Manley GT. Prehospital management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2008;25(4):E5.
11. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, et al. Prognostic Value of Secondary Insults in Traumatic Brain Injury: Results from the IMPACT Study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):287-93.
12. Marion WD. Traumatic Brain Injury. New York: Georg Thieme, 1999;320:58-59;110-114.
13. Haddad S, Arabi Y. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2012;20:12.
14. Zafar SN, Millham FH, Chang Y, et al. Presenting Blood Pressure in Traumatic Brain Injury: A Bimodal Distribution of Death. *J Trauma.* 2011;71:1179-1184.
15. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical care. Early Indicators of Prognosis in Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2000;17:449-627.
16. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, et al. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):543-54.
17. Sartorius D, Le Manach Y, David JS, et al. Mechanism, Glasgow Coma Scale, age and arterial pressure (MGAP): a new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients. *Crit Care Med.* 2010;38(3):831-7.
18. Osler T, Glance L, Bedrick E. Chapter 3: Injury Severity Scoring: Its Definition and Practical Application. In Asensio J, Trunkey D. (Eds) *Current Therapy of Trauma and Surgical Critical Care Philadelphia, USA: Mosby, 2008;10-21.*
19. Novkoski M, Gvozdenovic A, Kelecic M, et al. Correlation between Glasgow Coma Scale and intracranial pressure in patients with severe head injury. *Acta Clin Croat.* 2001;40:191-195.
20. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg.* 1991;75(5):685-93.
21. Della Corte F, Giordano A, Pennisi MA, et al. Quantitative cerebral blood flow and metabolism determination in the first 48 hours after severe head injury with a new dynamic SPECT device. *Acta Neurochir.* 1997;139(7):636-41.
22. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet.* 2005;365:1429-33.
23. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Chapter 8: Sample size. *Fundamentals of Clinical Trials Springer-Verlag United States: New York Inc., 2010;133-162.*
24. Berry C, Ley EJ, Bukur M, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury.* 2012;43(11):1833-7.
25. Bruns B, Gentilello L, Elliott A, et al. Prehospital hypotension redefined. *J Trauma.* 2008;65(6):1217-21. PMID: 19077604.
26. Corral L, Javierre CF, Ventura JL, et al. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. *Crit Care.* 2012;16(2):R44.
27. Legome E, Shockley LW. Section 2: The injured patient. *Trauma: A Comprehensive Emergency Medicine Approach.* Cambridge: University Press, 2011;58-59.
28. Bonner S, Ryan J. Chapter 26.2 Perfusion. In: Smith J, et al. (Eds.) *Oxford Desk Reference of Major Trauma.* New York: Oxford University Press, 2011;458-460.
29. Weed DL. On the use of causal criteria. *International Journal of Epidemiology.* 1997;26:1137-1141.
30. Brain Trauma Foundation. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury, 2nd ed. New York, 2007.
31. Littlejohns L, Bader MK. Prevention of secondary brain injury: targeting technology. *AACN Clin Issues.* 2005;16(4):501-14.
32. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg.* 1995;83(6):949-62.
33. Murthy T, Bhatia P, Sandhu K, et al. Secondary Brain Injury: Prevention and Intensive Care Management. *Indian Journal of Neurotrauma.* 2005;2(1):7-12.
34. Perrey S. Decrease in cerebral oxygenation influences central motor output in humans. *Acta Physiologica.* 2009;196: 279-281.
35. Gullo A. Acute head injury. *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine.* Vol. 1. Milano: Springer-Verlag, 2004;115-138.
36. Mahoney EJ, Biffl WL, Harrington DT, et al. Isolated brain injury as a cause of hypotension in the blunt trauma patient. *J Trauma.* 2003;55(6):1065-9.
37. Shiozaki T. Hypertension and Head Injury. *Current Hypertension Reports.* 2005;7:450-453.



Clinical outcomes and prognosis of acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients: age-related differences

L. David

Department of Cardiac Emergencies and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology
20, N. Testemitanu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: likadav27@yahoo.com. Manuscript received March 26, 2013; accepted June 11, 2013

Abstract

Our aim is to compare clinical characteristics, intrahospital and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI) with and without concomitant diabetes mellitus (DM) in four age-groups (AGs). **Material and Methods.** Of 460 AMI patients admitted to our hospital, 24.7% have been diabetics. All the subjects have been divided into four AGs: I < 50, II = 50-65, III = 66-75 and IV > 75 and two subgroups - with and without DM - respectively. **Results.** The highest prevalence of DM has occurred in AGs II and III. DM duration has increased with age. Among the diabetic patients the proportion of women has been higher irrespective of age. The incidence of the patients with hypertension has increased with age and has been higher in the patients with DM. An inverse relationship has been seen for smoking and dislipidemic patients. The percentage of patients with Killip class III/IV at admission and those with in-hospital progression of heart failure has increased with age in the both subgroups, but has been higher in diabetics. The in-hospital mortality of the patients with and without DM has not differed in the studied AGs, excepting AG I (younger than 50), where the diabetics have exhibited a higher death rate. The long term mortality after AMI suffering has risen progressively with age irrespective of the glucometabolic status, but has achieved a significant difference in favour of diabetics in AGs II and IV. **Conclusion.** The younger diabetics with AMI have a heavier burden of risk factors, cardiovascular co-morbidities and a higher risk of in-hospital death compared to their counterparts without DM. AMI is highly associated with the progression of heart failure and the unfavorable prognosis in older patients with DM.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, age-related differences.

Острый инфаркт миокарда у больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета: возрастные особенности

Л. Давид

Реферат

Изучены возрастные различия клинической характеристики, внутригоспитального и отдаленного прогноза у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) при наличии и отсутствии сопутствующего сахарного диабета (СД). **Материал и методы.** В исследование включили 460 больных с ОИМ, среди которых 24,7% страдали СД. Всех больных разделили на четыре возрастные группы (ВГ): I < 50; II = 50-65; III = 66-75 и IV > 75 лет и две подгруппы с СД и без СД, соответственно. **Результаты.** Процент больных СД был наивысшим в ВГ II и III. Продолжительность СД увеличивалась параллельно возрасту. Среди диабетиков процентное соотношение женщин во всех ВГ было больше. Доля больных, имеющих артериальную гипертензию, увеличивалась с возрастом и была достоверно больше среди лиц страдающих СД. Курение и дислипидемия продемонстрировали обратную зависимость. Процент лиц поступивших в классе Killip III/IV и тех, у которых болезнь осложнилась сердечной недостаточностью, возрастал параллельно возрасту, но достоверно преобладал у диабетиков. Внутригоспитальная летальность не различалась у больных с СД и без СД в изученных ВГ, за исключением группы лиц моложе 50 лет, где смертность оказалась достоверно выше среди диабетиков. Долгосрочная летальность после перенесенного ОИМ находилась в линейной зависимости от возраста независимо от наличия СД, но была достоверно выше у диабетиков в ВГ II и IV. **Выводы.** Пациенты с ОИМ и СД в возрасте моложе 50 лет отличаются от своих сверстников без СД наличием большего количества факторов риска, сопутствующих сердечнососудистых заболеваний и повышенным риском летального исхода в больнице. ОИМ у больных пожилого возраста страдающих СД часто осложняется сердечной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, возрастные особенности.

Boala cardiovasculară reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate în lume. Infarctul miocardic acut (IMA) este manifestarea bolii coronariene, care atestă o letalitate înaltă și, deși apare cel mai frecvent la pacienții peste 50 de ani, este tot mai des înregistrat la persoane tinere, constituind o problemă importantă de sănătate publică și socio-economică. Diabetul zaharat (DZ) este unul din factorii care influențează negativ prognosticul pacienților cu IMA [1, 2]. Prevalența DZ la pacienții spitalizați cu IMA variază conform datelor din registrele internaționale și naționale recente între 20 și 30% [3, 4, 5, 6]. Mortalitatea intraspitalicească și pe termen lung după IMA a scăzut pe parcursul anilor, dar nu și la pacienții cu

diabet în aceeași măsură [2, 7]. Pacienții cu diabet constatat, internați cu sindrom coronarian acut, au înregistrat mortalitate intraspitalicească semnificativ mai mare (11,7, 6,3, și 3,9% la cei cu IMA cu și fără supradenivelare de segment ST și angină pectorală instabilă, respectiv) față de pacienții fără diabet (6, 4, 5,1, și 2,9%, respectiv) incluși în registrul GRACE [5]. Diabetul se asociază cu o mortalitate crescută pe termen lung, atingând nivelul de 15-34% la 1 an și de până la 43% la 5 ani după un infarct miocardic suportat. Riscul relativ pentru mortalitatea generală la pacienții cu IMA atribuit diabetului, după ajustare pentru diferențe ale caracteristicilor demografice și clinice, variază de la 1,3 la 5,4 și este ușor mai mare la

femei decât la bărbați [2, 3, 8]. Aspectele evoluției IMA la bolnavii cu diabet din diferite categorii de vârstă, sunt puțin reflectate în literatura de specialitate.

Am avut ca scop identificarea particularităților clinico-evolutive și prognostice ale infarctului miocardic acut la pacienții cu și fără diabet zaharat în raport cu vârsta.

Material și metode

În studiu au fost incluși pacienții cu IMA spitalizați consecutiv în Clinica Institutului de Cardiologie, în perioada ianuarie 2007 – decembrie 2008.

Diagnosticul IMA s-a bazat pe definiția recomandată de Societatea Europeană de Cardiologie (2007), care prevede dinamica enzimatică a biomarkerilor cardiaci revelatori de necroză miocardică într-un context clinic sugestiv pentru ischemia miocardică, alături de cel puțin unul dintre următoarele criterii: simptome de ischemie miocardică acută, modificări ECG sugestive pentru ischemie miocardică, apariția unei Q patologice, dovezi imagistice evocatoare de pierdere acută de miocard viabil sau noi anomalii regionale de motilitate a pereților ventriculari. Prezența diabetului zaharat a fost considerată atunci când: 1) pacientul era cunoscut cu această maladie sau utiliza deja remedii antidiabetice până la internarea curentă și 2) în cazul înregistrării a cel puțin două valori ale glicemiei bazale $\geq 7,0$ mmol/l și/sau a celei postprandiale $\geq 11,1$ mmol/l pe parcursul spitalizării.

Lotul de studiu a încorporat 460 de pacienți, vârsta medie $63,7 \pm 11,6$ ani (între 30 și 89 de ani), 66,5% bărbați, 24,7% aveau diabet zaharat. Tratamentul intraspitalicesc a inclus terapia de reperfuzie (după caz), medicația antitrombotică și antiplachetară, beta-blocante, nitrați, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei. Durata de supraveghere a bolnavilor a constituit 26 ± 8 luni.

Toți pacienții au fost stratificați în patru grupuri de vârstă: grupul I - sub 50 de ani, grupul II - între 50 și 64 de ani, grupul III - între 65 și 75 de ani și grupul IV - peste 75 de ani, în fiecare din acestea fiind separați bolnavii cu (sublotul A) și fără (sublotul B) diabet. Au fost analizate și comparate principalele caracteristici demografice și clinice, particularitățile tabloului clinic la internare, evoluția intraspitalicească și pe termen lung a infarctului miocardic (infarct miocardic repetat, accident vascular cerebral, avansarea insuficienței cardiace, decesul bolnavului) în diferite grupuri de vârstă la bolnavii cu și fără diabet.

Datele au fost prelucrate statistic folosind „t”-testul pentru compararea valorilor medii, inclusiv testul ANOVA pentru comparație multiplă și „chi” pătrat pentru compararea proporțiilor. Semnificația statistică a fost reprezentată de valori $p < 0,05$.

Rezultate

Proporția subiecților cu DZ a fost cea mai înaltă în cohorta bolnavilor cu IMA și vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani (grupul II și III) și cea mai mică - în grupul celor sub 50 de ani (11,5% vs 29,6% vs 27,3% vs 17%, respectiv pe grupuri). Vechimea diabetului a crescut odată cu vârsta bolnavilor ($6,8 \pm$

3 vs $7,2 \pm 1$ vs $9,8 \pm 1,4$ vs $10,8 \pm 1,3$ ani, respectiv pe grupuri). Remediul hipoglicemiant cel mai frecvent utilizat până la spitalizare pentru toate categoriile de vârstă a fost glibenclamida, procentul pacienților tratați cu acest antidiabetic fiind semnificativ mai mare după vârsta de 65 de ani. Tratamentul cronic cu insulină a fost administrat la 20%, 17%, 16%, 0% diabetici, respectiv pe grupuri.

Din întreg lotul de studiu femeile au reprezentat 33,5% ($n = 154$). Procentul femeilor a crescut proporțional și semnificativ cu vârsta ($p < 0,01$ pentru tendință). În cohorta pacienților cu diabet, proporția femeilor a fost mai mare față de nediabetici, această discrepanță atingând o semnificație statistică în subgrupul de vârstă de 65-75 de ani. Raportul bărbați/femei în sublotul persoanelor fără diabet s-a menținut supraunitar la primele trei grupuri de vârstă, devenind mult subunitar la vârstnici (peste 75 de ani), la diabetici acest raport a fost supraunitar doar până la vârsta de 65 de ani, iar în grupurile de vârstă de 65-75 de ani și de peste 75 de ani, cota femeilor a depășit de două și de trei ori, respectiv, cea a bărbaților.

Distribuția principalilor factori de risc cardiovascular în cele patru grupuri de vârstă este prezentată în tabelul 1. Procentul pacienților hipertensivi a crescut odată cu vârsta în ambele subloturi, proporția indivizilor hipertensivi fiind totuși mai mare printre diabetici, diferența atingând o semnificație statistică în grupurile II și IV. Pentru tabagism și dislipidemie tendința a fost inversă. Numărul fumătorilor a scăzut progresiv cu vârsta în ambele subloturi, totuși un declin mai important a fost constatat la diabetici, cu o diferență semnificativă statistic în grupul de vârstă de 65-75 de ani ($p < 0,001$). Dislipidemia s-a dovedit a fi comparativ mai puțin frecventă după vârsta de 65 de ani, atât la subiecții cu diabet cât și la non-diabetici. În toate cele patru grupuri de vârstă IMC a demonstrat superioritate la bolnavii cu diabet zaharat față de cei fără diabet și nu a fost observată dependența acestui parametru de vârstă.

Procentul pacienților cu infarct miocardic în antecedente a crescut proporțional cu vârsta în sublotul bolnavilor non-diabetici. La subiecții cu DZ incidența infarctului miocardic suportat s-a dovedit identică în primele trei grupuri de vârstă și a fost mult mai mică în grupul vârstnicilor (datorită, probabil, prognosticului nefast și mortalității înalte postinfarct la bolnavii diabetici favorizate și de impactul negativ al vârstei). Proporția persoanelor cu istoric de angină pectorală a sporit odată cu vârsta în ambele subloturi. Totodată, în grupul pacienților tineri, cota indivizilor care au indicat prezența anginei pectorale până la IMA curent a fost semnificativ mai înaltă la diabetici ($p < 0,05$). Aceeași tendință a fost înregistrată pentru infarctul miocardic suportat anterior și istoricul de insuficiență cardiacă, fără a atinge însă o semnificație statistică.

Diabeticii au prezentat mult mai des la internare un tablou clinic atipic, care s-a corelat și cu avansarea în vârstă. La pacienții cu și fără diabet s-a înregistrat o relație liniară între grupul de vârstă și severitatea profilului hemodinamic la internare, evaluată prin clasele Killip. Deși a fost observată tendința unui număr mai mare de pacienți, care s-au prezentat în clasa Killip III/IV printre diabetici, comparativ cu non-diabeticii, această diferență a înregistrat o semnificație statistică în gru-

Tabelul 1

Caracteristica clinică a subiecților cu și fără diabet în raport cu vârsta

| | Grupul I | Grupul II | Grupul III | Grupul IV |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Vârsta, ani | sub 50 | 50 – 65 | 65 – 75 | peste 75 |
| Nº pacienților | nDZ = 46 vs DZ = 6 | nDZ = 116 vs DZ = 49 | nDZ = 125 vs DZ = 47 | nDZ = 59 vs DZ = 12 |
| Bărbați % | 91 vs 83 | 86 vs 73 | 64 vs 36** | 34 vs 25 |
| femei | 9 vs 17 | 14 vs 21 | 36 vs 64** | 66 vs 75 |
| Fumători | 65 vs 33 | 48 vs 34 | 24 vs 2 ** | 1,7 vs 0 |
| Dislipidemie | 38 vs 45 | 43 vs 57 | 36 vs 48 | 33 vs 36 |
| IMC | 28,4 ± 0,6 vs 30,6 ± 1,9 | 30,2 ± 0,4 vs 31,0 ± 0,7 | 28,8 ± 0,4 vs 30,6 ± 0,5 | 28,7 ± 0,4 § vs 32,0 ± 0,6 |
| Hipertensiune arterială | 26 vs 50 | 57 vs 89,8 * | 72 vs 76,7 | 69,5 vs 91,7* |
| Istoric medical: % | | | | |
| – angor pectoral | 6,5 vs 33 * | 35 vs 30 | 48,8 vs 46,8 | 64 vs 50 |
| – infarct miocardic | 4,4 vs 16,7 | 14,5 vs 18,4 | 18,4 vs 19,3 | 23,7 vs 0 * |
| – insuficiență cardiacă | 2 vs 16,7 | 17,1 vs 28,5 | 44,5 vs 49 | 67 vs 91* |
| – AVC | 0 vs 0 | 6 vs 8 | 8,8 vs 12,8 | 5 vs 8,3 |

Legendă: AVC – accident vascular cerebral; DZ – diabetici; nDZ – nediabetici; IMC – indicele masei corpului p < 0,05, ** p < 0,001; § p < 0,001, F = 4,14 (Anova).

pul de vârstă 65 – 75 de ani (tab. 2). Nu s-au constatat diferențe semnificative referitoare la topografia infarctului miocardic în cele patru grupuri de vârstă la subiecții cu și fără diabet. Totodată, în ambele subloturi a putut fi urmărită o tendință de reducere a proporției infarctului miocardic cu unda Q în favoarea celui non-Q, odată cu înaintarea vârstei. Procentul

pacienților care au prezentat progresarea insuficienței cardiace pe parcursul spitalizării a crescut în paralel cu vârsta, cota subiecților cu această complicație fiind semnificativ mai înaltă în sublotul diabeticilor față de non-diabetici în grupurile I, II și III. În toate cele patru grupuri de vârstă FE VS% a fost statistic semnificativ mai redusă la bolnavii cu DZ, în comparație cu

Tabelul 2

Caracteristica clinică a bolnavilor cu și fără diabet spitalizați în raport cu vârsta

| | Grupul I | Grupul II | Grupul III | Grupul IV |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Vârsta, ani | sub 50 | 50 – 65 | 65 – 75 | peste 75 |
| Nº pacienților | nDZ = 46 vs DZ = 6 | nDZ = 116 vs DZ = 49 | nDZ = 125 vs DZ = 47 | nDZ = 59 vs DZ = 12 |
| La internare: % tablou clinic atipic | 6,5 vs 16,7 | 2,5 vs 10,2 | 7,2 vs 17 | 13,5 vs 33 |
| Edem pulmonar | 0 vs 0 | 1 vs 4 | 1,0 vs 10,6 ** | 6,8 vs 0 |
| Clasa Killip > 2 | 8,7 vs 16,7 | 14,5 vs 14,3 | 20,0 vs 42,5** | 30,5 vs 50,0 |
| Infarct miocardic % | | | | |
| Cu unda Q | 78 vs 100 | 63 vs 71 | 60 vs 64 | 59 vs 67 |
| Fără unda Q | 22 vs 0 | 37 vs 29 | 40 vs 36 | 41 vs 33 |
| Inferior | 28 vs 16,7 | 32,5 vs 34,7 | 21,6 vs 26,5 | 30,5 vs 25 |
| Anterior | 67 vs 66,7 | 59 vs 57,1 | 70 vs 59,5 | 64,5 vs 66,7 |
| Circular | 4 vs 16,7 | 8,5 vs 8,1 | 8,4 vs 15 | 5 vs 8,3 |
| În spital: | | | | |
| Angor periinfarctiv | 13 vs 0 | 23,4 vs 22,5 | 20 vs 34,9 | 24,5 vs 41,7 |
| IM recidivant | 2 vs 0 | 3,5 vs 0 | 4,8 vs 2,2 | 0 vs 8,3* |
| Progresarea IC | 13 vs 50* | 27,6 vs 51** | 49,6 vs 68,1* | 72,9 vs 83 |
| Sindrom Dressler | 6,5 vs 0 | 0,9 vs 2,0 | 0,8 vs 4,3 | 0 vs 0 |

| | | | | |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| IC clasa NYHA > 2 | 11 vs 20 | 6,5 vs 19 | 21 vs 35,3 | 33 vs 60 |
| FE VS % | 48 ± 1 vs 43,6 ± 2 | 47 ± 1 vs 45 ± 1 | 43 ± 0,8 vs 41 ± 1 | 43 ± 1 vs 40,5 ± 3 §§ |
| Aneurism VS % | 9 vs 0 | 9 vs 14,3 | 10,2 vs 9,3 | 5,5 vs 16,7 |
| Disfuncție diastolică | 19 vs 66,7** | 36,8 vs 57,8* | 31 vs 57,5** | 23,5 vs 45,5 |
| LDL-colesterol | 3,3 ± 0,1 vs 4,4 ± 0,5 | 3,4 ± 0,1 vs 3,4 ± 0,2 | 3,4 ± 0,1 vs 3,9 ± 0,2 | 3,5 ± 0,1 vs 3,1 ± 0,3 |
| Trigliceride | 1,9 ± 0,2 vs 2,7 ± 0,6 | 2,0 ± 0,1 vs 2,0 ± 0,1 | 1,6 ± 0,1 vs 2,0 ± 0,1 | 1,6 ± 0,1 § vs 1,6 ± 0,1 |
| Tratament: % | | | | |
| Tromboliză | 19,6 vs 0 | 7,7 vs 2 | 6,4 vs 4,3 | 1,7 vs 0 |
| Angioplastie coronariană | 4,4 vs 0 | 10,3 vs 12,2 | 4,8 vs 6,4 | 1,7 vs 0 |
| Aspirină | 95,6 vs 100 | 97 vs 100 | 99 vs 97 | 98 vs 96,7 |
| Beta-blocante | 93 vs 83 | 91,5 vs 96 | 85,6 vs 70,2 | 71 vs 91 |
| IECA | 63 vs 83 | 83 vs 88 | 99 vs 97 | 98 vs 96,7 |
| Furosemidă | 8,7 vs 16,7 | 8,5 vs 20,4* | 14 vs 38,3** | 23,7 vs 58,3* |
| Deces % | 2,2 vs 16,7* | 7,6 vs 4,1 | 17,4 vs 27,7 | 28,8 vs 16,7 |

Legendă: IC – insuficiență cardiacă; IM – infarct miocardic; IECA – inhibitorii enzimei de conversie ai angiotenzinei; FE VS % – fracția de ejeție a ventriculului stâng; *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; § p < 0,01, §§ p < 0,001 (Anova).

Tabelul 3

Mortalitatea la supraveghere de durată la subiecții cu și fără diabet, în raport cu vârsta

| Vârsta, ani | sub 50 | 50 – 65 | 65 – 75 | peste 75 |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Nº pacienților | nDZ = 45 vs DZ = 4 | nDZ = 104 vs DZ = 47 | nDZ = 103 vs DZ = 34 | nDZ = 42 vs DZ = 10 |
| Mortalitate generală % | 4 vs 0 | 11,2 vs 23,6* | 15,5 vs 23,5 | 33 vs 70* |
| Mortalitate cardiovasculară | 4 vs 0 | 10,5 vs 19,1 | 15,5 vs 20,5 | 31 vs 60 |

Legendă: * p < 0,05.

cei fără diabet, primii demonstrând, deasemenea, mult mai frecvent și semne de disfuncție diastolică a miocardului VS.

Tratamentul trombolitic a fost aplicat mai rar la bolnavii cu DZ, în comparație cu non-diabeticii în lipsa unei relații cu vârsta. Administrarea aspirinei și a inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotenzinei a fost relativ uniformă în cele patru grupuri de vârstă și pe subploturi, iar tratament cu beta-blocante au administrat mai rar diabeticii între 65 și 75 de ani. Furosemida a fost utilizată mult mai des la bolnavii cu diabet, în comparație cu subiecții non-diabetici, cu o tendință de creștere odată cu avansarea vârstei.

Diferențe privind rata intraspitalicească de deces la bolnavii cu și fără diabet în categoriile de vârstă analizate nu au fost constatate, cu excepția grupului I, unde procentul subiecților decedați a fost semnificativ mai mare la diabetici (p < 0,05). Dacă la subiecții fără diabet mortalitatea în spital a avut o relație liniară în raport cu vârsta, o asemenea dependență nu s-a consemnat la diabetici, aceștia înregistrând cea mai înaltă rată de deces în grupul III (27,7%), cea mai joasă – în grupul II (4%) și un indicator intermediar și identic (16,7%) în celelalte două grupuri. Mortalitatea pe termen lung postinfarct a crescut progresiv cu vârsta în ambele subploturi. Rata de deces la distanță după IMA nu s-a deosebit la pacienții cu și fără diabet în grupul de vârstă sub 50 și în cel de 65 – 75 de ani,

totodată a fost statistic superioară la diabetici în celelalte două grupuri. Mortalitatea de cauză cardiovasculară a demonstrat o tendință asemănătoare (tab. 3).

La o supraveghere de durată, proporția indivizilor cu angor pectoral, infarct miocardic repetat, insuficiență cardiacă instalată postinfarct a fost asemănătoare la pacienții cu și fără DZ în categoriile de vârstă analizate. Totodată, la diabeticii cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani a fost înregistrat mai frecvent accidentul vascular cerebral, progresarea insuficienței cardiace și un control insuficient al tensiunii arteriale față de non-diabetici. Complanța la tratament în perioada postinfarct s-a dovedit a fi cea mai redusă la persoanele cu vârsta de peste 75 de ani, independent de statutul diabetic.

Discuții

Prezenta analiză a avut ca scop evidențierea particularităților demografice, evolutive și prognostice ale IMA la pacienții cu și fără diabet zahart, stratificați în patru grupuri de vârstă. Vârsta medie pentru întreg lotul de pacienți studiați a fost de 63,7 ± 11,6 ani (între 30 și 89 de ani), valoare asemănătoare cu cele raportate de mai multe registre naționale și internaționale, cum ar fi GRACE (64 de ani), Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes (63,4 ± 13 ani), Registrul Român pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de

segment ST (RO-STEMI, 63,39 ± 12 ani). Pacienții vârstnici (peste 75 de ani) au reprezentat 15,4% din întreg lotul de cercetare, valoare comparabilă cu cea înregistrată în registrul RO-STEMI (19%) [6].

Media de vârstă a subiecților cu diabet a fost mai mare (64,1 ± 9,4 vs 63,6 ± 12,2 ani) decât cea a non-diabeticilor, fără a atinge însă o semnificație statistică. Procentul persoanelor cu diabet a variat în cele patru grupuri de vârstă (11,5% vs 29,7% vs 27,3% vs 16,9%), fiind statistic semnificativ mai mic printre persoanele tinere ($p < 0,01$) și în grupul vârstnicilor ($p < 0,05$) față de celelalte două grupuri de vârstă. În RO STEMI vârsta medie a diabeticilor a fost identică cu cea din lotul prezent, totodată bolnavii fără diabet, în cadrul acestui studiu, au fost cu 2 ani mai tineri. În acest registru incidența diabetului, deasemenea, a avut o repartiție neuniformă în raport cu vârsta, prezentând un trend comparabil cu cohorta studiată de noi, cu un procent maxim în grupul de vârstă de 60-75 de ani și o proporție mai redusă printre tineri, comparativ cu celelalte grupuri de vârstă [6]. În studiul GRACE pacienții cu IMA și diabet au avut o vârstă mai mare (66,3 ani), în comparație cu cei din lotul supravegheat de noi și au fost mai în vârstă față de indivizii fără diabet, distribuția diabeticilor în grupurile de vârstă fiind foarte aproape de tabloul urmărit de noi [5]. Date asemănătoare au fost raportate mai devreme și de un studiu Național American, care a analizat baza de date din 500 de spitale participante [9].

În lotul analizat, proporția femeilor a crescut liniar cu vârsta la subiecții fără diabet, raportul bărbați/femei fiind supraunitar până la vârsta de 75 de ani, după care numărul femeilor a devansat considerabil cel al bărbaților. La diabetici raportul bărbați/femei s-a inversat de la vârsta de 65 de ani, procentul de femei depășind de două și de trei ori, respectiv cel al bărbaților în grupurile de vârstă III și IV. Modificarea raportului bărbați/femei în raport cu vârsta în cohortele de pacienți cu IMA a fost menționată în mai multe studii [3, 4, 5, 7], mai puțină informație existând în literatura de specialitate privitor la acest aspect pentru bolnavii diabetici [9].

În toate cele patru grupuri de vârstă, pacienții cu diabet zaharat au fost mai frecvent în clasa Killip > 2 la internare, totodată, procentul bolnavilor cu forme mai severe ale bolii a sporit cu avansarea vârstei în ambele subloturi. Aceeași tendință s-a constatat și pentru progresarea insuficienței cardiace în spital, proporția subiecților cu diabet fiind semnificativ mai înaltă față de non-diabetici în toate grupurile de vârstă cu excepția vârstnicilor (peste 75 de ani). În acest grup, procentul persoanelor cu insuficiență cardiacă a fost aproape identic în ambele subloturi, probabil, datorită faptului că non-diabeticii cu vârsta de peste 75 de ani au avut mai des istoric de infarct miocardic suportat, comparativ cu diabeticii, care supraviețuiesc în proporție mai mică pe termen lung după un accident coronarian acut, dar pentru care este caracteristică afectarea funcției miocardice, cauzată de cardiomiopatia diabetică preexistentă. Incidența mai înaltă a insuficienței cardiace la bolnavii cu IMA și diabet a fost raportată în mai multe registre și studii [4, 5, 6, 10], totuși, incidența acestei complicații clinice în raport cu vârsta este mai puțin reflectată în literatura de specialitate.

Indiferent de vârstă, bolnavii cu diabet au demonstrat predispunerea pentru a dezvolta insuficiență cardiacă în faza acută și cea subacută a bolii, astfel, în majoritatea grupurilor de vârstă, procentul subiecților cu complicația respectivă a fost cert prioritar printre diabetici față de non-diabetici. Riscul sporit pentru insuficiență cardiacă la subiecții diabetici nu poate fi atribuit condițiilor în mod clasic asociate cu această entitate clinică (fracția de ejeție scăzută, prezența hipertensiunii arteriale, obezitatea, infarctul miocardic suportat anterior). Nici suplimentarea listei cu așa particularități cum ar fi vârsta mai înaintată, distribuția diferită după sex, durata bolii coronariene sau prezența hiperglicemiei nu argumentează convingător diferența de risc pentru a dezvolta insuficiență cardiacă la bolnavii cu diabet în comparație cu cei fără diabet. Tot mai mult este dezbătut rolul cardiomiopatiei diabetice ca și factor potențial în dezvoltarea insuficienței cardiace la bolnavii diabetici cu IMA [5, 11, 12].

În lotul studiat de pacienți cu IMA mortalitatea intraspitalicească globală a fost asemănătoare la bolnavii cu și fără diabet (15,8% vs 14,1%) și nu a atins diferențe statistice în grupurile de vârstă analizate, cu excepția persoanelor tinere. Deși în mai multe registre și studii a fost raportată o mortalitate intraspitalicească mai înaltă la pacienții cu IMA și diabet zaharat [4, 5, 7], unii autori au relatat rate asemănătoare de deces la bolnavii diabetici și non-diabetici [9]. Rata de deces în spital la diabetici a fost comparabilă cu cea raportată în RO-STEMI [6], totodată, a fost cu certitudine mai înaltă față de indicele relatat de unele registre și studii [5, 13] și mai mică decât cifra indicată de altele [14]. Dacă la subiecții non-diabetici evaluați de noi, mortalitatea în spital a crescut progresiv cu vârsta, fapt remarcat în mai multe studii [5, 6, 15], atunci la diabetici o asemenea dependență nu s-a înregistrat. Totodată, am observat un risc semnificativ mai înalt de deces în spital ($p < 0,05$) la subiecții de vârstă tânără (sub 50 de ani) cu diabet, comparativ cu semenii lor non-diabetici. Această particularitate a fost relevată în câteva alte studii [5, 9, 16].

Mortalitatea pe termen lung postinfarct a crescut în raport cu vârsta în ambele subloturi analizate. Totuși, în majoritatea grupurilor de vârstă, rata de deces a diabeticilor a depășit considerabil indicatorul respectiv al bolnavilor non-diabetici, cu excepția subiecților tineri. În acest ultim grup, toți subiecții cu diabet au supraviețuit pe durata supravegheții după externare, una din posibilele explicații fiind și numărul mic de cazuri urmărite. Majoritatea registrelor naționale și internaționale au raportat un prognostic nefavorabil și mortalitate mai înaltă după IMA la bolnavii cu diabet, comparativ cu pacienții non-diabetici, iar studiile care au analizat trendul indicatorilor în diferite intervale de timp pe parcursul anilor au remarcat, că deși rata de deces la persoanele fără diabet a diminuat considerabil, această tendință s-a dovedit obscură la diabetici [2, 7, 14].

Concluzii

1. În cohorta analizată de bolnavi cu IMA, proporția persoanelor cu diabet zaharat a constituit 24,7% și a fost cel mai amplu reprezentată printre pacienții cu vârste între 50 și 75 de ani.

2. Pacienții tineri cu IMA și diabet zaharat prezintă semnificativ mai frecvent, în comparație cu non-diabeticii, asocieri de mai mulți factori de risc coronarian, antecedente de boală coronariană și insuficiență cardiacă, dezvoltă cu precădere un focar transmural de necroză miocardică asociat cu o fracție de ejeție redusă și disfuncție diastolică de ventricul stâng și au un risc sporit de deces intraspitalicesc.

3. Pacienții vârstnici cu IMA reprezintă un subgrup cu risc înalt de deces, dată fiind existența comorbidităților, accidentelor coronariene în antecedente, profilul hemodinamic mai sever la internare, prezența diabetului zaharat, defavorizând și mai mult prognosticul și asociindu-se cu avansarea insuficienței cardiace și mortalitate înaltă la distanță postinfarct.

References

1. Capes S, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
2. Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J*. 2007;28:540-545.
3. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein H, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102:1014-1019.
4. McGuire D, Emanuelsson H, Granger C, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from GUSTO IIb study. *Eur Heart J*. 2000;21:1750-58.
5. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of Diabetes in Patients With Acute Coronary Syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1457-1463.
6. Pop C, Petriș A, Dorobanțu M, et al. Particularități ale pacienților cu diabet zaharat și infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în România. Un subraport al registrului român pentru infarct miocardic

- acut cu supradenivelare de segment ST [Particularities of the patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction with the uplift of the segment ST in Rumania. A report of the Rumanian register about the acute myocardial infarction with the uplift of the segment] (RO-STEMI 1997-2009). *Revista Română de Cardiologie*. 2010;25:226-234.
7. Norhammer A, Lindbäck J, Rydén L, et al. Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart*. 2007;93:1577-83.
 8. Mukamal K, Nesto R, Cohen M, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2001;24:1422-27.
 9. Cooper RS, Pacold IV, Ford ES. Age-related differences in case-fatality rates among diabetic patients with myocardial infarction. Findings from National Hospital Discharge Survey, 1979-1987. *Diabetes Care*. 1991;14:903-908.
 10. Norhammar A, Malmberg K, Rydén L, et al. Under utilization of evidence-based treatment partial explanation for the unfavorable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:838-844.
 11. Stratmann B, Tschope D. Heart in diabetes: not only a macrovascular disease. *Diabetes Care*. 2011;34:S138-44.
 12. Marwick T. Diabetic heart disease. *Postgrad Med*. 2008;84:188-92.
 13. Hanaia B, Genès N, Cambou J, et al. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart*. 2006;92:910-915.
 14. Schnell O, Kleybrink S, Standl E, et al. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. *Diabetes Care*. 2004;27:455-460.
 15. Boucher JM, Racine N, Thanh T, et al. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of the thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ*. 2001;164:1285-90.
 16. Brophy S, Cooksey R, Gravenor M, et al. Population based absolute and relative survival to 1 year of people with diabetes following a myocardial infarction: A cohort study using hospital admissions data. *BMC Public Health*. 2010;10:338.

The neurological embriofetal disturbances and their impact on mental and physical health of the society

I. Iliciuc

Department of Pediatrics, Section of Neuropediatrics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
93, Burebista Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: ioniliciuc@yahoo.com. Manuscript received February 20, 2013, accepted May 15, 2013

Abstract

In the recent years pregnant women in the Republic of Moldova have been giving more and more births to premature children with different malformations including the diversity of types of hypoxic-ischemic encephalopathy; the latter is the main factor of neonatal and infantile mortality as well as children's invalidity. In most children who manifest seizures, hyperthermia and cerebral edema in their anamnesis, exogenous or endogenous factors, which contributed to intrauterine inhibition of "maturation" of the nervous system, can be detected. 2000 patients have been studied. We concluded the following: 1) fontanelomegaly is directly proportional to ventriculomegaly of cerebra and inversely proportional to intrauterine maturation of the nervous system; 2) the basis of all the pathologies of nervous system in children (and some adults) is not an "intrauterine immaturity" of brain, but the „acceleration of maturation with „metabolic cocktails” before and after the birth. The new correlations will be a new concept in precocious prophylaxis and preventive treatment of nervous system as well as in autoperfection of neuropsychic functions of nervous system.

Key words: risc factors, central nervous system, intrauterine imaturation, health of society.

Эмбриональные и фетальные неврологические нарушения и их влияние на физическое и умственное здоровье общества

И. Ильчук

Реферат

В последние годы в Республике Молдова рождается все больше недоношенных детей с различными аномалиями развития, в том числе и с гипоксическими и ишемическими энцефалопатиями. Последние являются главной причиной неонатальной и инфантильной смертности, а также детской инвалидности. У большинства детей с высокой температурой и судорогами в анамнезе могут быть обнаружены экзогенные или эндогенные факторы, которые оказали патогенетическое воздействие во время беременности. Эти факторы способны тормозить развитие нервной системы у плода. Под наблюдением находилось 2000 больных детей. В результате исследований мы пришли к следующим выводам: 1. эмбриональные и фетальные нарушения приводят к фонтанеломегалии, которая прямо пропорциональна вентрикуломегалии мозга и обратно пропорциональна созреванию нервной системы плода; 2. в основе всей патологии нервной системы у детей (а также у части взрослых) лежит не «внутриутробная незрелость» мозга, а «акселерация созревания нервной ткани» «метаболическими смесями» до и после рождения. Выявленные корреляции могут быть не только новым направлением ранней диагностики и профилактического лечения патологии нервной системы, но и основанием для совершенствования нейропсихических и нейрофизических функций человеческого организма.

Ключевые слова: факторы риска, нервная система центральная, плода развития нарушения, здоровье общества.

În literatura de specialitate apar tot mai multe studii, care menționează că patologia sarcinii este în creștere. Se nasc tot mai mulți copii cu diverse anomalii de dezvoltare, diverse encefalopatii, sindroame epileptice, sindroame genetice, tot mai mulți copii prematuri [1, 2, 3, 5, 6, 8, 10].

Despre importanța studiului SNC la embrion și făt vorbesc și datele statisticii oficiale ale invalidității și mortalității în RM. Sporul natural este negativ. Din cei aproximativ 180 de mii de invalizi, o pătrime sunt copii de până la 18 ani. Bolile neuropsihice în invalidizarea copiilor se situează pe primul loc (aproximativ 80%); pe locul 2 – bolile somatice (15%) și locul 3 îi revine patologiei ochiului și urechii. Rata invalidizării, conform datelor oficiale, este de aproximativ 20%, însă în realitate acești indicatori, desigur, sunt mai mari. În structura mortalității copiilor, pe primul loc se situează anomaliile de dezvoltare, urmate de patologia perinatală și infecții. Frecvența patologiei fătului este, de asemenea, în creștere. Cele 9 luni de viață intrauterină, de la concepere până la naștere, sunt “cruciale în viața de mai departe a existenței umane” [1]. 2/3 din sarcinile cu gemeni, depistați prin ultrasonografie, la a 10-a săptămână de gestație se termină cu nașterea unui singur nou-născut [1]. Astfel, marea majoritate a fetoșilor cu aberații cromozomiale avortează la etapele prenatale. Însă, o parte totuși se nasc, fiind purtători ai unui material genetic deviat de la programul genetic sănătos de dezvoltare. Aceste aberații la nivel de genă sau cromozom se pot amplifica la generațiile următoare, dând naștere la diverse micro- sau macroanomalii de dezvoltare, sindroame sau boli genetice. Sunt deja bine studiate factorii exogeni (fizici – radiația; chimici – pesticidele, coloranții, nitrații etc; biologici – virusurile), care pot acționa asupra aparatului genetic al embrionului și fătului, provocând diverse aberații cromozomiale și la nivel de genă. Aceste devieri, de obicei, sunt destructive pentru organismul uman, în special pentru creier și doar o foarte mică parte pot avea o acțiune evolutiv benefică și ontogenetic pozitivă. Atât factorii exogeni cât și cei endogeni (diverse patologii ale viitoarei mame, stările sresante, virozele etc.), alimentarea incorectă în timpul sarcinii, de obicei, frânează maturația sistemului nervos, duc la ieșirea lui “din programul genetic

de dezvoltare intrauterină”. Această frânare a maturației va sta la baza întregii game de patologii neurosomatice și somatoneurologice la nou-născuți, sugari, copii și chiar adulți [6].

Scopul lucrării constă în analiza factorilor antenatali, care pot cauza tulburări structurale și funcționale ale sistemului nervos la embrion și făt, formarea unui concept patogenic unic al patologiilor sistemului nervos la copii și introducerea unor noi scheme de tratament metabolic complex.

Material și metode

În cadrul prezentului studiu, au fost evaluați nou-născuții, sugarii, copiii până la 3 ani suferinzi și mamele acestora, pe un eșantion de 2000 de pacienți. Metodele utilizate au fost cele clinice: anamneza pre- și perinatală detaliată, patologiiile mamei până la concepere și în timpul sarcinii, modul de viață și alimentarea în timpul sarcinii, tabloul clinic cu depistarea devierilor în dezvoltarea SNC la nou-născuți și sugari. Metodele imagistice au fost utilizate pe larg: EHO-scopia și neurosonografia creierului, tomografia și RMN, EEG, electroneuromiografia cu potențiale evocate; metode biochimice, imunologice cu depistarea imunoglobulinelor la infecțiile intrauterine precum și metode neurogenetice.

Rezultate și discuții

Dintre factorii cei mai des întâlniți la femeile însărcinate, care pot influența dezvoltarea intrauterină a embrionului și fătului sunt menționați: toxicozele prelungite ale gravidei, anemiile cronice, virozele acute ale mamei, care decurg uneori doar cu semne catarale, fără febră, infecțiile intrauterine (citomegalovirusul, infecția herpetică, toxoplazmoza etc.), pielonefrita cronică a gravidei și alte patologii cronice, iminențele de avort, stresul psihoemoțional și alimentarea incorectă a mamei în timpul sarcinii, nivelul de cultură medicală a viitoarei mame. De asemenea, influențează negativ asupra dezvoltării intrauterine a sistemului nervos: ecologia dezastruoasă, nivelul de dezvoltare socio-economică a statului, nivelul dezvoltării științelor medicale în acest domeniu, cât și atitudinea omenească, înțelegătoare și participativă a medicului față de femeia însărcinată.

Gravidele din RM sunt supuse mai frecvent factorilor nocivi, cum ar fi pesticidele și erbicidele, care în timpul URSS se utilizau în scop experimental pe teritoriul Republicii Moldova. Aceste chimicale au produs un adevărat dezastru ecologic. Altfel spus, Moldova, în anii 60 ai secolului 20, devenise un poligon pentru experimentarea diverselor substanțe chimice, deoarece Nikita Hrușciiov adăugase la lozinca comunismului „+ chimizarea întregii țări”. Numai DDT-ul, a cărui perioadă de semidescompunere este de 260 de ani, se administra conform datelor oficiale 22 kg/ha, însă cifra reală ajungea și până la peste 40 kg la un hectar, în comparație cu țările dezvoltate din Europa unde DDT-ul s-a administrat doar 2 kg/ha timp de o perioadă destul de scurtă, comparativ cu Republica Moldova. Posibil, din această cauză apele subterane din RM sunt contaminate cu nitrați și alte substanțe toxice. DDT-ul și alte chimicale hepatotoxice slăbesc genetic ficatul. Posibil și din această cauză, bolile ficatului, inclusiv ciroza hepatică, sunt patologii regionale, frecvent întâlnite, caracteristice pentru RM. Fătul la astfel de lăuze cu insuficiență subclinică a ficatului va avea numai de cât de suferit. Alcoolul duce la distrugerea de mai departe a ficatului și sistemului nervos.

Este foarte importantă perioada sarcinii și durata acțiunii factorului nociv. Cea mai vulnerabilă în acest sens este perioada embrionară, adică primele zile de la concepere și până la 12 săptămâni de viață intrauterină. Anume în această perioadă, apar cel mai frecvent macro- și microanomiile de dezvoltare a creierului și fătului, diverse aberații cromozomiale și boli genetice prin diverse mutații la nivel de genă. Din aceste considerente, perioada prenatală (embrionară și fetală precoce) este extrem de importantă în apariția diverselor encefalopatii în timpul travaliului, cât și după naștere, a diverselor dereglări ale sistemului nervos. Se presupune că 25% din pierderile sarcinii sunt însoțite de grave tulburări ale SNC [1]. Iu. Barașnev (2007) consideră că triada clasică constituie cauza principală în decesul nou-născuților: 1. Prematuritate; 2. Vicii congenitale; și 3. Encefalopatii hipoxi-traumatice, deseori pe fundal de infecție intrauterină. Acest savant susține, că SNC în 100% cazuri, este implicat în procesul patologic, iar afectarea lui în 45% cazuri constituie cauza de bază a deceselor la nou-născuți, viciile congenitale crescând de 2,5 ori în ultimii ani. S-a constatat, că peste 40% din decese, în primul an de viață, își au rădăcina în anomaliile de dezvoltare a SNC în perioada prenatală. De asemenea, majoritatea cazurilor de paralizie cerebrală și retard mental sever debutează în perioada prenatală și doar un mic procent în perioada perinatală sau după naștere [4, 7, 9]. Posibil, aceste afectări prenatale ale sistemului nervos și ale altor sisteme și organe ale embrionului și fătului la nivel de celule stem, care se agravează și mai mult în timpul travaliului (stresul hipoxi-traumatic), stau la baza întregii game de patologii, ce apar pe parcursul vieții la copii (inclusiv la nou-născuți, sugari) și la adulți. Iată de ce, un hotar strict între debutul patologiilor perioadelor pre-, peri- și postnatale nu se poate stabili deoarece multe din bolile embrionului și fătului pot fi diagnosticate numai după naștere, cum ar fi diverse encefalopatii fără dismorfiile majore ale creierului și craniului, cât și alte multiple microanomalii de dezvoltare ale sistemului nervos, altor sisteme și organe

interne. Foarte frecvent tulburările prenatale ale SNC sunt prezente în caz de retard în dezvoltarea intrauterină, iminențe de avort sau în nașterile premature.

Perioada intrauterină de dezvoltare a sistemului nervos este cea mai importantă, ea are repercusiuni decisive pentru sănătatea întregii vieți. Imaturația intrauterină a sistemului nervos este fundamentul întregii game de patologii ale sistemului nervos la copii și a unei bune părți a patologiei neurosomatice și neuropsihice la maturi.

Iată cum vedem noi „Arborele” dezvoltării sistemului nervos la făt și întreaga gamă de patologii, care pot apare pe parcursul vieții din cauza acțiunii diversilor factori nocivi, exogeni și endogeni asupra fătului (fig. 1).

Creierul embrionului se dezvoltă cel mai intens, de aceea partea cefalică este cea mai voluminoasă în viața intrauterină. Deja la începutul săptămânii a 2-a de sarcină, când viitoarea mamă nici nu prea înțelege că este gravidă, apar primii „muguri” ai tubului neural extrem de fragili, care pot fi afectați și din care ulterior se dezvoltă întreg sistemul nervos. Iată de ce, atât primul cât și al doilea trimestru de sarcină sunt cele mai vulnerabile pentru creier și viitoarele mame trebuie să fie foarte atente. Anume afectarea tubului neural și a sistemului nervos al embrionului și fătului pot duce la apariția diverselor grupuri de patologii și anomalii de dezvoltare: 1 – neuro-cutanate; 2 – neuro-adipozo-conjunctive; 3 – neuro-musculare; 4 – neuro-osoase; 5 – neuro-somatice; 6 – neuro-imunologice; 7 – neuro-endocrine; 8 – neuro-psihiice. Un sistem nervos cu adevărat sănătos va duce neapărat la reducerea considerabilă a bolilor respiratorii, cardio-vasculare și cerebro-vasculare, bolilor gastro-intestinale, uro-genitale și endocrine, imunologice, autoimune și a cancerului, bolilor mintale.

Cu toate că există factori, care acționează nociv asupra sarcinii și duc la creșterea morbidității, invalidității dar și mortalității prin diverse patologii: micro- și macroanomalii de dezvoltare, boli neurosomatice și neuropsihice, genetice, ar trebui să constatăm că există și factori, care ar contracara aceste nocivități, dar ar și stimula dezvoltarea creierului uman spre noi competențe neuropsihice, care astăzi încă nu sunt cunoscute. Natura ne-a înzestrat cu cel mai desăvârșit „computer”, care posedă capacități nelimitate de perfecțiune. Astăzi se cunosc mai multe metode de perfecționare a fizicului uman – metode fizice, inclusiv diverse exerciții fizice; chimice (vitamine și provitamine, anabolice etc.); psihoterapeutice, autotraining-uri etc. Însă, prea puțin se cunoaște despre perfecționarea creierului uman. Devierile, fie și ușoare, în dezvoltarea creierului încep încă de la concepere și continuă pe tot parcursul vieții intrauterine. Cele 9 luni de viață antenatală sunt decisive în consolidarea psihicului uman. Pentru aceasta trebuie de creat un Centru clinic-experimental de neurofetologie, la nivel național sau internațional. La această concluzie s-a ajuns în urma studiilor noastre mai bine de 30 de ani, care au dovedit că fontanelomegalia este direct proporțională cu ventriculomegalia creierului și invers proporțională cu „maturația intrauterină” a lui, iar la baza întregii game de patologii ale organismului uman în creștere, se află imaturația intrauterină a sistemului nervos, „accelerarea maturației” lui ante- și postnatală cu amestecuri metabolice, ceea ce constituie

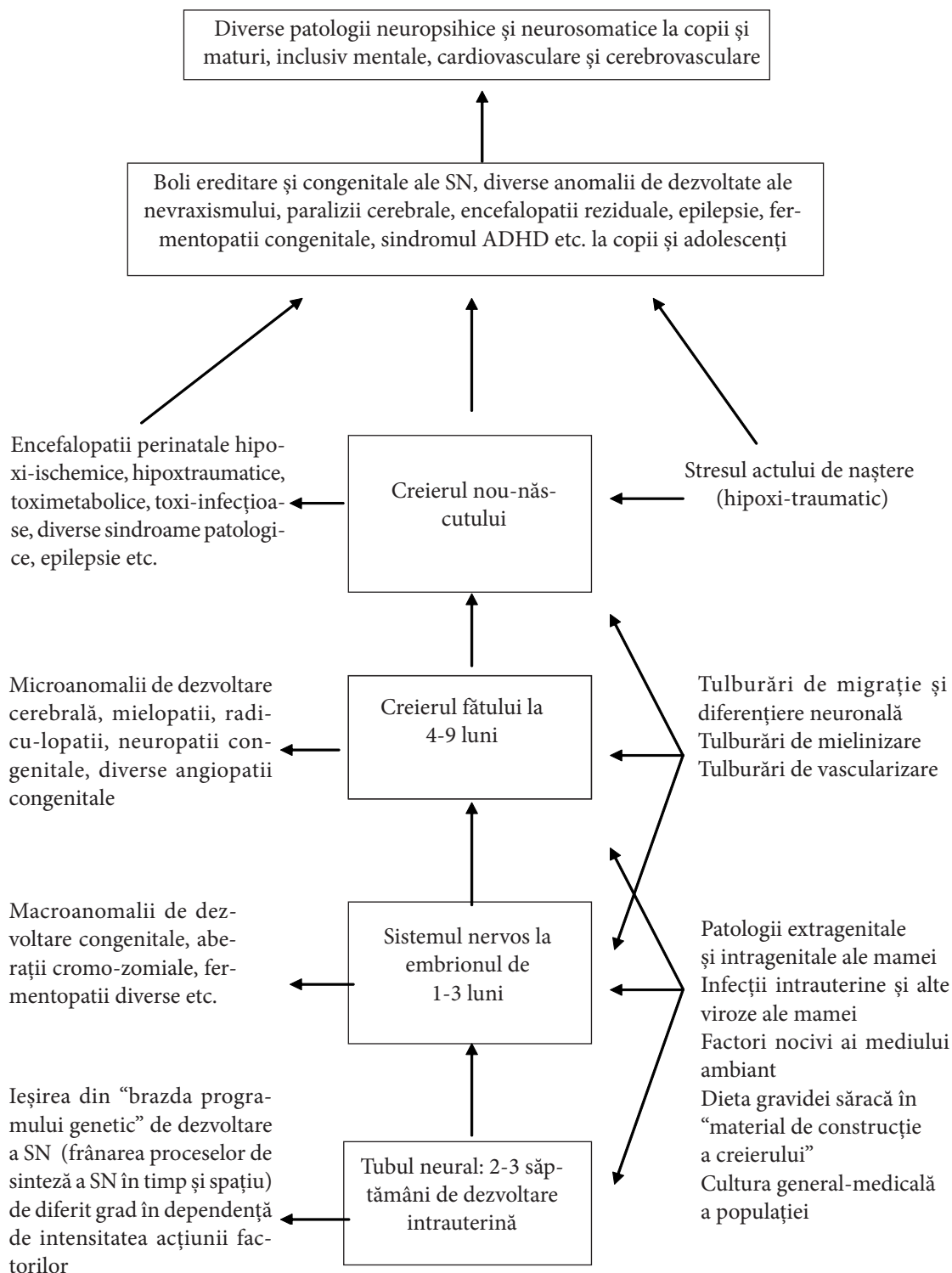


Fig. 1. „Arborele neurologic” al patologiilor la copii (se citește de jos în sus).

o nouă direcție în profilaxia precoce și tratamentul preventiv al diverselor patologii nu doar la copii, dar și o bună parte din patologiile adulților, perfecționarea potențialului neuropsihic, sanarea mentală și fizică a societății în generațiile viitoare. Această metodă constă în crearea condițiilor metabolice optime prin contracararea efectelor nocive ale diferitor factori exogeni și endogeni, care influențează dezvoltarea celulelor stem, a embrionului și fătului, pregătirea lui perfectă pentru

actul de naștere și viața postnatală ulterioară. Noi utilizăm pe parcursul a 8 ani deja un cocktail format din vitamine, provitamine, microelemente, acizi grași esențiali și doze homeopatice de dexametazonă și coenzima Q 10. Acest tratament metabolic îl utilizăm cu succes în hidrocefalia congenitală nonocluzantă, paralizii cerebrale, epilepsia copilului mic, diverse encefalopatii și mielopatii, sindromul ADHD, în edem cerebral, diverse anomalii de dezvoltare ale creierului, polineuropatii etc. care,

după părerea noastră, accelerează „maturația” sistemului nervos prin optimizarea proceselor metabolice. Am folosit acest principiu la peste 2000 de pacienți și-l folosim în continuare prin administrarea amestecurilor metabolice cu succes în diverse patologii ale sistemului nervos la copii. Acest amestec conține pantotenat de Ca, acid lipoic, acid folic, glicerofosfat de calciu, orotat de potasiu, coenzima Q10, dexametazon doar 3-5 mg în 100 ml ulei de nuci pasteurizat și vitaminele A, E, D, B₁₂. Se administrează câte 0,5-1 ml la kg/masă a corpului. Dozele acestor preparate sunt de 10 ori mai mici decât dozele terapeutice obișnuite, deci și toxicitatea lor este de 10 ori mai mică, dar toate împreună crează acel mediu metabolic optim pentru dezvoltarea sistemului nervos și a organismului în întregime. Uneori, această suspenzie metabolică se combină cu carbonat în capsule, ceraxon sau morivital. Această metodă exclude: 1 – stresarea copiilor cu patologia sistemului nervos cu administrarea injecțiilor, timp îndelungat, fără întrerupere; 2 – reducând dozele terapeutice de 10 ori, se micșorează și toxicitatea acestor medicamente tot de 10 ori, crescând de tot atâtea ori efectul terapeutic; 3 – amestecul se dozează în farmacii, nu în condiții casnice; 4 – mai ușor se administrează (1, 2, sau 5 ml de 3 ori pe zi); 5 – plasate în ulei, aceste medicamente nu excită direct mucoasa fragilă a stomacului la copil, și principalul – 6 – acționează asupra mai multor laturi patogenetice, asupra diverselor forme de metabolism, iar acizii grași nesaturați din uleiul de nuci joacă și rolul de „material de construcție” pentru fibrele și celulele sistemului nervos la copilul în creștere, iar iodul și zincul din acest ulei sunt extrem de necesare pentru dezvoltarea psihoverbală a copilului. Cocktailurile metabolice sunt inofensive, dacă sunt administrate corect. Ele nu pot să ajute în cazuri de boli incurabile – anencefalii, multiple anomalii de dezvoltare ale creierului, grave paralizii cerebrale, dacă tratamentul începe după 2,5-3 ani de viață.

Efectele tratamentului se determină după scala de 4 puncte, luând în considerație următoarele semne clinice de bază: motilitatea, dezvoltarea psihoverbală și indicatorii sistemului nervos vegetativ. Zero puncte – lipsa efectului la tratament; 1 punct – efect pozitiv minimal; 2 puncte – efect pozitiv bun – copilul începea să meargă, să pronunțe cuvinte, scădea emotivitatea și hiperhidroza, respirația și pulsul deveneau mai stabile; 3 puncte – copilul practic se însănătoșea. Dintre toți pacienții supuși tratamentului, 17 (0,85%) au acumulat 0 puncte, 364 (18,2%) – 1 punct, 1496 (74,8%) – 2 puncte și 123 (6,15%), practic, au devenit sănătoși. Pentru ca rezultatele să fie mult mai bune sunt necesare studii aprofundate asupra factorilor, care influențează dezvoltarea embrionului și fătului, folosirea metodelor care ar contracara efectele nocive ale acestor factori endogeni și exogeni. Deaceia, metodele de profilaxie precoce și tratamentul preventiv trebuie să cuprindă perioadele: anticoncepțională, concepțională, embrională, fetală precoce, fetală tardivă, natală, neonatală, perioada sugarului și copilului de vârstă mică. Este clar, că aceste metode cât și cocktailurile metabolice pot fi diversificate în dependență de succesele științelor medicale, neurochimice, biochimice și

farmacologice. Un lucru este cert: un sistem nervos sănătos presupune și un organism sănătos, atât fizic cât și mintal.

Concluzii

Astăzi tot mai mulți factori exogeni (fizici, chimici, infecțioși, alimentari), stresogeni și endogeni (diverse patologii extragenitale și intragenitale ale viitoarei mame) acționează asupra dezvoltării embrionului și fătului. Patologia antenatală este în creștere. Se întâlnesc tot mai frecvent micro- și macroanomaliile de dezvoltare, copii născuți prematuri și diverse encefalopatii hipoxi-ischemice, hipoxi-traumatice, toxico-metabolice, toxico-infecțioase, care au impact negativ asupra indicilor de sănătate și viață ai societății.

Imaturația intrauterină a celulelor și fibrelor nervoase stă la baza întregii game de patologii ale sistemului nervos la copii, dar și a unei bune părți la adulți, care au ieșit din „brazda” programului genetic de dezvoltare.

Cele mai importante semne clinice, care indică la „imaturația intrauterină” pot fi: fontanelomegalia, hidrocefalia congenitală, microcefalia, sindromul miatonnic la nou-născut și sugar, sindroamele epileptice și boala epileptică, encefalopatiile perinatale, dismorfiile craniofaciale, *spina bifida* etc.

Dintre semnele imagistice de imaturație intrauterină sunt: ventriculomegalia, diverse micro- sau macroanomaliile de dezvoltare ale creierului, hipogenezii și agenezii cerebrale, formațiuni chistice, hipoplazia lobilor frontali, corpului calos sau a cerebelului tulburări de mielinizare a creierului etc.

Prin „accelerarea maturației” acelor sectoare ale creierului, frânate în dezvoltarea lor de o mulțime de factori nocivi exogeni și/sau endogeni, pot fi reduse o sumedenie de patologii, grație folosirii cocktailurilor metabolice în perioadele antenatală și postnatală. Această metodă ar constitui o nouă direcție științifico-practică în profilaxia precoce și în tratamentul preventiv al complicațiilor neurologice, sanării și autoperfecționării neuro-psihice, neuro-somatice și mentale a societății în generațiile următoare.

References

1. Aicardi J. Disease of the nervous system in childhood. Oxford: N.Y. Mackeith Press, 1992;1363.
2. Badalian L. Detskaya nevrologiya [Pediatric Neurology]. Moskva, 1984;576.
3. Barashnev Yu. Kliuchevye problemy perinatalinoy nevrologii [The basic problems of Perinatal Neurology]. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2007;5:51-54.
4. Freeman JM. Prenatal and Perinatal factors associated with Brain disorders. Publication of National Institute of Child Health and Development. Washington: DC, 1985;85:1149.
5. Geormaneanu C, Geormaneanu M. Introducere în genetica pediatrică [Introduction in Pediatric Genetics]. București, 1986;240.
6. Illiciuc I. Neuropediatrică [Neuropediatrics]. Chisinau, 2007;568.
7. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981;68:35-44.
8. Popescu V. Neurologie pediatrică [Pediatric Neurology]. București, 2001;I-II:1185.
9. Schifrin BS. The diagnosis and treatment of fetal distress. In: Hill A. Volpe JJ. (Eds.) *Fetal Neurology*. New York: Raven Press, 1989:143-189.
10. Volpe JJ. *Neurology of newborn*. Third edition. Philadelphia, London: W.P. Saunders company, 1995:862.

REVIEW ARTICLES

Third generation of statins: effects compared in clinical studies

V. Cobets

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology
20, Nicolae Testemitsanu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: valcobe@mail.ru. Manuscript received February 19, 2013; accepted May 15, 2013

Abstract

Accordingly to data obtained in many large clinical studies especially belonging to Galaxy project rosuvastatin, the most recent statin has demonstrated, comparatively to atorvastatin, a stronger hypolipemiant effect emphasized thereby the circulating levels of total, LDL- and HDL cholesterol, triglycerides, apo-A, apo-B and apo-B/apo-A ratio as well as concerning the number of patients achieving lipid indices target. Rosuvastatin influenced better also the endothelial dysfunction, evidences basically being linked to atherosclerotic plaque regression, nonspecific systemic inflammation response, artery intima-media thickness and flow mediated artery dilation. A lower lipophilicity of rosuvastatin than atorvastatin is an important support ensuring a lesser risk of adverse affects such as: insulin secretion fall and insulin resistance boosting, rhabdomyolysis, myotoxicity, cognitive dysfunction and insomnia.

Key words: rosuvastatin, atorvastatin, hypolipemiant and pleiotropic effects.

Третье поколение статинов: сравнительные эффекты клинических исследований

В. Кобец

Реферат

Полученные результаты в многочисленных клинических исследованиях, относящихся в основном к проекту Galaxy, выявили более выраженный гиполипидный эффект розувастатина, по сравнению с аторвастатином. Исследователи оценивали результаты действия этих препаратов по динамике циркулирующих уровней общего холестерина, LD и HDL-холестерина, триглицеридов, apo-A, apo-B и соотношения apo-B/apo-A, а также по числу пациентов достигших целевых уровней липидных показателей. Розувастатин оказал и лучшее воздействие на эндотелиальную дисфункцию, обоснованное степенью регрессии атеромы, уменьшением системной неспецифической воспалительной реакции и толщины интимы артерии, а также увеличением индуцированной гемодинамическим стрессом артериальной дилатации. Меньшая липофильность розувастатина, чем у аторвастатина является важным свойством препарата, обеспечивающим снижение риска таких побочных эффектов, как уменьшение секреции инсулина и увеличение инсулинорезистентности, рабдомиолиз, миотоксичность, нарушение когнитивной функции и сна.

Ключевые слова: розувастатин, аторвастатин, гиполипидный и плеiotропный эффекты.

Introducere

Statinele au consolidat posibilități relevante privind profilaxia și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare. Beneficiile inhibitorilor enzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimreductazei A se datorează, pe de o parte, acțiunii lor de ameliorare a profilului lipidic, iar pe de altă parte, efectelor de modulare a evenimentelor fiziopatologice principale ale dishomeostaziei circulatorii (*i.e.* efectele pleiotrope) – disfuncției endoteliale, răspunsului inflamator, expresiei citokinelor și moleculelor de adeziune intercelulară, stresului oxidativ, statusului procoagulant etc. Inițial, țintele terapeutice principale ale statinelor erau dislipidemiile, prevenirea progresiei și regresia afecțiunilor vasculare aterosclerotice difuze, criteriul eligibilității pacienților față de administrarea acestora, fiind prezenți factorii de impact aterogen (*e.g.* elevarea nivelurilor circulante ale colesterolului LDL și trigliceridelor). Efectele pleiotrope au lărgit considerabil spectrul aplicabilității statinelor, iar datele acumulate vorbesc despre eficiența lor la pacienții cu insuficiență cardiacă, arit-

mii cardiace, tromboembolism venos, remodelarea arterelor periferice, cerebrale și coronariene, remodelarea miocardului, disfuncția endotelială, renală etc.

Totodată, este de menționat caracterul efectelor adverse ale statinelor, care limitează utilizarea lor *per se* sau în dozele curative indicate. Astfel, este oportună disponibilitatea unei statine cu efecte curative pronunțate și efecte adverse minimale, abordare care a constituit obiectivul mai multor trialuri clinice.

Cunoașterea priorităților terapeutice ale diferitor statine vizavi de entitățile patologice abordate înarmează clinicianul în vederea selecționii adecvate a statinei.

În prezent, rosuvastatina (Rss) și atorvastatina (Ats) sunt remediile sintetice care au câștigat sufragii notabile la conotația efectelor proiectate pe vas și cord, dovedite în studii clinice de calibr, multicentrice și randomizate (statinele mai vechi, cum ar fi pravastatina, lovastatina și simvastatina sunt derivate ale produselor naturale ale fungilor).

Scopul acestei relații a constat în evaluarea comparativă

a efectelor cardiovasculare ale rosuvastatinei și atorvastatinei atestate în diferite trialuri și studii clinice.

Trialul multicentric (182 de centre din SUA) STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) este unul din primele studii de calibr, care a evaluat comparativ efectele hipolipemice ale Rss cu alte statine (simvastatina, pravastatina și Ats), inclusiv, în funcție de dozajul aplicat [1]. Evaluarea nivelului colesterolului LDL și HDL a fost obiectivul țintă al trialului și apreciat pe un lot de 2431 de pacienți cu dislipidemii: valorile $160 < \text{LDL} < 250 \text{ mg/dL}$ și trigliceridele $< 400 \text{ mg/dL}$. Dozele Rss și Ats au fost 10, 20, 40 sau 80 mg/zi, administrate pe o perioadă de 6 săptămâni. În diapazonul dozelor aplicate, rosuvastatina (sublot format din 643 de pacienți) a redus colesterolul LDL în medie cu 8,2% mai pronunțat față de valorile inerente lotului cu atorvastatină ($n = 631$). Incrementul relativ al colesterolului HDL pe fundalul administrării Rss în toate dozele a fost superior, comparativ cu efectul celorlalte statine: $+ 7,7\text{-}9,6\%$ vs $+ 2,1\text{-}6,8\%$ ($p < 0,01$).

Deși Rss a diminuat mai concludent și colesterolul total (discrepanța față de Ats este statistic semnificativă), declinul trigliceridelor în subloturi a fost cantitativ similar.

Totuși, cea mai pertinentă particularitate demarcată în trialul STELLAR este, că nivelul țintă al LDL-colesterolului suspectat la persoanele cu dislipidemii și alți factori de risc cardiovascular, a fost atins la un număr semnificativ mai mare de pacienți, care au administrat Pss (10-40 mg/zi) față de Ats în aceleași doze:

Conform criteriilor NCEP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III ($< 100 \text{ mg/dL}$ sau $< 2,6 \text{ mM/L}$): 82-89% versus 69-85%. De remarcat că atingerea în 89% cazuri a țintei de colesterol LDL s-a consemnat și în doza medie de Rss (20 mg/zi).

Conform criteriilor consensului European în vigoare la acel moment (Second Joint Task Force European guidelines ($< 116 \text{ mg/dL}$ sau $< 3 \text{ mM/L}$) diferența a fost și mai accentuată - 79-92% versus 52-81%.

Ambele statine s-au manifestat în mod analogic în ceea ce privește incidența (circa 46%) și profilul efectelor adverse (cefalee, faringită, mialgie etc.). Cel mai mic grup de pacienți care au acuzat mialgie ($< 2\%$) s-a depistat în sublotul care a administrat Rss (40 mg/zi).

Rezultatele trialului MERCURY I, realizat pe un lot de 3160 de pacienți (224 de centre din 16 țări) cu hipercolesterolemie asociată, cu sindromul metabolic sau afecțiuni coronariene aterosclerotice, au confirmat superioritatea Rss (10 mg/zi, perioada de administrare - 8 săptămâni) față de Ats (10 și 20 mg/zi), atestată în trialul STELLAR, privind numărul de pacienți care au atins nivelul țintă de LDL-colesterol conform criteriilor CNEP ATP III. Astfel, nivelul de LDL-colesterol $< 2,6 \text{ mM/L}$ a fost atins la o cotă de 80% de pacienți tratați cu Rss, aceasta fiind semnificativ mai mare față de rata de 63% ($p < 0,001$) în cazul administrării Ats (10 mg) și chiar față de rezultatul atins la administrarea Ats în doza de 20 mg (74%; $p < 0,01$).

J. Blasetto și colab. (2003) au analizat rezultatele obținute

în cadrul a 3 trialuri în care, de asemenea, s-a evaluat comparativ efectul hipolipemiant al Rss și Ats pe o perioadă de administrare până la 12 luni [2]. Drept urmare a fost tranșată superioritatea eficienței Rss în dozele 5 ($n = 390$) și 10 mg/zi ($n = 389$) privind reducerea colesterolului LDL față de efectul Ats ($n = 393$) în doza de 10 mg/zi: 41,9 și 46,7% vs 36,4% ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Diferențe semnificative s-au atestat și în contextul dinamicii trigliceridelor, colesterolului total, colesterolului HDL, apolipoproteinelor (apo) B și A.

Raportul apo-B/apo-A se estimează drept un predictor important al infarctului miocardic acut, creșterea acestuia semnificând progresarea aterosclerozei și riscul accidentelor vasculare. Trialul multicentric AMORIS a studiat, utilizând analiza multivariațională, valoarea predictivă a indicilor lipidici (colesterolul LDL și HDL, apo-B, apo-A și raportul apo-B/apo-A) la 98722 de bărbați și 76831 de femei privind riscul evoluției infarctului miocardic acut, pentru o perioadă de supraveghere de peste 5 ani (65,3 luni). Rezultatele demonstrează că apo-B, apo-A și apo-B/apo-A sunt predictorii veritabili ai riscului infarctului, mai ales la persoanele cu nivelurile normale de LDL.

În trialul CENTAURUS (Comparison of the Effects Noted in the ApoB: ApoA-1 ratio Using Rosuvastatin or Atorvastatin in Patients with Acute Coronary Syndrome) s-a estimat eficiența Rss și Ats, administrate timp de 3 luni pacienților cu sindrom coronarian acut asupra acestui raport, precum și asupra nivelului circulant de colesterol LDL [3]. De remarcat, că rosuvastatina în doza de 20 mg/zi ($n = 369$) a produs o reducere a raportului apo-B/apo-A (în medie 44,4%) și a concentrației serice a LDL (în medie 50%) similară acțiunii atorvastatinei ($n = 389$) administrată în doza agresivă de 80 mg.

Rezultatele trialului CENTAURUS confirmă, de fapt, evidențele constatate în trialul prospectiv desfășurat anterior (PULSAR), care a înrolat pacienții cu afecțiuni vasculare obstructive [4]. Administrarea rosuvastatinei în doză de 10 mg/zi s-a manifestat prin efecte superioare versus atorvastatina în doză de 20 mg/zi privind dinamica indicilor principali ai aterogenității: colesterolul LDL și HDL, trigliceridele, raportul apo-B/apo-A, ameliorarea cărora se corelează cu diminuarea riscului evenimentelor cardiovasculare.

Trialul prospectiv Britanic PDS (Prospective Diabetes Study) a demonstrat, în acest context, că majorarea colesterolului LDL cu 1 mM/L crește riscul relativ al afecțiunilor coronariene cu 57%. Pe de altă parte, trialul JUPITER a dovedit, că micșorarea concentrației sanguine a colesterolului LDL cu 1 mM/L prin administrarea rosuvastatinei condiționează reducerea riscului relativ de *stroke* cu 39%, beneficiul maxim fiind realizat în platoul LDL $< 1,8 \text{ mM/L}$. Diminuarea hazardului *stroke* pe fundalul acțiunii Rss se asociază, după cum demonstrează datele trialurilor ASTEROID, ORION și METEOR, cu atenuarea progresiei aterosclerozei arterei carotide, grosimea intima-media anunțându-se drept un predictor independent al aterosclerozei subclinice și al evoluției ateromului [5].

A. Nicholls și colab. (2011) au aplicat manevra de ultrasonografie intravasculară la 1039 de pacienți cu cardiopatie ischemică, inițial și după 104 săptămâni de tratament cu

rosuvastatină (40 mg/zi) și atorvastatină (80 mg/zi) pentru a determina dinamica volumului plăcii aterosclerotice în raport cu ameliorarea profilului lipidic [6]. Evaluările finale au evidențiat efecte superioare ale Rss manifestate prin: i) valori semnificative mai mici ale colesterolului LDL (62,6 vs 70,2 mg/dL sau 1,62 vs 1,82 mM/L, $p < 0,001$) și mai mari ale HDL (50,4 vs 48,6 mg/dL sau 1,30 vs 1,26 mM/L, $p = 0,01$); ii) o reducere mai marcată a mediei volumului ateromului: $-6,39 \text{ mm}^3$ vs $-4,42 \text{ mm}^3$ ($p < 0,01$). Regresia aterosclerozei, atestată prin declinul relativ al volumului ateromului, s-a constatat la 68,5% pacienți, care au administrați Rss și la 63,2% în cazul terapiei cu Ats. Efectele adverse decelate ale remediilor au avut fațete similare.

Impactul statusului proaterogen asupra vasului este, îndeosebi, accentuat în diabetul zaharat, care constituie un factor de risc independent al leziunilor și disfuncției endoteliale.

Studiul ANDROMEDA, efectuat pe pacienții cu diabet zaharat, tip II, a evidențiat o reducere mai pronunțată a colesterolului LDL și total, precum și a nivelului de apo-B la pacienții, care au administrat rosuvastatină în doze de 10 și 20 mg/zi, comparativ cu atorvastatina utilizată în aceleași doze [7]. Ca și în trialul STELLAR, s-a stabilit un număr mai mare de pacienți din lotul cu Rss, care au atins nivelul țintă de LDL constatat la pacienții cu risc cardiovascular înalt ($< 70 \text{ mg/dL}$ sau $< 1,8 \text{ mM/L}$), față de indicele din lotul cu Ats.

Efecte similare s-au obținut și în trialul CORALL (Cholesterol Lowering Effects of Rosuvastatin compared with Atorvastatin in patients with type 2 diabetes), în care reducerea mai considerabilă a colesterolului LDL și total la pacienții cu diabet zaharat, tip II sub acțiunea Rss *versus* Ats a fost asociată de un declin superior al raportului apo-B/apo-A [8].

Studiul URANUS a evaluat acțiunea Rss (10-40 mg/zi) și Ats (10-80 mg/zi) asupra indicilor aterogenității la pacienții cu diabet zaharat, tip II [9]. În lotul cu Rss ($n = 232$) rata de micșorare a nivelului circulant al colesterolului LDL după 16 luni de tratament a fost mai mare față de indicele lotului cu Ats ($n = 233$): 52,3% vs 45,5% ($p < 0,001$). Deprecierea conținutului sanguin al trigliceridelor față de valoarea inițială ($< 6,0 \text{ mM/L}$) a fost de asemenea mai mare în grupul cu rosuvastatină, dar decalajul dintre loturi nu depășea marja erorii admisibile. Trigliceridele sunt actualmente vizate sub aspectul aterogenității și prin corelarea autentică a hipertrigliceridemieii cu cantitatea apolipoproteinei-CIII (polipeptid cu masa moleculară 8,8 kDa), care stimulează adeziunea monocitelor la celulele endoteliale, augmentează răspunsul inflamator și sunt cantonate nu numai pe suprafața trigliceridelor, dar și a lipoproteinelor cu densitate înaltă, joasă și foarte joasă. Nivelul majorat de apo-CIII determină inhibiția lipazei hepatice, fapt care afectează capturarea trigliceridelor în ficat și rezultă în elevarea conținutului seric al acestora. Defectul genei codate în cromozomul 11, care reglează sinteza celor 3 izoforme ale apo-CIII, este frecvent asociat cu hipercolesterolemia familială, care *per se* augmentează riscul evoluției afecțiunilor cardiovasculare.

Pe un lot de 623 de pacienți cu hipercolesterolemie familială, randomizați în 2 subploturi în funcție de tratamentul

aplicat pe o perioadă de 18 săptămâni (Rss, $n = 436$ și Ats, $n = 187$, doza inițială de 20 mg/zi majorat la fiecare 6 săptămâni până la 80 mg), s-au evaluat modificările indicilor lipidici [10]. Valorile colesterolului LDL s-au redus considerabil pe fundalul Rss ($-57,9$ vs $-50,4\%$; $p < 0,001$), iar cota de elevare în sânge a colesterolului HDL a fost de circa 3 ori mai însemnată ($12,4$ vs $2,9\%$; $p < 0,001$). La finele tratamentului s-a constatat o creștere semnificativ mai mare a conținutului seric al apo-A și o diminuare semnificativ mai concludentă a apo-B la pacienții care au administrat rosuvastatină. Beneficiul superior al Rss s-a manifestat și prin prezența unui număr considerabil mai mare de pacienți care au atins, conform algoritmului de evaluare NCEP ($< 100 \text{ mg/dL}$ sau $< 2,6 \text{ mM/L}$) nivelul țintă de colesterol LDL, Rss 40 și 80 mg vs Ats 80 mg: 17 și 24% vs 4,5%.

Impactul cardiovascular potențat al hipercolesterolemiei asociate de hipertrigliceridemie este condiționat în parte de creșterea expresiei receptorilor LOX-1 (Lectin-like Oxi-LDL receptor), prin intermediul cărora moleculele oxidate de LDL influențează evoluția aterosclerozei și remodelarea vasculară. Trialul MERCURY II a demonstrat superioritatea beneficiului rosuvastatinei (10 și 20 mg) comparativ cu patternul hipolipemiant al atorvastatinei (10 și 20 mg) și simvastatinei (20 și 40 mg), vizând în acest context reducerea mai pronunțată a colesterolului LDL, trigliceridelor și apo-B, iar pe de altă parte, elevarea colesterolului HDL. Una din proprietățile dovedite ale Rss se remarcă prin acțiunea de atenuare a expresiei receptorilor AT₁ și LOX-1, indusă de către Ang II prin mecanismul *feed-back* pozitiv, beneficiu proiectat atât asupra remodelării vasculare, cât și miocardice.

Trialul STARSHIP anunță diminuarea semnificativ mai mare a trigliceridelor sub acțiunea Rss vs Ats în doze echivalente (10 sau 20 mg/zi), fapt care s-a asociat cu o reducere semnificativă a colesterolului LDL și apo-B. Nivelurile țintă ale colesterolului LDL, potrivit criteriilor CNEP, au fost constatate după 6 săptămâni de tratament la un număr mai mare de pacienți din lotul cu rosuvastatină: + 30% (5 mg/zi) și + 20,5% (20 mg/zi).

Evidențe similare au fost obținute și în trialul randomizat DISCOVERY, desfășurat în cadrul colaborării a 210 centre din Finlanda, Islanda și Irlanda. 1024 de pacienți (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (colesterolul LDL $> 3,5 \text{ mM/L}$ sau $> 135 \text{ mg/dL}$) și risc cardiovascular înalt au administrat Rss (10 mg) sau Ats (10 mg) pentru o perioadă de 12 săptămâni [11]. Rosuvastatina a redus semnificativ nivelurile circulante ale colesterolului LDL și trigliceridelor, fiind, totodată, semnificativ mai mare și incremențul colesterolului HDL. Statistic veritabilă a fost și majorarea numărului de pacienți, care au atins după 12 luni de tratament cu Rss valorile țintă ale indicilor lipidici: pentru colesterolul LDL 83,4 vs 68,3% ($p < 0,001$) și pentru trigliceride 76,4 vs 59,5% ($p < 0,001$).

Acțiunea dislipidemieii asupra leziunilor vasculare este augmentată prin răspunsul inflamator, iar markerii inflamației sistemice nespecifice sunt predictorii veritabili ai afecțiunilor cardiovasculare. Unul din aspectele beneficiului terapeutic al statinelor constă în atenuarea inflamației peretelui vascular,

trialul JUPITER, aducând în acest context dovezi importante privind rolul reducerii nivelului circulant al proteinei C reactive (PCR) prin administrarea Rss asupra micșorării riscului tromboembolismului venos la persoanele fără modificări notabile ale profilului lipidic. Prin urmare, algoritmul estimării de ansamblu al eficienței statinelor include nu numai dinamica indicilor lipidici, dar și a markerilor inflamației și disfuncției endoteliale.

Sunt deja anunțate unele rezultate ale studiului SATURN (Study of Coronary Atheroma by In Trvascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin), care pe un eșantion de 1385 de pacienți cu aterosclerose coronariene confirmate angiografic, a estimat efectele Rss (40 mg/zi) și Ats (80 mg/zi), administrate timp de 24 de luni asupra volumului plăcii coronariene, indicilor profilului lipidic și markerilor inflamației [12]. La sfârșitul tratamentului, nivelurile circulante ale colesterolului LDL erau semnificativ mai reduse în lotul pacienților cu rosuvastatină: 62,6 vs 70,2 mg/dL sau 1,62 vs 1,82 mM/L ($p < 0,001$), iar cele ale colesterolului HDL – semnificativ majorate: 50,4 vs 48,6 mg/dL sau 1,30 vs 1,26 mM/L ($p = 0,01$). Valorile serice medii ale PCR în cazul administrării Rss s-au decalat sub platoul Ass: $2,14 \pm 0,017$ vs $2,76 \pm 0,013$ mg/L ($p < 0,01$). Important de menționat în acest context și revirimentul superior al aterosclerozei coronariene sub acțiunea Rss, identificat prin ultrasonografia intravasculară (IVUS). Astfel, volumul aterosclerozei s-a redus după 24 de luni cu $6,39 \text{ mm}^3$, ceea ce consemnează un decrement semnificativ ($p = 0,01$) față de reculul atestat în lotul cu atorvastatină, egal în medie cu $4,42 \text{ mm}^3$. Mai mult decât atât, rata pacienților, la care s-a estimat ameliorarea aterosclerozei coronariene, conform criteriilor de apreciere a riscului destabilizării plăcii, a fost veritabil mai mare în lotul cu Rss: 71,3 vs 64,3% ($p = 0,02$).

Un efect superior al rosuvastatinei asupra regresiei aterosclerozei coronariene este semnalat de către C. Lee și colab. (2012) în baza datelor obținute în cadrul studiului ARTMAP, care a înrolat 271 de pacienți cu aterosclerose coronariene medii (20-50%), examinați prin IVUS inițial și după 6 luni de tratament cu statine: Rss (40 mg/zi), $n = 141$ și Ats (80 mg/zi), $n = 128$ [13]. Unul din punctele finale ale studiului, *percentila* reducerii volumului total al plăcii, a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților cu Rss: 7,4% vs 3,9% ($p = 0,018$). Regresia aterosclerozei coronariene s-a asociat cu reducerea conținutului seric al citokinelor proinflamatoare (TNF- α și IL-6) față de nivelul bazal (pre-tratament). Acest declin s-a consemnat prin valori semnificativ mai mari în cazul administrării Rss: 11,54 vs 8,23% ($p = 0,04$) și, respectiv, 15,22 vs 12,43% ($p = 0,05$).

Creșterea proeminentă a aterosclerozei și, în primul rând, destabilizarea plăcii prin liza capsulei fibrinice, impactul LDL oxidat și al radicalilor liberi de oxigen reprezintă substratul patogenetic al sindromului coronarian acut (SCA). Trialul LUNAR a evaluat efectele hipolipemice ale Rss (20 sau 40 mg/zi) și Ats 80 (mg/zi), administrate timp de 12 săptămâni la 825 de pacienți cu SCA (spitalizați în primele 48 de ore de la debutul primului simptom inerent) la distanța de 2, 6 și 12 săptămâni [14]. Eficacitatea Rss (40 mg) privind reducerea colesterolului LDL după 6 și 12 săptămâni a fost superioară

acțiunii Ats (80 mg): 46,8 vs 42,7% ($p = 0,02$), iar efectul Rss utilizată în doza de 20 mg a fost egal cu cel al Ats (80 mg). Privind gradul de creștere a colesterolului HDL, rosuvastatina în ambele doze s-a manifestat mai efektivă față de Ats: 9,7% ($p < 0,01$) și 11,9% ($p < 0,001$) vs 5,6%. Remedierile profilului lipidic mai pronunțate pe fundalul acțiunii rosuvastatinei au condiționat și o evoluție clinică mai benefică a pacienților cu SCA. La această conotație merită atenție și reducerea marcată (în medie cu 15,6%, $p = 0,043$) a concentrației serice a PCR. Efectele adverse ale statinelor, documentate în trialul LUNAR, au fost similare.

Important de menționat, că administrarea periprocedurală a rosuvastatinei (40 mg) la pacienții cu SCA, expuși angioplastiei cu implantare de stent, a cauzat, potrivit rezultatelor trialului ROSEMARY, reducerea nu numai a incidenței complicațiilor cardiovasculare majore (infarct miocardic acut fatal și non-fatal, tromboză coronariană acută și subacută, *stroke*, restenoză intra-stent), dar și a zonei de necroză a miocardului. Evoluția acestor evenimente este în conexiune strânsă cu funcționalitatea endotelului și a remodelării peretelui arterial, procese indispensabile de inflamația sistemică nespecifică și activitatea kinazei rho. De remarcat, că activarea ultimei reprezintă un mecanism crucial al progresiei aterosclerozei, disfuncției endoteliale, afecțiunilor cardiace și este dependentă de produsele intermediare ale metabolismului izoprenoidului, formarea căruia poate fi inhibată prin intermediul statinelor.

B. Liu și colab. (2011) au estimat activitatea kinazei rho și rata dilatării arterei brahiale mediate prin flux la pacienții cu aterosclerose și dislipidemii, care au administrat pe o perioadă de 4 săptămâni Rss (10 mg/zi) sau Ats (20 mg/zi) [15]. Rosuvastatina s-a manifestat printr-un efect semnificativ mai pronunțat (cu circa 19%) privind inhibiția kinazei rho. Mai concludent a fost și efectul exercitat asupra reactivității vasculare mediate prin oxidul nitric, deși incrementul ratei de dilatare a arterei brahiale vs Ats nu a depășit marja erorii admisibile: $7,92 \pm 2,13\%$ vs $6,57 \pm 2,68\%$. Autorii au stabilit că efectul de inhibiție a kinazei rho este independent de reducerea colesterolului LDL și poate fi, deci, calificat drept efect pleiotrop. Acesta este oportun, fiind cunoscut beneficiul inhibiției kinazei rho, manifestat prin relaxarea mediei musculare, diminuarea migrării și proliferării miocitelor netede vasculare, a expresiei citokinelor proinflamatoare și moleculelor de adeziune intercelulară, precum și prin creșterea sintezei de oxid nitric. Inhibiția kinazei rho ameliorează evoluția clinică a cardiopatiei ischemice, augmentează rezerva funcțională coronariană și limitează impactul stresului oxidativ.

Unul din mecanismele atribuite beneficiilor statinelor asupra afecțiunilor cardiovasculare este determinat de capacitatea lor de a modula conținutul sanguin al adiponektinei. La acest capitol, sunt reprezentative datele relatate de H. Qu și colab. (2009) privind acțiunea Rss (10 mg/zi) și Ats (10 mg/zi) asupra modificării nivelului ei seric, estimat la pacienții cu hipercolesterolemie după 12 săptămâni de tratament [16]. Rezultatele obținute au evidențiat distincții clare privind capacitatea statinelor de a influența acest marker al patologiei vasculare. Astfel, rosuvastatina a majorat semnificativ, cu 67%

($p < 0,01$), nivelul circulant al adiponectinei, în timp ce atorvastatina – numai cu 15% ($p > 0,05$). Privind dinamica altor predictorii cardiovasculari evaluați, cum ar fi TNF- α , activatorul tisular al plasminogenului, inhibitorul activatorului plasminogenului, metaloproteinaza matricei 9 (*i.e.* gelatinaza B) și endotelina 1 trebuie trecut în evidență efectul superior al Rss, deși diferențele ce se referă la ultimii 2 factori n-au fost statistic semnificative.

Acțiunea fiziologică a adiponectinei în cadrul homeostaziei circulatorii este în consonanță cu metabolismul glucidic, aceasta fiind implicată, de asemenea, și în reglarea procesului non-enzimatic de glicare a proteinelor diferitor structuri vasculare și cardiace, iar produsele finale ale glicării sunt consemnate drept predictorii ai periclitării complianței vasculare și funcției lusitrope a cordului.

În acest context, sunt de valoare datele obținute în studiul efectuat de către N. Thongtang și colab. (2011) vizavi de acțiunea Rss (40 mg) și Ats (80 mg) asupra markerilor metabolismului glucidic, inflamației și glicării proteice, după 6 luni de administrare la 252 de pacienți (randomizați numeric egal) cu alterarea profilului lipidic [17]. Autorii au stabilit o creștere mai mare la sfârșitul perioadei de supraveghere a concentrației sanguine a insulinei sub acțiunea rosuvastatinei (7,8 vs 5,2%), fenomen care n-a fost asociat cu apariția sau accentuarea valorilor indicatorilor de predicție a insulinorezistenței. Mai mult, acest beneficiu s-a urmărit pe fundalul reducerii concentrației albuminei glicate care în lotul cu Ats, dimpotrivă, s-a decelat majorată în raport cu valoarea medie bazală (pre-tratament).

Reducerea activității procesului de glicare non-enzimatică (indicii de bază fiind hemoglobina și albumina glicată, produsele finale ale glicării) la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (nu numai de origine diabetică) ar fi, în primul rând, o consecință a sporirii utilizării intracelulare a glucozei, determinată de creșterea afinității receptorilor față de insulină și/sau a cantității hormonului. Dinamica opusă a albuminei glicate în dislipidemii sub acțiunea Rss și Ats se consemnează pe fundalul unei elevări (deși neînsemnate) a insulinei în sânge, fapt care indică asupra acțiunii benefice a Rss asupra sensibilității receptorilor față de insulină, fenomen ce se corelează cu o elevare net superioară a adiponectinei.

În diabetul zaharat, tip II restabilirea sensibilității receptorilor față de insulină, determinată de majorarea conținutului de adiponectină sau reducerea leptinei rezultă în micșorarea gradului de hiperinsulinemie. Dar, contrar leptinei, adiponectina influențează benefic răspunsul inflamator, efect determinat de creșterea expresiei IL-10, citokinei proinflamatoare și micșorarea expresiei MCP-1, proteinei chemoatractante a monocitelor.

O altă adipokină recunoscută astăzi drept un predictor al afecțiunilor cardiovasculare metabolice este rezistina (polipeptid bogat în cisteină), creșterea căreia în sânge influențează detrimental metabolismul glucidic și comensurabil efectului indus de micșorarea adiponectinei. Legătura strânsă dintre expresivitatea insulinorezistenței, a manifestărilor ei clinice și nivelul adipokinei a fost și motivația principală pentru nu-

mirea acesteia rezistină (2001). Mai mult, nivelurile circulante crescute ale rezistinei stimulează producerea colesterolului LDL în ficat, degradarea receptorilor LDL prin intermediul cărora se reglează capturarea lipoproteinei din sânge și, astfel, leziunile peretelui vascular. Prin urmare rezistina, definită și ca o moleculă de semnalizare proinflamatoare, devine o țintă importantă a formulărilor terapeutice aplicate în prevenirea și corecția sindromului metabolic, dislipidemiilor, aterosclerozei, disfuncției endoteliale etc. Rezultatele mai multor studii fundamentale au raportat deja capacitatea Rss de a reduce efectiv sinteza rezistinei de către macrofagii țesutului adipos, progresarea injuriilor coronariene și a expresiei mieloperoxidazei. Este importantă în acest context și abilitatea Rss de a induce apoptoza celulelor T/CD4(+)/SD28(0), subpopulații viabile și agresive, care se infiltrează activ în placa aterosclerotică coronariană, declanșând destabilizarea ei și evoluția evenimentelor coronariene. Se consideră că acțiunea proapoptotică a Rss față de celulele T/CD4(+)/SD28(0) este datorată reglării în jos a proteinei antiapoptotice Bcl-2 și, sub acest aspect, se justifică perspectivele terapeutice ale rosuvastatinei, în special, la pacienții cu sindrom coronarian acut.

Există și unele relatări clinice care indică eficiența superioară a Rss față de Ats privind gradul de micșorare a concentrației serice a rezistinei, acompaniată de ameliorarea dinamicii markerilor insulinorezistenței, inflamației, disfuncției endoteliale și stresului oxidativ la pacienții cu insuficiență cardiacă [18].

Asociația dislipidemiei cu hiperglicemia, care evoluează pe fundalul insulinorezistenței, are un impact cardiovascular accentuat, iar corecția acestora la pacienții cu sindromul metabolic rămâne o abordare atractivă a cardiologiei.

Studiul COMETS a evaluat efectele hipolipemice ale Rss (10 mg/zi) și Ats (10 mg/zi), administrate pentru o perioadă de 6 luni și alte 6 luni în doză de 20 mg/zi la pacienții cu sindromul metabolic, la care conținutul bazal al colesterolului LDL $\geq 3,36$ mM/L sau ≥ 130 mg/dL [19]. Efectele Rss privind reducerea colesterolului LDL au fost net mai pronunțate vs Ats, atât după 6, cât și după 12 luni de tratament: 41,7 vs 35,7% ($p < 0,001$) și, respectiv, 48,9 vs 42,5% ($p < 0,001$). Mai mulți pacienți au atins țintele scontate ale indicilor lipidici în cadrul acțiunii rosuvastatinei.

S. Adsule și colab. (2009) au relatat eficiența superioară a acțiunii hipolipemice a Rss (10 mg/zi) vs Ats (10 mg/zi) și la pacienții cu diabet zaharat, tip II și dislipidemie, care au administrat statine pe o perioadă de 12 luni [19]. Merită atenție în acest context, rata de creștere a colesterolului HDL de peste 2,5 ori mai mare în cazul Rss (+18,31 vs 7,11%), precum și rata de micșorare a colesterolului LDL cu 24% peste decrementul Ats (-44,25 vs -35,56%). Declinul trigliceridelor față de platoul bazal, de asemenea, a fost mai marcat sub acțiunea rosuvastatinei (-20,13% vs -13,14%). Acțiunea Rss s-a impus, de asemenea, printr-o reducere evidentă a complexului sanguin format din moleculele de LDL oxidate și glicoproteina I-beta2, tratat drept un predictor al leziunilor vasculare diabetogene incipiente. Capturat de macrofagii peretelui arterial, acest complex este activ utilizat în formarea

celulelor „foam”, determinând astfel exacerbarea evoluției ateromului și disfuncției endoteliale. Un mecanism oportun al beneficiului statinelor în diabet constă în micșorarea ratei de formare a complexului LDL-oxi+glicoproteina I-beta2 datorită reducerii eliberării speciilor agresive de oxigen și azot implicate în oxidarea moleculelor de LDL.

Efectul statinelor asupra statusului diabetogen a fost, îndeosebi, evaluat prin prisma modificării insulinorezistenței, obiectiv abordat în 16 trialuri clinice. O meta-analiză a acestora indică că ameliorarea markerilor specifici (glicemia bazală, gradul insulinemiei, indicii HOMA, Matsuda, Stumvoll și Avignon, hemoglobina și albumina glicată etc.) a fost mai accentuată la pacienții care au administrat rosuvastatină, comparativ cu atorvastatina [21]. Sunt importante dovezile cu referire la acțiunea statinelor asupra procesului de eliberare a insulinei, dat fiind faptul că funcționalitatea sistemului transmembranar de căraș al hormonului spre celulele beta ale pancreasului endocrin este dependentă de conținutul colesterolului în structura membranei (rata lui normală în stocul general de lipide constituie circa 20%). Complexul colesterol-sfingolipide reglează activitatea canalelor Ca^{2+} -voltaj dependente, implicate nemijlocit în eliberarea insulinei.

Rosuvastatina, spre deosebire de alte statine, menține în structura sa un grup polar stabil de *methane-sulphonamide*, fapt care-i conferă proprietăți importante:

- * lipofilitate redusă;
- * penetrare extrahepatică foarte joasă, condiționată pre-dilect de proprietățile hidrofili;
- * afinitate sporită față de centrele active ale reductazei (e.g. vs Ats afinitatea este de 3-4 ori mai mare) propice atingerii efectelor scontate la doze mai mici.

Ultimul aspect poate fi datorat de asemenea și: 1) biodisponibilității mai mari a Rss vs Ats (20 vs 12%), fapt determinat în parte de formarea complexului Ats cu glicoproteina-P intestinală, care periclitează pasajul transintestinal al statinei în sânge; 2) eliminării mai întârziate din organism a Rss cu 4-5 ore. În plus, metabolizarea rosuvastatinei în ficat este minimală (până la cote de 10% este degradată sub acțiunea izoenzimelor CYP2C9 și CYP2C19 din sistemul citochromului P450), iar efectele Ats, din contra, sunt determinate de acțiunea metabolizatorilor (orto- și parahidroxilați) formați în cadrul interacțiunii ei hepatice cu izoenzima CYP3A4. De notat în acest context, că insuficiența renală conduce la o majorare semnificativă a timpului *clearance*-lui Rss în organism, iar afecțiunile hepatice condiționează o metabolizare precară a Ats în detrimentul atingerii platoului cantitativ de metabolizi activi, care inhibă sinteza mavalonatului și, respectiv, a colesterolului.

Cel mai mic grad de lipofilitate este atribuit pravastatinei, aceasta fiind urmată de rosuvastatină, poziția următoare aparținând fluvastatinei. Atorvastatina se impune printr-o lipofilitate mai mare și potrivit acestui criteriu are dezavantaje certe față de rosuvastatină.

Întrucât lipofilitatea Rss este foarte joasă, aceasta nu influențează notabil sinteza *de novo* a colesterolului în structurile membranare pancreatice, fapt ce asigură fezabilitatea sistemului de transport al hormonului în granulele endocrine.

Totodată, produsele intermediare ale sintezei colesterolului (în primul rând fosfatul geranilgeranil) stimulează procesul de secreție a insulinei mediat prin glucoză (*feed-back* pozitiv).

Este abordată în continuare problema hazardului administrării de durată a statinelor, în special a celor cu lipofilitate avansată, vizavi de creșterea riscului evoluției statusului diabetogen chiar pe fundalul ameliorării profilului lipidic și a dinamicii predictorilor cardiovasculari, iar rezultatele obținute în ultimele 6 trialuri de estimare a incidenței diabetului zaharat, tip II sub acțiunea statinelor sunt controversate.

Important de menționat, că spre deosebire de Ats, rosuvastatina nu micșorează expresia carierului glucozei în celulă (GLUT4, translocarea căruia în celulele adipoase și musculaturii scheletice este reglată de insulină) și, astfel, nu condiționează pe această cale, dezvoltarea insulinorezistenței.

Gradul lipofilității statinelor influențează în proporții directe și accentul rabdomiolizei, unul din efectele lor adverse, manifestat prin degenerări și injurii ale musculaturii scheletice.

Cota de reducere cantitativă a mevalonatului în mușchi în cadrul sintezei colesterolului se corelează cu capacitatea de penetrare a statinelor, dependentă de gradul de lipofilitate. Inhibiția activității reductazei rezultă în micșorarea conținutului izoprenoizilor (e.g. coenzima Q10 și dolicolii), fenomen ce declanșează evoluția leziunilor musculare cum ar fi efectul de rabdomioliză sau mioliză. Coenzima Q10 este importantă în defensiva antioxidantă, respirația mitocondrială și controlul scurtării telomerilor, iar dolicolul se anunță oportun în procesele de comunicare și identificare celulară, sinteză glicoproteică și imunoprotecție.

Lipofilitatea statinei este un factor determinant al gradului ei de penetrare tisulară și, respectiv, al deficienței izoprenoizilor în mușchii scheletici, iar pe de altă parte, al inhibiției activității mioblaștilor și pompelor ionice din sarcolemă, fenomene ce au rol notabil în patogenia rabdomiolizei. Expresia și activitatea pompei Na-K-ATP-azei sunt în raport direct cu conținutul colesterolului în structura sarcolemei. Alterarea pompelor ionice duce la progresarea acumulării cationilor de sodiu și calciu în celulele musculare, condiționând apariția crampelor musculare și a mialgiei.

Evaluarea incidenței simptomelor inerente fenomenului de miopatie (e.g. rabdomioliza) sub acțiunea diferitor statine a fost realizată în trialul PRIMO (2005, Rss n-a fost inclusă în acest studiu), care a semnalat efectul defavorabil în acest sens al Ats lipofile față de statinele cu lipofilitate joasă sau hidrofili (pravastatină și fluvastatină).

Rezultatele studiilor mai recente au concluzionat că Rss poate fi indicată la pacienții cu toleranță afectată la alte statine.

Sub aspectul efectelor adverse este stabilită și acțiunea detrimentală a statinelor cu lipofilitate înaltă asupra funcției cognitive și somnului, îndeosebi marcată la persoanele în vârstă. Perturbarea cognitivă și insomnia pot fi rezultatul acțiunii nemijlocite a statinei cu pasajul facil prin bariera hematoencefală asupra structurilor cerebrale, cât și al reducerii conținutului de colesterol în membranele neuronilor. Este demonstrat faptul, că Ats lipofilică reduce semnificativ rata

de sinteză a colesterolului în creier, iar Rss hidrofila, datorită pasajului compromis, nu afectează conținutul acestuia.

R. Rawlings și colab. (2009) consideră că lipofilitatea inferioară a rosuvastatinei ar fi și o cauză importantă a micșorării mai pronunțate vs atorvastatină (de 2,5 ori; $p = 0,0006$) a activității receptorilor rho și rho-kinazei [22]. Activitatea receptorilor rho și rho-kinazei este invers dependentă de conținutul produselor intermediare ale sintezei izoprenoidului, nu este în conexiune cu efectul hipolipemiant și agravează în proporție directă disfuncția endotelială, evoluția aterosclerozei, răspunsul inflamator și vasodilatator, mediat prin oxidul nitric. Pe fundalul administrării Rss (10 mg/zi) autorii au stabilit o creștere semnificativ mai mare a dilatării arterei brahiale mediate prin flux comparativ cu acțiunea Ats (40 mg/zi).

Deși rosuvastatina este una din cele mai recente statine adresate managementului terapeutic al dislipidemiilor, disfuncției endoteliale și inflamației sistemice nespecifice, eficiența căreia este validată în mai multe trialuri, FDA (Food and Drug Association) din SUA anunță importanța expansiunii utilizării acestei statine în prevenirea primară a afecțiunilor cardiovasculare. Temeiul recomandărilor se bazează, în primul rând, pe rezultatele încurajatoare ale trialului JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), care au adus la apel capacitatea Rss de a preveni evoluția infarctului miocardic acut și *stroke*-ului.

Apanajul de rigoare acceptă în acest sens, la persoanele cu un risc cardiovascular relevant (vârsta ≥ 50 de ani pentru bărbați și ≥ 60 pentru femei, PCR înalt senzitivă $\geq 2,0$ mg/L, tabagismul, diminuarea colesterolului HDL, patternul familial de evoluție prematură a patologiei cardiace, hipertensiunea arterială) administrarea Rss cu scopul de a reduce:

- riscul accidentului vascular cerebral;
- riscul infarctului miocardic acut;
- riscul evenimentelor coronariene care solicită manevra de revascularizare (*i.e.* angioplastia).

În prezent nu sunt încă cert definite valorile țintă ale colesterolului LDL și HDL vizavi de estimarea efectelor statinelor asupra prevenirii eficiente a *stroke*-ului, mai ales celui secundar. M. Igase și colab. (2012) consideră în acest sens, că raportul LDL/HDL > 2 după o lună de tratament cu rosuvastatină a pacienților ce au suportat AVC, este un predictor semnificativ al recurenței insultului cerebral [23]. În cazul atingerii valorii LDL/HDL $\leq 1,5$ riscul *stroke*-ului secundar se micșorează.

Concluzii

1. Efectul hipolipemiant al rosuvastatinei, evaluat în diferite studii și trialuri clinice multicentrice, randomizate prospective la pacienții cu dislipidemii, inclusiv asociate de alți factori de risc, se anunță superior față de acțiunea atorvastatinei, suportul afirmației fiind bazat pe compararea modificărilor colesterolului LDL și HDL, trigliceridelor, apo-B, apo-A și ale raportului apo-B/apo-A.

2. Superioritatea efectului antiaterogen al rosuvastatinei față de atorvastatină se asociază cu un reviriment notabil privind răspunsul inflamator sistemic nespecific, disfuncția

endotelială, reactivitatea vasculară mediată prin oxidul nitric, regresarea aterosclerozei coronariene și nivelurilor circulante ale adiponectinei.

3. Patternul hidrofilic al rosuvastatinei impune efecte adverse și indezirabile semnificativ mai atenuate, comparativ cu inerențele atorvastatinei lipofilice, oportune fiind menținerea adecvată a ratei de eliberare a insulinei și sensibilității receptorilor față de hormon, micșorarea rabdomiolizei, miotoxicității și a declinului disfuncției cognitive. Tolerabilitatea mai bună a Rss *versus* Ats este determinată de o hepatoselecție superioară și o penetrare extrahepatică diminuată.

References

1. Jones P, Davidson M, Stein E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003;93:152-160.
2. Blasetto J, Stein E, Brown W, et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am. J. Cardiol.* 2003;93:3C-10C.
3. Lablanche J, Danchin N, Farnier M, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2008;101:399-406.
4. Clearfield MB, Amerena J. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia. A prospective study to evaluate the use of low doses of the statins – Atorvastatin and rosuvastatin (PULSAR). *Trials. Am. J. Cardiol.* 2006;7:35-43.
5. Luvai A, Hall A, Barth J. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2012;6:17-33.
6. Nicholls A, Ballantyne C, Barter Ph, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:2078-2087.
7. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin *versus* atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dL) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am. J. Cardiol.* 2007;100:1245-1248.
8. Wolfenbittel BH, Franken AA, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J. Intern. Med.* 2005;257:531-539.
9. Berne C, Siewert-Delle A. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005;4:7-13.
10. Stein E, Strutt K, Southworth H, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2003;92(11):1287-1293.
11. Strandberg T, Feely J, Sigurdsson E, et al. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin. Ther.* 2004;26(11):1821-1833.
12. Nicholls S, Borgman M, Nissen S, et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by In Trvascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). *Curr. Med. Res. Opin.* 2011;27:1119-1129.
13. Lee C, Kang S, Ahn J, et al. Comparison of effects of Atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP Trial). *Am. J. Cardiol.* 2012;109(12):1700-1704.
14. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am. J. Cardiol.* 2012;109(9):1239-1246.
15. Liu B, Cao H, Li G, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity and endothelial function in patients with atherosclerosis. *J. Int. Med. Res.* 2011;39(6):2314-2322.

16. Qu H, Xiao Y, Jiang G, et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm. Res.* 2009;26(4):958-964.
17. Thongtang N, Otokozawa S, Himbergen T, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am. J. Cardiol.* 2011;107(3):387-392.
18. Balagopal P, Ferranti S, Cook S, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research and clinical considerations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2749-2769.
19. Stalenoef A, Ballantyne C, Sart C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur. Heart. J.* 2005;26(24):2664-2672.
20. Adsule A, Baig M, Khandelwal P. A comparative evaluation of safety and efficacy of rosuvastatin, simvastatin and atorvastatin in patients of type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia. *Int. J. Diab. Dev. Countries.* 2009;29(2):74-79.
21. Abbas A, Milles J. Rosuvastatin and atorvastatin: comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia. *Clin. Med. Insights. Endocrinol. Diabetes.* 2012;5:13-30.
22. Rawlings R, Nohria A, Liu P, et al. Comparison of effects of rosuvastatin (10 mg) versus atorvastatin (40 mg) on Rho Kinase (ROCK) activity in men with a previous atherosclerotic event. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(4):437-441.
23. Igase M, Kohara K, Katagi R, et al. Predictive value of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio for the prevention of stroke recurrence in Japanese patients treated with rosuvastatin. *Clin. Drug. Invest.* 2012;32(8):513-521.

HLA complex and reproductive pathology

*V. Egorov, V. Sacara, N. Ushurelu, V. Moshin

National Center of Reproductive Health and Medical Genetics
93, Burebista Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: egel_s@yahoo.com. Manuscript received January 27, 2013; accepted April 08, 2013

Abstract

The authors have proved that the concentration of soluble HLA antigens of class I and II can play a predictive role in prognosing the pregnancy outcome. In fact, there is a direct correlation between the concentration of soluble HLA antigens of class II and mother's immune stimulation. The concentration of these antigens increases during the 1st and 2nd trimesters of pregnancy and remains stable since then. The concentration of the 1st class HLA antigens during the first trimester is low, but as the immune suppression increases, the level of antigens of this class also increases. The process of immune suppression is opposed to the immune stimulation which can be a threat for the fetus. In couples with normal fertility there is only one or two identical HLA antigens, while in infertile couples there is identity of three or four HLA antigens or the presence of "similar" ones, that is cross-reacting antigens. A large number of matching antigens leads to the fact that the embryo is not recognized by the immune system as a fetus but as a modified cell of its own organism, which stimulates the immune reaction of the fetus destruction. The further investigation of the role of HLA complex to solve the infertility problem is a perspective direction of scientific researches resulting in improvement of the correction methods for reproductive disorders and the methods of treatment of infertile couples.

Key words: HLA complex, reproductive pathology.

Комплекс HLA и патология репродукции

*В. Егоров, В. Сакарэ, Н. Ушурелу, В. Мошин

Реферат

Доказано, что концентрация растворимых антигенов HLA I и II классов играет прогностическую роль в предсказании исхода беременности, то есть, существует прямая корреляция между концентрацией растворимых антигенов HLA II класса и степенью иммуностимуляции матери. Концентрация данных антигенов возрастает во время I и II триместров беременности и затем остаётся стабильной. Концентрация антигенов HLA I класса во время первого триместра остаётся низкой, что связано с отсутствием иммуносупрессии, но по мере того, как иммуносупрессия возрастает, возрастает и концентрация антигенов данного класса. В это время процесс иммуносупрессии противостоит иммуностимуляции, которая может представлять угрозу для плода. Установлено, что для фертильных супругов характерна низкая степень гистосовместимости – 1-2 идентичных антигенов HLA, в то время как при бесплодии имеет место идентичность по двум или трем антигенам HLA плюс наличие «подобных», то есть перекрёстно реагирующих антигенов. Большое число совпадающих антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA у супругов приводит к тому, что зародыш не распознаётся организмом как плод, а воспринимается как изменённая клетка собственного организма, против которой начинает работать система уничтожения. Дальнейшее исследование роли HLA-комплекса при бесплодии является перспективным направлением научных исследований, которые приведут к улучшению методов коррекции репродуктивных расстройств и методов лечения бесплодия.

Ключевые слова: комплекс HLA, патология репродукции.

Физиологическое течение беременности в значительной степени зависит от сложного взаимодействия иммунологических процессов, подготавливающих матку к принятию развивающегося эмбриона, а затем плода, и предупреждающих процессы отторжения [31]. Невынашивание беременности или неоднократные безуспешные попытки экстракорпорального оплодотворения могут быть связаны с действием иммунологических механизмов [22]. Раннее невынашивание беременности, являющееся распространённой формой бесплодия, при отсутствии аномалий кариотипа, чаще всего имело иммунологическую причину [32]. Данную возможность следует принимать во внимание во всех случаях повторных спонтанных аборт, необъяснимого бесплодия или неудачи при экстракорпоральном оплодотворении, с учётом возрастающих возможностей лечения данных расстройств [22].

Нарушения развития эмбриона, вызванные иммунологическими факторами, могут происходить на самых ранних стадиях его развития, когда беременность не может быть обнаружена даже наиболее чувствительными тестами. Происходят “естественные мини-аборт”; особенно высока вероятность этого у женщин, страдающих гинекологическими заболеваниями, например, эндометриозом или эндокринными патологиями. В этих случаях часто ставится диагноз “необъяснимого бесплодия” [22].

По оценкам некоторых авторов, иммунологический фактор имеет место не менее чем у 20% пар с бесплодием, для которого не существует прочих объяснений. Это состояние, при котором аномалии иммунной системы женщины могут играть важную роль [22].

Было показано, что гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) сцеплены с рядом заболеваний, особенно аутоиммунных по природе [4]. Кроме того, была выдвинута гипотеза участия данной системы в репродуктивных процессах у человека и животных [20].

Усилия научных коллективов в последние 5 – 6 лет реализовались при переходе на качественно новый молекулярно-генетический уровень исследования HLA, который и привёл к новому прорыву в иммуногенетике. Принципиальным отличием нового подхода, от используемого ранее, явился переход на исследование непосредственно генетического материала – участков ДНК, определяющих аллельный полиморфизм системы HLA [32].

Несмотря на тот факт, что ряд авторов не обнаруживали влияния антигенов HLA на репродуктивные процессы, есть большое количество исследований, свидетельствующих о том, что антигены данной системы играют чрезвычайно важную роль.

В работе Nataya et al. (1998) [32] утверждается, что частота встречаемости гаплотипов DRB1, DQB1, DPB1 у пациентов с привычным невынашиванием беременности значительно отличается от аналогичной частоты у фертильных женщин.

В исследовании [30], в ходе которого гаплотипы отцов сравнивались с гаплотипами матерей, определялись комбинации антигенов локусов A, B, C и DR. Производилась

оценка наследования гаплотипов родителей с равной частотой. В результате исследования было установлено наличие репродуктивного отбора, что свидетельствует о том, что некоторые комбинации аллелей дают репродуктивное преимущество [30].

Было обнаружено [14], что гаплотип HLA-DRB1*03 или сцеплённые с ним аллели ассоциированы с повторными абортами.

Таким образом, иммунологические процессы играют важную роль в развитии бесплодия, имеющего место у одной из десяти супружеских пар [32]. 75% случаев бесплодия обусловлено хроническими воспалительными процессами, запускающими иммунные процессы системного и местного характера [32]. Они могут приводить к развитию вторичного иммунодефицита, усугубляющего бесплодие с возникновением порочного круга [32].

Иммунологические причины бесплодия лежат в основе не менее чем в 5% случаев данного состояния [32].

Иммунодефицит у женщины может быть причиной как бесплодия I типа (нарушение зачатия), вследствие снижения экспрессии рецептора яйцеклетки к антигену сперматозоида MA-1, а так и бесплодия II типа (невынашивание плода) вследствие недостаточной изосенсибилизации женщины к антигену TLX, которая запускает механизмы иммунологической супрессии [32]. Он связан с иммунологическим конфликтом, направленным на гонадальные клетки, с выраженной несовместимостью или, напротив, с высокой совместимостью по антигенам системы HLA [32].

В исследовании [27] были проанализированы аллельные частоты гаплотипов HLA-DQA1, HLA-DQB1, а также HLA-DRB1 у лиц с трубным и андрологическим бесплодием, получавших лечение, направленное на восстановление фертильности. Было обнаружено, что частоты во всех трёх группах аллелей у пациентов с андрологическим бесплодием значительно отличались от частот лиц с нормозооспермией; у женщин данные отличия не были обнаружены [27].

Доказательства влияния главного комплекса гистосовместимости на сперматогенез были получены путём сравнительного анализа фертильной и бесплодной популяции, хотя оставалось невыясненным, является ли данное влияние прямым (иммунологическим) или неиммунологическим [27]. Не было исключено влияние генов, находящихся в пределах HLA-комплекса, но не относящихся к нему [27].

Роль системы HLA в процессе оплодотворения остаётся предметом противоречивых суждений. Отчасти это может быть связано с неразрешённым вопросом об экспрессии HLA в гаметах человека [11].

Несмотря на то, что некоторые авторы [27] не смогли обнаружить антигены HLA I и II класса в сперматозоидах человека, другие авторы сообщали о гаплоидной или диплоидной экспрессии данных антигенов. Были отмечены значительные различия частот аллелей HLA II класса в группе мужчин с нарушенным сперматогенезом и мужчин с нормальными сперматозоидами. Данные говорят о том, что гены, расположенные внутри HLA-

комплекса, могут участвовать в контроле сперматогенеза человека [27].

Экспрессия антигенов HLA была документирована Martin-Villa et al. [14, 15] их данные говорят о диплоидной экспрессии антигенов HLA I и II классов в очищенных сперматозоидах и активно протекающей трансляции протеинов HLA в герминальных клетках и сперматозоидах. Другие авторы сообщали о низком уровне транскрипции генов HLA класса Ib на ранних стадиях сперматогенеза [5], то есть сперматоцитов и сперматид. Эти данные не позволяют сделать заключение о потенциальных функциях молекул HLA в процессе сперматогенеза, но они позволяют сделать вывод об активности транскрипции и трансляции генов HLA во время данного периода [27]. Корреляция повышенных частот некоторых аллелей HLA II класса в группе пациентов с тяжёлым мужским бесплодием говорит о том, что различные аллели или гаплотипы HLA могут по-разному функционировать на клеточном уровне [27].

В свете недавно обнаруженного факта наличия диплоидных антигенов HLA I и II классов на сперматозоидах, транскрипции генов HLA в процессе сперматогенеза у человека [14, 15], и открытия влияния данных антигенов на процесс репродукции, был произведён сравнительный анализ пар, получавших лечение, направленное на восстановление репродуктивных способностей, в связи с тяжёлым мужским бесплодием или окклюзией маточных труб при наличии нормальной спермограммы партнёра [27]. В процессе исследований были обнаружены значительные отличия частот аллелей HLA II класса и частот гаплотипов у мужчин с нормальным сперматогенезом и мужчин с андрологическим бесплодием [27]. Данные говорят о влиянии генов, сцеплённых с HLA, на мужские гаметы. Для более подробной характеристики обнаруженных ассоциаций необходимы дальнейшие исследования. Необходимо ответить на вопрос, являются ли причиной выявленных ассоциаций иммунологические процессы или в их основе находятся другие функции генов HLA [71].

Ранее предполагалось, что процесс оплодотворения имеет иммунную природу по аналогии с реакцией антиген-антитело F. R. Lillie (1912) [32].

Была предложена гипотеза предпочтительности экспрессии антигенов HLA для взаимодействий сперматозоида и яйцеклетки в процессе оплодотворения [4, 10], как основы для адгезии клеток за счёт взаимодействий между рецепторами CD4 и молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса.

В настоящее время известно, что сперматозоид наделён антигеном MA-1, расположенным на поверхности мембраны акросомы. Мембрана яйцеклетки имеет рецепторы адгезии, удерживающие сперматозоид во время контакта и способствующие оплодотворению. Нарушение адгезии приводит к нарушению оплодотворения, рецепторы могут повреждаться различными энзимами, блокироваться различными протеинами или их экспрессия прекращается в результате различных биохимических стрессов [32].

Система HLA принимает участие в формировании антигаметного иммунитета. До 50% сперматозоидов содержат молекулы HLA I и II классов. Они сенсibiliзируют организм матери, попадая в кровь через микротравмы слизистой оболочки половых путей. Особенно выражен данный процесс при значительной несовместимости супругов по антигенам системы HLA. Данный процесс активизируется при наличии местного воспаления, вызванного, например, инфекциями половых путей [32].

Также возможны аутоиммунные процессы, например, образование аутоантител к zona pellucida у носительниц определённых гаплотипов HLA, например, HLA-DR3 или HLA-B8 [32].

Естественная толерантность организма женщины к сперматозоидам и бластоцисте обеспечивается отсутствием или блокировкой трансплантационных антигенов на гаметах, иммуносупрессивным влиянием семенной плазмы, а также местными супрессорными факторами в женских половых путях (наличие Т-лимфоцитов-супрессоров на слизистой оболочке и макрофагов со сниженной функциональной активностью). Зигота защищена zona pellucida, лишённой молекул HLA. Однако, в процессе половой жизни женщина сенсibiliзируется молекулами HLA-гаплотипа партнёра, вследствие наличия в эякуляте некоторого количества лейкоцитов и лимфоцитов, а также молекулами HLA, сорбированными на сперматозоиде. Существуют генетические механизмы иммунной толерантности. Решающая роль принадлежит трофобласт-лимфоперекрёстному антигену – TLX, некоторые эпитопы которого сходны с HLA. Супрессорный механизм направлен преимущественно против продуктов отцовского HLA-гаплотипа. Неполноценность данного механизма может приводить к привычному невынашиванию беременности [32].

Существованием генов сперматогенеза, расположенных внутри региона HLA II класса или поблизости от него, можно объяснить наблюдаемое влияние аллелей данного класса на мужскую фертильность. Такие гены недавно действительно были выявлены, и оказалось, что некоторые из них лежат вблизи от главного комплекса гистосовместимости [23].

Более детальные данные организации региона II класса главного комплекса гистосовместимости человека, особенно сравнительный анализ данных секвенирования отдельных гаплотипов, возможно, определит специфические различия, которые определяют роль определённых гаплотипов HLA в сперматогенезе [1].

При отсутствии всех указанных выше процессов может идти речь о бесплодии неясного генеза как I так и II типа. Это бывает при наличии значительных отклонений степени гистосовместимости супругов по системе HLA [32].

Роль иммунологических факторов базируется на факте, что плод по отношению к матери является генетически наполовину чужеродным организмом. Все клетки плода содержат, помимо гаплоидного набора HLA-антигенов матери, гаплоидный набор HLA-антигенов отца. Созревание оплодотворённой яйцеклетки достигается за счёт

действия супрессорных механизмов, которые не позволяют иммунной системе матери осуществлять иммунную атаку на плод с целью его отторжения [32].

Исследование ассоциированных с HLA эффектов на репродукцию у человека фокусируется на исследовании частот антигенов HLA у пар с необъяснимым бесплодием или повторными спонтанными абортами; данные исследования базируются, главным образом, на гипотезе нарушения иммунных реакций матери против плода в результате высокой совместимости партнёров по антигенам HLA [19].

Участие генов HLA в репродукции может заключаться в неадекватных иммунологических взаимодействиях между партнёрами или между матерью и плодом как потенциальную причину прерывания беременности [4, 13, 23]. Антигены HLA, являющиеся основными детерминантами принятия или отторжения аллотрансплантатов у млекопитающих, были подробно исследованы в контексте бесплодия или невынашивания беременности [19]. Однако, не было получено решающих доказательств того, что неадекватно сильный или слабый иммунный ответ матери на фетальные антигены является основной причиной невынашивания беременности или идиопатического бесплодия [27].

С момента начала беременности организм матери нуждается в иммуностимуляции, в то время как потребность в иммуносупрессии возникает, начиная с 8 недели гестации [28]. Характеристики данных процессов коррелируют с исходом беременности. Было доказано, что концентрация растворимых антигенов HLA I и II классов играют прогностическую роль в предсказании исхода беременности [28]. Фактически, существует прямая корреляция между концентрацией растворимых антигенов HLA II класса и степенью иммуностимуляции матери. Концентрация данных антигенов возрастает во время I и II триместров беременности, затем остаётся стабильной. В то же время концентрация антигенов HLA I класса во время первого триместра низкая, что коррелирует с отсутствием иммуносупрессии, но по мере того, как иммуносупрессия возрастает, возрастает и концентрация антигенов данного класса [28]. В это время процессы иммуносупрессии противостоят иммуностимуляции, которая может представлять угрозу для плода [28]. Нарушение данных процессов может привести к прерыванию беременности [28].

Супрессорные процессы частично обусловлены тем, что анти-HLA-антитела не повреждают плацентарную ткань, так как на поверхности трофобласта находятся факторы, инактивирующие третий компонент комплекса C3, а также связаны с наличием молекул неклассического HLA-G-локуса, отсутствующих в других тканях организма [32]. Они ингибируют рецепторы естественных киллеров, которые в данных условиях не могут оказывать повреждающего эффекта. Кроме того, у женщин синтезируются антитела класса IgG против специфического антигена трофобласта, которые защищают его от повреждающего воздействия иммунных реакций [32]. Данный процесс запускается сенсibili-

зацией к TLX. При наличии иммунодефицита данный механизм нарушается, сенсбилизация не происходит и блокирующий механизм не является эффективным [32].

В работе Yie et al. (2000) [32] показано, что экспрессия гена HLA-G, играющего критическую роль в материнской иммунной толерантности к плоду, регулируется прогестероном в условиях *in vitro*-модели. Было высказано предположение, что, по крайней мере, один из механизмов иммуномодуляции прогестероном во время беременности связан с экспрессией гена HLA-G [32].

Установлено, что для фертильных супругов характерна обычно низкая степень гистосовместимости – 1-2 идентичных антигенов HLA, в то время как при бесплодии имеет место идентичность по 3 антигенам HLA или идентичность по 2 антигенам HLA плюс наличие “подобных”, то есть перекрёстно реагирующих, антигенов [32].

Большое число совпадающих антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA у супругов приводит к тому, что зародыш не распознаётся организмом как плод, а воспринимается как изменённая клетка собственного организма, против которой начинает работать система уничтожения [32].

Сенсбилизация беременных к отцовским HLA-антигенам плода, сходство супругов по HLA, присутствие в HLA-фенотипе родителей определённых антигенов приводит к спонтанным выкидышам, тяжёлым гестозам беременности, врождённым порокам развития плода, снижению сопротивляемости потомства к неблагоприятным факторам окружающей среды [32].

На практике применяется так называемый “индекс гистосовместимости”, который выражается в процентах. При наличии одного идентичного антигена он составляет 25%, при наличии двух антигенов – 25%, при трёх – 75%. При наличии перекрёстно реагирующих антигенов индекс гистосовместимости повышается на 20%, если данные особенности выражены в значительной степени и на 10%, если данные особенности незначительны. Перекрёстными особенностями обладают следующие гаплотипы: HLA-A3 – HLA-A11; HLA-A2 – HLA-A28; HLA-A23 – HLA-A24; HLA-A30 – HLA-A31; HLA-A10 – HLA-A26, а также гаплотипы HLA-B: HLA-B5 – HLA-B35; HLA-B7 – HLA-B27 – HLA-B22; HLA-B40 – HLA-B41; HLA-B8 – HLA-B14; HLA-B13 – HLA-B40; HLA-B38 – HLA-B39; HLA-B12 – HLA-B21 [33].

Таким образом, при схожести HLA-гаплотипов отца и матери не формируется обязательная и достаточная изосенсбилизация беременной к HLA-гаплотипу мужа, вследствие чего отсутствует база для индукции гуморальных и клеточных супрессорных факторов, необходимых для благополучного вынашивания плода. В противоположность аллотрансплантации, успешное воспроизведение вида возможно при достаточных генетических различиях между супругами по антигенам гистосовместимости HLA [33].

Существует концепция вовлечения генов HLA в контроль развития беременности, учитывающая генетические процессы. Было выдвинуто предположение о существовании летальных и частично летальных генов,

расположенных внутри комплекса HLA или в непосредственной близости от него [9].

В настоящее время всё больше исследователей приходят к выводу о тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между эндокринной и иммунной системами, реализующейся в эндометрии на ранних этапах имплантации (В. М. Сидельникова и др., (2004) [32]).

Вследствие того, что аллели и гаплотипы, частоты которых повышены у бесплодных мужчин, также могут встречаться, хотя и с меньшей частотой, у мужчин с нормальным сперматогенезом, представляется вероятным, что дополнительные факторы могут играть роль в нарушении сперматогенеза у мужчин-носителей аллелей, представляющих собой “фактор риска” [27].

Chlamydia trachomatis – один из наиболее частых возбудителей заболеваний, передающихся половым путём у женщин [21]. Это облигатный внутриклеточный микроорганизм, размножающийся на мембранно-связанных вакуолях (включениях) в цитоплазме клетки хозяина. Многие хламидийные инфекции бессимптомны, с частыми реинфекциями. При отсутствии лечения *Chlamydia* имеет высокую тенденцию персистировать в воспалённой ткани, например, верхних отделов половых органов пациенток с воспалительными заболеваниями таза [2]. Длительное воспаление может приводить к рубцеванию тканей, иногда – к окклюзии Фаллопиевых труб. Однако только у определённой части инфицированных женщин развивается трубное бесплодие, что говорит о том, что генетические факторы, модулирующие иммунный ответ и влияющие на патогенез хламидийной инфекции [11].

Хламидийный протеин теплового шока CHSP60 играет важную роль в иммунопатогенетических механизмах побочных последствий хламидийной инфекции [18, 29]. Кроме того, у человека была описана ассоциация между антителами к CHSP60 и аллелями HLA II класса [6]. Недавно было обнаружено, что интерлейкин IL-10 часто секретируется CHSP60-специфическими Т-клетками у женщин с трубным бесплодием [12]. Секреция IL-10,

индуцированная CHSP60, более выражена у женщин с трубным бесплодием, по сравнению с обследованными женщинами из контрольной группы [11].

Иммунные реакции на CHSP60 играют центральную роль в воспалительных реакциях в области малого таза, а также в бесплодии, вызываемом *C. trachomatis* [11, 18, 29]. У женщин с хламидийным трубным бесплодием обнаружен ответ на антиген CHSP60, ассоциированный с IL-10 – 1082A и аллелями HLA-DQA1*0102 и HLA-DQB1*0602 [11]. Хотя в процессы развития хламидийного бесплодия, возможно, вовлечены мультифакториальные механизмы, полученные результаты говорят о наличии ассоциации с аллелями HLA II класса – DQ, а также антителами к CHSP60 [6, 11], что говорит о том, что иммунный ответ на CHSP60 зависит от генетических факторов организма. Генный полиморфизм IL-10 –1082 играет роль в продукции *in vivo* IL-10 [11]. Turner et al. указывают, что генотип IL-10 –1082 AA ассоциирован с более низкой продукцией протеина IL-10 по сравнению с генотипом 1082 GG [26]. Однако было обнаружено, что реактивность на CHSP60 связана с усиленной секрецией IL-10 у пациентов с хламидийным трубным бесплодием [11, 12].

Были получены данные о том, что трубное бесплодие ассоциировано с аллелями DQB1*0602 и DQA1*0102, хотя частоты аллелей не имели статистически значимых различий. Возможно, что ассоциация связана с другими генами, например, HLA DRB1*1501, находящимися в неравновесии по сцеплению с аллелями DQB1*0602 и DQA1*0102 [11].

Кроме того, были получены данные о связи трубного бесплодия, вызванного *C. trachomatis* с HLA-DQA*0101 и -DQB*0501 [3, 11]. Таким образом, генетические процессы участвуют в реакциях на CHSP60, где они играют роль взаимодействия между генами HLA и IL-10. Дальнейшие исследования должны показать, могут ли аллели HLA и гены IL-10 быть использованы в качестве маркёров риска развития трубного бесплодия [11]. В настоящее время преждевременно говорить об их возможном клиническом значении.

Таблица 1

Роль гаплотипов HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в репродуктивной медицине

| Гаплотип HLA-DQA1 | Предполагаемое значение |
|-------------------|---|
| DQA*0101 | Трубное бесплодие [3]. |
| DQA1*0102 | Трубное бесплодие [11]. |
| DQA *0301 | Предрасположение к бесплодию, связанному с хламидийной и гонококковой инфекцией [17]. |
| DQA1*0501 | Защитное влияние при бесплодии, связанном с хламидийной и гонококковой инфекцией [17]. |
| Гаплотип HLA-DQB1 | |
| DQB1*0501 | Трубное бесплодие [8]. |
| DQB1*0602 | Иммунизирующие антиспермальные антитела [25]. Трубное бесплодие [11]. |
| DQB1*0604 | Необструктивная азооспермия [16, 24]. |
| DQB1*0303 | Иммунизирующие антиспермальные антитела [11]. |
| DQB1*03 | Антитела к фолликулостимулирующему гормону у пациенток с эндометриозом и поликистозом яичников [7]. |
| DQB1*0402 | Защитное влияние при бесплодии, связанном с хламидийной и гонококковой инфекцией [17]. |

Быстро увеличивающийся спектр мультифакториальных заболеваний, детерминированный “генами предрасположенности”, открывает реальные перспективы для создания ДНК-банка для каждого человека (генетического паспорта), особенно важного при планировании беременности. Частью такого паспорта может быть типирование HLA-антигенов [31].

В представленной ниже таблице 1 коротко характеризуются гаплотипы HLA, связанные с осложнениями репродуктивного процесса, роль которых установлена научными исследованиями:

Из представленных данных с очевидностью следует, что антигены главного комплекса гистосовместимости человека HLA играют важную роль в нормальных репродуктивных процессах и в процессах иммунного бесплодия. Дальнейшие исследования роли системы HLA в бесплодии являются перспективным научным направлением, результатом реализации которого будет совершенствование методов коррекции репродуктивных нарушений и методов лечения бесплодных пар.

References

1. Beck S, Trowsdale J. Sequence organization of the class II region of the human HLA. *Immunol. Rev.* 1999;167:201-210.
2. Cohen CR, Brunham RC. Pathogenesis of *Chlamydia* induced pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.* 1999;75:21-24.
3. Cohen CR, Sinei SS, Bukusi EA, et al. Human leukocyte antigen class II DQ alleles associated with *Chlamydia trachomatis* tubal infertility. *Obstet. Gynecol.* 2000;95:72-77.
4. Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, et al. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(3):369-395.
5. Fiszer D, Ulbrecht M, Fernandez N, et al. Analysis of HLA class Ib gene expression in male gametogenic cells. *Eur. J. Immunol.* 1997;27:1691-1695.
6. Gaur LK, Peeling RW, Cheang M, et al. Association of *Chlamydia trachomatis* heat-shock protein 60 antibody and HLA class II DQ alleles. *J. Infect. Dis.* 1999;180:234-237.
7. Haller K, Salumets A, Grigorova M, et al. Putative predictors of antibodies against follicle-stimulating hormone in female infertility: a study based on in vitro fertilization patients. *Am J Reprod Immunol.* 2007;57(3):193-200.
8. Hataya I, Takakuwa K, Tanaka K. Human leukocyte antigen class II genotype in patients with recurrent fetal miscarriage who are positive for anticardiolipin antibody. *Fertil Steril.* 1998;70(5):919-23.
9. Jin K, Ho HN, Speed TP, et al. Reproductive failure and the major histocompatibility complex. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;56:1456-1467.
10. Kalbe M, Eizaguirre C, Dankert I, et al. Lifetime reproductive success is maximized with optimal major histocompatibility complex diversity. *Proc Biol Sci.* 2009;276(1658):925-934. Published online 2008 November 25. doi: 10.1098/rspb.2008.1466.
11. Kinnunen AH, Surcel H-M, Lehtinen M, et al. HLA DQ alleles and interleukin-10 polymorphism associated with *Chlamydia trachomatis*-related tubal factor infertility: a case-control study. *Human Reproduction.* 2002;17(8):2073-2078.
12. Kinnunen A, Molander P, Morrison RP, et al. Chlamydial heat shock protein 60 specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertil. Steril.* 2002;77:162-166.
13. Lee JH, Romero R, Xu Y, et al. A Signature of Maternal Anti-Fetal Rejection in Spontaneous Preterm Birth: Chronic Chorioamnionitis, Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies, and C4d. *PLoS One.* 2011;6(2):e16806. Published online 2011 February 4. doi: 10.1371/journal.pone.0016806.
14. Martin-Villa JM, Longás J, Arnáiz-Villena A. Cyclic Expression of HLA Class I and II Molecules on the Surface of Purified Human Spermatozoa and Their Control by Serum Inhibin B Levels. *Biology of Reproduction.* 1999;61:1381-1386.
15. Martin-Villa JM, Luque I, Martinez-Quiles N, et al. Diploid expression of human leukocyte antigen class I and class II molecules on spermatozoa and their cyclic inverse correlation with inhibin concentration. *Biol. Reprod.* 1996;55:620-629.
16. Matsuzaka Y, Makino S, Okamoto K, et al. Susceptibility locus for non-obstructive azoospermia is localized within the HLA-DR/DQ subregion: primary role of DQB1*0604. *Tissue Antigens.* 2002;60(1):53-63.
17. Ness RB, Brunham RC, Shen C, et al. PID Evaluation Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Associations among human leukocyte antigen (HLA) class II DQ variants, bacterial sexually transmitted diseases, endometritis and fertility among women with clinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis.* 2004;31(5):301-4.
18. Neuer A, Spandorfer SD, Giraldo P, et al. The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 2000;6:149-159.
19. Ober C, van der Ven K. Immunogenetics of reproduction, an overview. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1997;222:1-23.
20. Ober C, Hyslop T, Elias S, et al. Human leukocyte antigen matching and fetal loss, results of a 10 year prospective study. *Hum. Reprod.* 1998;13:33-38.
21. Paavonen J, Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease. *Hum. Reprod. Update.* 1996;2:519-529.
22. Practical Recommendations Issued by Hearstone Communications Ltd., 875 Eglinton Avenue West, Suite 212, Toronto, Ontario, M6C 3Z9 (<http://sharedjourney.com/imm.html>).
23. Rull K, Nagirnaja L, Laan M. Genetics of Recurrent Miscarriage: Challenges, Current Knowledge, Future Directions. *Front Genet.* 2012;3:34. Published online 2012 March 19. Prepublished online 2012 February 16. doi: 10.3389/fgene.2012.00034.
24. Takao T, Tsujimura A, Sada M, Goto et al. Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis. *Int J Androl.* 2004;27(1):37-41.
25. Tsuji Y, Mitsuo M, Yasunami R, et al. HLA-DR and HLA-DQ gene typing of infertile women possessing sperm-immobilizing antibody. *Reprod Immunol.* 2000;46(1):31-8.
26. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur. J. Immunogenet.* 1997;24:1-8.
27. van der Ven K, Fimmers R, Engels G, et al. Evidence for major histocompatibility complex-mediated effects on spermatogenesis in humans. *Human Reproduction.* 2000;15(1):189-196.
28. Vassiliadis S, Pafllis M, Athanassakis I. Serum-soluble human leukocyte antigen class I and class II concentrations as an alternative diagnostic test for determining immune indices required for normal pregnancies. *Reproduction, Fertility and Development.* 1994;13(6):427-433.
29. Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, et al. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183:252-256.
30. Ziegler A, Santos PSC, Kellermann T, et al. Self/nonself perception, reproduction and the extended MHC. *Self Nonself.* 2010;1(3):176-191. Published online 2010 June 21. doi: 10.4161/self.1.3.12736.
31. Aylamazyan EK, Baranov VS. Molekulyarnaya meditsina – novoe napravlenie v akusherstve i ginekologii [Molecular medicine – the new direction in obstetrics and gynecology]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]* 2002;4:9-14.
32. Vartanyan EV, Markin AV, Razgulyaeva EA. Opyt primeneniya immunokorreksii preparatami immunoglobulinov u zhenshchin, imeyushchikh HLA-sovmestimost' s partnyorom. XIV Mezhdunarodnaya konferentsiya RARCh “Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra”, Moskva, 26 – 28 sentyabrya. [Experience of application of immunocorrection by preparations of immunoglobulins in the women having HLA compatibility with the partner. XIV RARCh International conference “Reproductive technologies today and tomorrow”, Moscow, September 26-28]. Moscow, 2004;90-92.
33. Drannik GN. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. M.: OOO “Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo” [Clinical immunology and allergology]. M.: Open company “Medical news agency”, 2003.

Minimally invasive lumbar disk surgery: technique and results

A. Bodi

Department of Spinal Surgery, Institute of Neurology and Neurosurgery
2, Korolenko Srteet, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: bodiu.aur@gmail.com. Article received May 20, 2013; accepted June 03, 2013

Abstract

We report the technique, outcome and complications seen in 100 cases of prolapsed lumbar disc in patients who have undergone the minimally invasive endoscopic discectomy. Radicular and lumbar pain has been assessed via Visual Analog Scale of pain. The outcome assessment of the surgical treatment has been done by EQ-5D and Oswestry Disability Index criteria. **Results:** 100 patients (52 males, 48 females) have undergone the minimally invasive endoscopic discectomy of prolapsed lumbar disc. The catamnesis period has ranged from 1 to 5 years with a mean value of 1.4 years. Seventy four patients (74.0%) have had an excellent outcome, 20 (20.0%) patients – a good outcome, 5 (5.0%) patients – an average outcome and one patient (1.0%) – a poor outcome. No cases of subfascial infection complications have been registered. Intraoperative complications have included 4 cases of minor damage of the Dura nerve without any clinical complications in postoperative period as well as a temporary impairment of sensitivity in the area of nerve root innervation in 3 patients and a temporary motor deficit in 2 patients. All the patients have recovered during the catamnesis period. There have been 4 cases of recurrent disc prolapses at the same levels, where they were operated before. **Conclusions:** Minimally invasive endoscopic discectomy is a safe and effective procedure for the treatment of a prolapsed lumbar disc.

Key words: prolapsed lumbar disc, minimally invasive endoscopy, discectomy.

Малоинвазивная эндоскопическая хирургия грыж

МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ: ТЕХНИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ

А. Боду

Реферат

В данной работе представлены техника, осложнения и результаты хирургического лечения пациентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничной области. Для измерения выраженности радикулярной боли и боли в поясничной области использована аналоговая визуальная шкала боли. Для оценки функциональных результатов хирургического лечения использована европейская шкала оценки качества жизни EQ-5D, а также шкала Oswestry Disability Index. **Результаты:** Проведено малоинвазивное эндоскопическое хирургическое лечение ста пациентов, где мужчины составили 52 пациента, а женщины – 48. Период катамнеза составил в среднем 1,4 года (от 1 года до 5-ти лет). Семьдесят четыре пациента (74%) продемонстрировали отличные результаты, двадцать пациентов (20%) – хорошие результаты, 5 пациентов (5%) – средние результаты и один пациент (1%) – неудовлетворительный результат. В исследуемой группе не зарегистрировано ни одного случая подфасциальной инфекции. Зафиксировано 4 случая незначительного повреждения твердой мозговой оболочки нерва, которое не сопровождалось клиническими проявлениями в послеоперационный период. Также зарегистрировано 3 случая временного ухудшения чувствительности в области иннервации нервного корешка и 2 случая временного ухудшения моторной функции. Все пациенты восстановились в течение периода катамнеза. В течение всего периода наблюдения имели место 4 случая рецидива грыж на том же уровне, где они были ранее прооперированы. **Выводы:** Малоинвазивная эндоскопическая хирургия является безопасным и эффективным методом лечения грыж межпозвонковых дисков поясничной области.

Ключевые слова: грыжа межпозвонковых дисков, малоинвазивная эндоскопия, дискэктомия.

În 1997, Foley și Smith au propus metoda discectomiei lombare microendoscopice [11]. Această metodă permitea chirurgilor spinali de a efectua decompresia rădăcinii lombare simptomatice, folosind un abord endoscopic, minimal invaziv. Din ianuarie 1997, au fost efectuate peste 5000 de intervenții în peste 500 de instituții medicale în întreaga lume [2]. Paralel, în 1993, J. Destandau începe utilizarea unui sistem propriu de endoscopie spinală, susținut de compania Karl Storz (Germania), numit „Endospine”. Rezultatele acestei colaborări au fost publicate pentru prima dată în 1999 [6, 7].

Aceste tehnici și sisteme oferă un șir de avantaje, comparativ cu tehnicile tradiționale și alte metode minim – invazive: reduc traumatismul țesuturilor de-a lungul traectului chirurgical, asigură o vizualizare directă a rădăcinii nervoase, a herniei discale și a conflictului disco-radicular, permit o rezecție osoasă și ligamentară adecvată, vizual-controlată în direcție caudală și proximală [5]. Aceste sisteme sunt completate cu in-

strumente chirurgicale concepute special pentru lucru în spații restrânse, dar care sunt cunoscute specialiștilor din domeniul chirurgiei spinale. Abordul chirurgical postero-lateral folosit este de asemenea un abord bine cunoscut în chirurgia spinală, dar care implică particularități de vizualizare endoscopică [4].

Spre deosebire de tehnicile transcutanate, tehnica de discectomie lombară microendoscopică după Destandau permite înlăturarea atât a herniilor discale intraligamentare nemigrate, cât și a fragmentelor discale migrate superior sau inferior, precum și rezecția osoasă limitată în cadrul stenozelor de reces lateral [8, 9].

Cu toate că asigură o magnificare, iluminare și vizibilitate excelentă, metoda endoscopică are și limitări tehnice. Spre exemplu, ea nu este recomandată când fragmentul discal rupt este migrat inferior sau superior mai mult de ½ de corp vertebral; metoda este rar recomandată în cazul herniilor discale mediane [10].

Au fost efectuate studii prospective multicentrice, care au demonstrat eficiența metodei endoscopice în tratamentul herniei discale lombare [12]. Modularitatea sistemului „Endospine” permite extinderea indicațiilor de aplicare în afara discectomiilor lombare. Una din capacitățile importante ale endoscopiei este reprezentată de posibilitatea de a vizualiza anumite sectoare ale câmpului operator care, în mod obișnuit, nu sunt observate la microscopie [13, 14]. Acesta se obține atât prin versatilitatea sporită a endoscoapelor, cât și prin utilizarea endoscoapelor cu un unghi de vizualizare diferit (30, 70, 120°). Acesta este foarte util pentru decompresiunea recesului lateral controlateral în cazul stenozei de canal, operate prin abord unilateral minim-invaziv. În plus, mâinile chirurgului și instrumentele chirurgicale tind să acopere câmpul de vedere și să reducă iluminarea coaxială a microscopelor. Din punct de vedere ergonomic, din cauza apropierii nemijlocite a lentilelor optice ale microscopului, adesea este incomod de a manevra în plagă, deci microscopul trebuie plasat strict vertical de asupra porțiunii anatomice operate [10].

Sistemul pentru discectomie minim-invazivă endoscopică a fost conceput inițial pentru a efectua înlăturarea herniilor discale lombare postero-laterale [16, 17]. Aceste operații sunt însoțite de rezultate clinice excelente, iar datorită traumatismului tisular redus și a comparabilității acestor rezultate cu metodele chirurgicale tradiționale, în unele clinici aceste operații sunt efectuate în regim ambulatoriu. În prezent, pe lângă herniile discale lombare postero-laterale, sistemul de endoscopie spinală minim-invazivă „Endospine” este folosit în herniile cervicale, stenozele lombare și herniile lombare extraforaminale (fig. 1).

Material și metode

În studiu au fost incluși 100 de pacienți cu hernii discale lombare postero-laterale și paramediane, operați prin metoda endoscopică minim-invazivă după Destandau. Vârsta medie a pacienților a constituit 40,7 ani. Studiul a inclus 52 de bărbați și 48 de femei, nivelul implicat fiind L1-L3 la 2 pacienți, L4-L5 – la 46 de pacienți și L5-S1 – la 52 de pacienți. Toți pacienții au fost investigați prin metode imagistice contemporane – rezonanță magnetică nucleară (IRM) și tomografie computerizată (CT). Toate herniile discale au avut localizare postero-laterală sau paramediană, constatările fiind făcute la rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată.

Asamblarea sistemului și pregătirea preoperatorie

Pentru a minimaliza traumatismul tisular este folosit un sistem de dilatare submusculară boantă. Fiind introdus în plagă, sistemul este bine echilibrat, iar manipularea lui se poate face cu o singură mână prin intermediul canulei de aspirație, introdusă în canalul de irigare/aspirație. Sistemul „Endospine” este compatibil cu oricare alt sistem de videoendoscopie standard, dar este de preferință utilizarea camerelor de rezoluție înaltă 3-CCD și a monitoarelor cu diagonală mare.

Camera folosită în studiul nostru a fost o cameră de 3-CCD, „Image 1”, producție Karl Storz, Germania. Pe lângă calitatea excelentă pe care o asigură această cameră video, instalația permite efectuarea unei mărimi optice digitale de

două ori ($\times 2$). Această particularitate este deosebit de utilă la etapa de mobilizare a rădăcinii și discectomie.

După atașarea camerei video și a cablului optic de la sursa de lumină, endoscopul este introdus în canula de lucru și este securizat de un lacăt special. Tubul de aspirație este atașat întregului sistem prin canalul de irigare și aspirație separat.

Endoscopul utilizat în acest sistem a fost un endoscop cu un unghi mare de vedere, diametrul de 4 mm și lungimea de 18 cm. Unghiul de vedere al endoscopului utilizat a fost de 0 grade. Acest tip de endoscop asigură o imagine bine detaliată și o iluminare excelentă a structurilor anatomice de interes. Lungimea endoscopului nu depășește lungimea sistemului de lucru, ceea ce exclude contactul accidental al părții optice a endoscopului cu țesuturile și contaminarea lui cu sânge, ceea ce duce imediat la deteriorarea calității imaginii. Dacă această contaminare avea loc, endoscopul era irigat abundent cu soluție salină. Dacă și după această procedură calitatea imaginii nu se îmbunătățea, endoscopul era extras din tubul de lucru și șters cu o meșă umezită cu soluție salină, iar apoi cu una uscată și era introdus înapoi.

Deoarece chirurgul lucrează într-un canal de lucru oval, orientarea spațială are o importanță deosebită. După inserția endoscopului în canula de lucru se efectuează autobalansarea culorii albe. Această procedură este foarte importantă pentru a avea o imagine clară și colorată natural și trebuie efectuată înainte de fiecare utilizare. Pentru această procedură pe camera „Image 1” există un buton special. Endoscopul cu sursa de lumină conectată este îndreptat spre o porțiune de material de pansament alb. După apăsarea butonului balansarea se efectuează automat. După efectuarea balansării se ajustează dimensiunile imaginii și claritatea.

Pentru a asigura o funcționare confortabilă, camera se rotește față de endoscop în așa mod ca butoanele să fie amplasate anterior, sub degetele chirurgului. Paralel, pe ecran este urmărit un indicator mic pe perimetrul rotund al imaginii, care servește pentru orientarea în spațiu. Poziția acestui indicator corespunde poziției endoscopului în canalul de lucru. Imaginea se ajustează în așa mod ca anatomia structurilor mediale (sacul dural și rădăcina) să se amplaseze în partea superioară a monitorului, la orele 12, iar structurile anatomice laterale – în partea opusă, la orele 6. Aceasta asigură o sincronizare a mișcărilor mâinilor chirurgului cu întregul sistem endoscopic și mișcarea imaginii rezultante pe ecran (fig. 2).

Dacă ajustarea sistemului, camerei și endoscopului au fost efectuate corect, canalul de lucru trebuie să se afle în dreapta, iar tubul de aspirație introdus prin canalul de aspirație – în stânga. Pe monitor, capătul tubului de aspirație apare în porțiunea inferioară din stânga (la orele 7), iar instrumentele chirurgicale – în porțiunea inferioară laterală din dreapta (orele 4).

Toți pacienții din serie au beneficiat de anestezie generală. Poziția pacientului a fost decubitusul ventral. În regiunea cutiei toracice, infraclavicular a fost plasat un rulou pentru a facilita ventilarea mecanică a pacientului. Sub crestele iliace, bilateral a fost plasat câte un rulou. Plasarea acestui rulou are mai multe scopuri: de a exclude neuropatia compresivă locală,



Fig. 1. Componentele sistemului pentru discectomie endoscopică minim-invazivă „Endospine”.

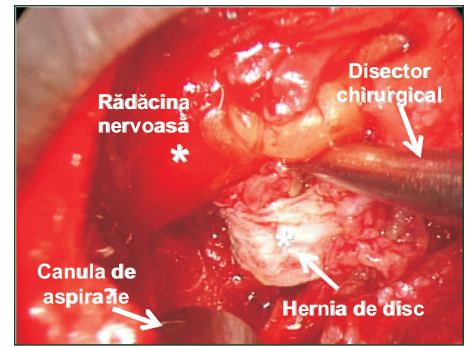
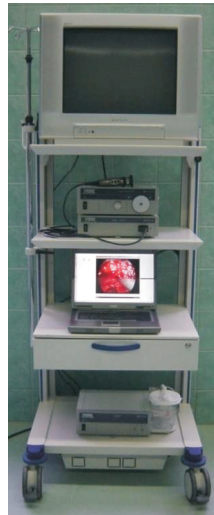


Fig. 2. Imagine intraoperatorie preluată de camera endoscopică. Sistemul de endoscopie asigură o iluminare excelentă și o magnificare reglabilă a câmpului operator. Suprafața reală de lucru este de 4 cm².

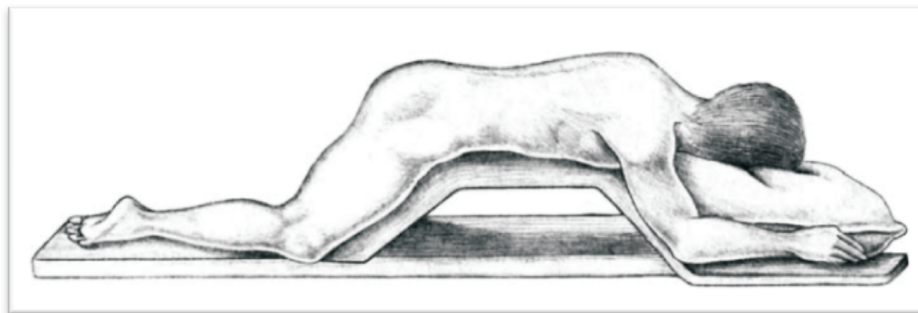


Fig. 3. Poziția pacientului pe abdomen cu ruloul sub crestele iliace. Tehnică chirurgicală.

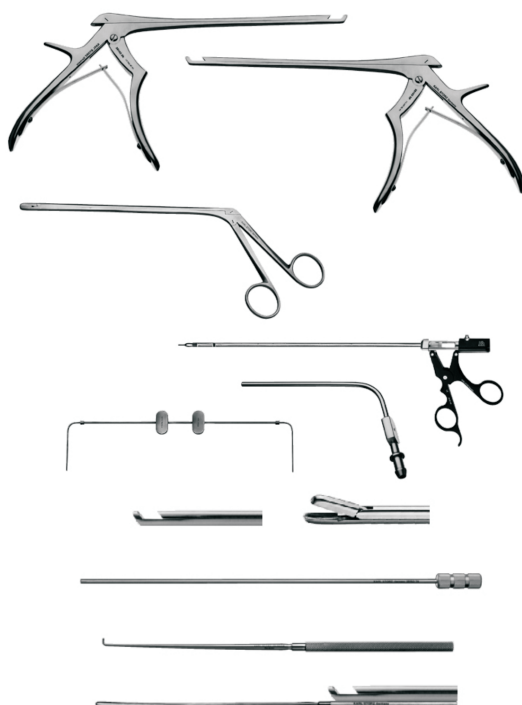


Fig. 4. Instrumentele chirurgicale folosite în cadrul discectomiei endoscopice miniinvazive „Endospine”.

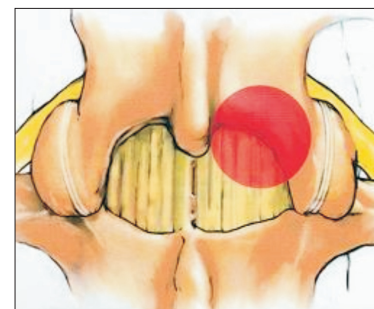


Fig. 5. Expoziția optimă a structurilor anatomice în plagă.

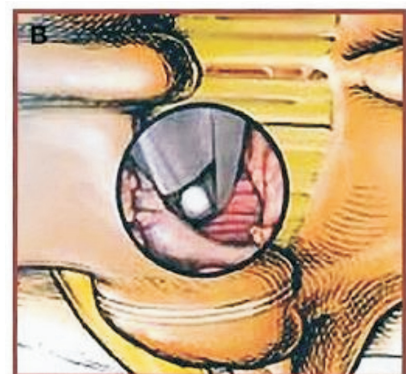


Fig 6. Rezecția osoasă a laminei și a ligamentului flav.

de a induce o aplatizare lombară, și de a reduce compresia venelor abdominale mari, cauzată de poziția pacientului. Masa operatorie a fost manipulată în așa mod ca să asigure o redresare a lordozei lombare maximal posibilă, pentru a mări spațiul interlaminar.

După finalizarea pregătirilor preoperatorii și poziționarea corectă a pacientului, regiunea lombară a fost prelucrată metodic cu antiseptice. Câmpul operator a fost delimitat în mod standard. Marginile câmpului operator au fost approximate în așa mod ca să fie posibil de extins incizia cutanată la apariția necesității conversiei la microchirurgie. Nivelul operat a fost reperat preoperator la fluoroscopie (fig. 3).

La efectuarea abordului din stânga, incizia cutanată cu lungimea de 15-20 mm a fost efectuată în așa mod ca 2/3 din incizie să se proiecteze deasupra apofizei spinoase proximale, iar 1/3 – deasupra spațiului intervertebral. La efectuarea abordului din partea dreaptă, incizia a fost efectuată proiectând 1/3 din lungimea inciziei deasupra apofizei spinoase proximale și 2/3 – deasupra spațiului intervertebral. Asemenea modalități de aplicare a inciziei sunt condiționate de particularitățile tehnice ale sistemului „Endospine”. În acest sistem, canalul de lucru prin care are loc inserția instrumentelor (osteotoame Kerrison, conhotoame, palpatorul etc.) și instrumentele chirurgicale se află caudal la un abord din stânga și proximal – la un abord din dreapta. Pentru vizualizarea fundului plăgii și aponevrozei spinale am utilizat un retractor manual tip Farabef (fig. 4). Incizia cutanată trebuie să fie optimizată, luând în considerație particularitățile anatomice ale pacientului. O incizie prea scurtă rezultă cu o „întindere” excesivă a marginilor plăgii de către tubul de inserție, ceea ce duce la necrotizarea marginilor plăgii și incomodități în timpul lucrului. Dimpotrivă, o incizie prea lungă duce la o amplasare nestrânsă a tubului de inserție și dificultăți de manipulare a sistemului.

S-a atras o atenție deosebită pacienților cu obezitate. Acest factor este important din punctul de vedere al posibilității mai mari de a greși nivelul necesar.

După realizarea inciziei pielii, s-a efectuat o hemostază minuțioasă. S-a evitat coagularea excesivă a marginilor plăgii, ceea ce poate duce la dificultăți de cicatrizare. Aponeuroza spinală a fost secționată liniar la locul de inserție pe apofizele spinoase. S-a atras atenția lungimii inciziei aponeurozei, care nu trebuie să fie prea mare pentru a nu permite o mobilitate excesivă a tubusului de inserție. După incizia aponeurozei s-a efectuat detașarea bontă submusculară cu ajutorul dilatatorului tubular oval și al obturatorului. Detașarea se considera suficientă la vizualizarea bună a laminelor proximală și distală și a apofizelor spinoase. Calitatea detașării musculare a fost controlată palpator. S-a efectuat hemostaza minuțioasă pentru a evita contaminarea endoscopului și înrăutățirea calității imaginii.

După instalarea dilatatorului tubular oval la fundul plăgii, trebuie să se vadă 1/3 inferioară a laminei proximale, marginea medială a tranziției dintre lamină și apofiza articulară și ligamentul flav (fig. 5). Uneori se poate vedea și marginea superioară a laminei inferioare. Țesutul muscular restant și țesutul adipos de la fundul plăgii au fost înlăturate cu ajutorul

conhotomului. După efectuarea hemostazei, se instalează și se fixează tubul de lucru sub control endoscopic. Adâncimea optimală de fixare a fost jumătate din adâncimea plăgii.

Pentru a evita o leziune neintenționată a sacului dural și licvoreea, disecția ligamentului flav a fost efectuată în mod bont. Drept loc pentru disecție a fost ales unghiul dintre lamina superioară și apofiza articulară [18].

Cu ajutorul osteotoamelor Kerrison a fost efectuată o laminotomie limitată, o rezecție osoasă limitată a părții mediale a apofizei articulare și o rezecție a ligamentului flav. Diametrul total al ferestrei de rezecție a fost de aproximativ 1,0 cm (fig. 6).

Rezecționarea osoasă laterală a fost efectuată până la vizualizarea satisfăcătoare a marginii laterale a rădăcinii nervoase. O asemenea delimitare locală a structurilor este importantă pentru o identificare clară a rapoartelor dintre sacul dural, rădăcina nervoasă, protruzia sau sechestrul discal. Acest factor este, de asemenea, important pentru a reduce traumatismul rădăcinii nervoase la efectuarea disecției și mobilizării rădăcinii nervoase, precum și pentru a proteja rădăcina în timpul disectomiei.

Inspekția inițială a canalului vertebral se efectuează cu ajutorul palpatorului cu cârlig bont de 90°. Astfel, se realizează mobilizarea rădăcinii nervoase, disecția atentă și minuțioasă a rădăcinii și identificarea localizării protruziei discale. În mod excepțional, pentru hemostaza din venele epidurale s-a folosit coagularea bipolară sub control endoscopic. La necesitate s-a folosit retractorul automat al rădăcinii nervoase.

După identificarea corapoartelor anatomice se vizualiza porțiunea posterioară a discului intervertebral. În unele cazuri hernia discală perfora ligamentul longitudinal posterior, iar sechestrul discal se vizualiza imediat după efectuarea flavectomiei și mobilizarea ușoară a rădăcinii.

În majoritatea cazurilor, însă, a fost nevoie de efectuarea inciziei ligamentului longitudinal posterior. Această incizie a fost efectuată după mobilizarea rădăcinii și aplicarea retracto- rului radicular automat pentru a preveni durotomia și lezarea radiculară directă. În multe cazuri disecția ligamentului longitudinal posterior parțial fisurat se putea efectua cu ajutorul unui disector semiascuțit.

Imediat după incizia ligamentului longitudinal posterior, în majoritatea cazurilor, avea loc exteriorizarea herniei discale. Lungimea inciziei ligamentului se optima în dependență de mărimea sechestrului discal întreg. Uneori, lărgirea fisurii se efectua cu osteotomul Kerrison pentru a evita restanțele discale.

În cazul unor hernii discale paramediane mari am folosit tehnica mobilizării radiculare în 2 etape. Inițial, se efectua mobilizarea medială a rădăcinii, incizia ligamentului longitudinal posterior și înlăturarea unei cantități de material discal, suficientă pentru a reduce tensiunea rădăcinii. În a doua etapă, am efectuat mobilizarea laterală a rădăcinii mai jos de locul desprinderii de sacul dural, adică în axila radiculară. Această mobilizare a permis de a explora spațiul subradicular în vederea prezenței unor fragmente restante migrate inferior.

În majoritatea cazurilor s-a efectuat doar înlăturarea sechestrului discal. În 4 cazuri de hernii discale cu păstrarea integrității ligamentului longitudinal posterior am efectuat o

revizie internă a spațiului intervertebral pentru discectomie și prevenirea restanțelor discale. Inspecția finală se efectua cu ajutorul palpatorului cu cârlig bont. Procedura se termina cu introducerea soluției saline în spațiul intervertebral pentru a mobiliza posibilele fragmente libere de disc, care pot cauza recidivare în perioada postoperatorie. Această manevră a fost importată din metoda microchirurgicală și poartă denumirea de „probă hidrodinamică”. Fragmentele libere depistate se înlăturau cu ajutorul conhotomului.

Am considerat suficientă capacitatea de mobilizare a rădăcinii în direcție medială cu cel puțin 1 cm.

După discectomie, se efectua inspecția rădăcinii nervoase în vederea prezenței unor fisuri durale susceptibile pentru o licvorie postoperatorie. În grupul nostru am avut 4 cazuri de durotomie, dar în toate aceste cazuri lungimea fisurilor nu a fost mare și nu a fost nevoie de conversie la microchirurgie pentru suturarea defectului dural. Defectele durale erau acoperite cu fragmente mici de țesut adipos subcutanat și fâșii mici de Surgicel. Aceste complicații s-au întâlnit la primii 30 de pacienți operați. Pe parcursul acumulării experienței, cazuri de durotomie nu s-au mai întâlnit.

După finalizarea discectomiei s-a efectuat o hemostază minuțioasă a canalului de lucru. Înlăturarea tubusului de inserție se efectua sub control endoscopic. Sutura plăgii se efectua în planuri anatomice. Aponeuroza era suturată separat. Sutura aponeurozei se efectua deosebit de minuțios în cazul prezenței durotomiei. Țesutul adipos subcutanat și pielea se suturau aparte, cu suturi rezorbabile.

Rezultate

Au fost supuse analizei următoarele criterii: durerea radiculară și lombară, tulburările de sensibilitate, tulburările motorii și ale funcțiilor sfincteriene, durata de staționare, dinamica evoluției calității vieții și a gradului de dizabilitate.

Expresia durerii postoperatorii a fost evaluată conform scării analog-vizuale a durerii, gradul de dizabilitate a fost apreciat conform scorului Oswestry Disability Index, iar calitatea vieții – după scara Euro Quality of Life – 5D [15, 19].

Conform criteriului evoluției durerii lombare, datele pacienților sunt reprezentate în figura 7.

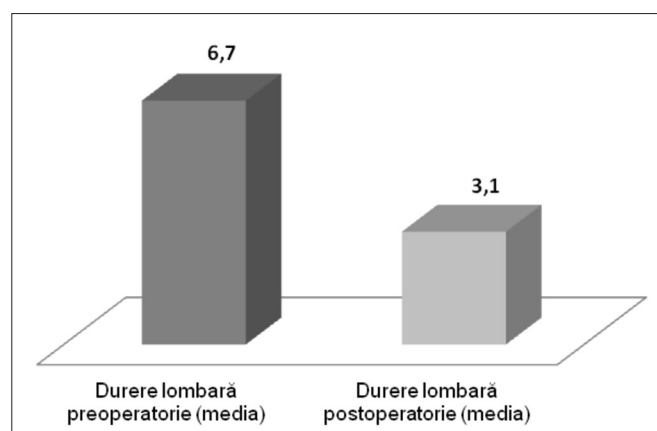


Fig. 7. Evoluția durerii lombare.

Conform criteriului aprecierii durerii radiculare, datele pacienților s-au prezentat în modul următor (fig. 8).

Din datele prezentate se conturează clar faptul că metoda endoscopică este foarte eficientă în reducerea durerii radiculare cauzate de hernia discală. Această eficiență în reducerea durerii radiculare este însoțită de o durere lombară moderată sau nepronunțată. Acest factor permite mobilizarea pacientului în ziua operației și reducerea sau întreruperea medicației analgetice cu opioide, precum și micșorarea perioadei de staționare în spital.

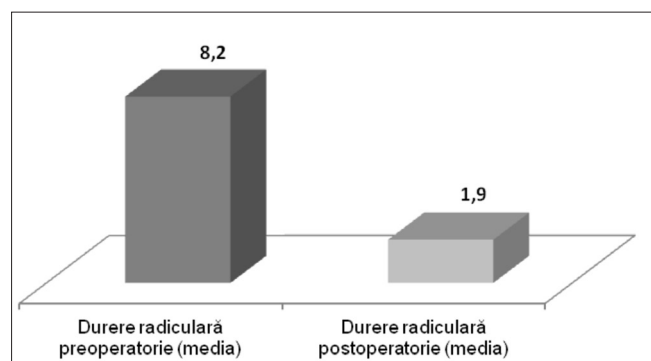


Fig. 8. Evoluția durerii radiculare.

Durata medie de spitalizare a fost de 4,2 zile.

Dinamica schimbărilor neurologice era evaluată după operație și la externare. Conform acestor rezultate, s-a constatat că la 70 (70,0%) dintre pacienți ameliorarea tulburărilor de sensibilitate a avut loc imediat după operație. Spre externare această ameliorare a fost înregistrată la 90 (90,0%) pacienți.

La 3 (3,0%) pacienți s-a constatat adâncirea tranzitorie a tulburărilor de sensibilitate în segmentul implicat preoperator din motivul dificultăților de mobilizare a rădăcinii nervoase.

La 2 (2,0%) pacienți s-a constatat adâncirea deficitului motor din cauza duratei îndelungate a tracției radiculare continue de către retractorul radicular automat. Deficitul motor s-a redus peste 2 luni.

Recurența herniei discale la nivelul operat a avut loc în 5 (5,0%) cazuri pe perioada de evidență. După efectuarea investigației prin RMN, care a confirmat prezența recurenței, ambii pacienți au beneficiat de discectomie microchirurgicală cu ameliorarea sindromului algic și radicular. Un pacient a menționat persistența durerilor lombo-radulare și după sfârșitul perioadei de catamneză. Acest fapt a fost apreciat ca rezultat chirurgical nesatisfăcător.

În cazul nostru nu am avut complicații septice superficiale sau profunde. După unii autori, aceasta se poate datora faptului că instrumentele chirurgicale practic nu contactează cu pielea în timpul operației, deaceia riscul de contaminare este mai mic.

Analiza datelor evoluției dizabilității funcționale a arătat o dinamică pozitivă a acestui indice (fig. 9).

Analizând datele evoluției scorului ODI obinute, putem constata că metoda endoscopică a fost eficientă în reducerea dizabilității funcționale, iar majoritatea pacienților operați au arătat un grad de afectare a activităților vitale minor sau moderat (sub 20%). Ameliorarea acestui indice conduce la o

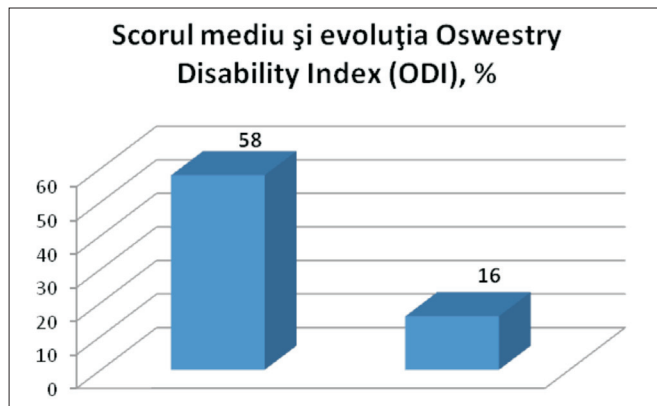


Fig. 9. Evoluția dizabilității funcționale evaluată după ODI.

recuperare mai eficientă și la o reîntoarcere precoce în câmpul muncii [20, 21].

Paralel cu gradul de dizabilitate, s-a examinat și calitatea vieții pacienților [22, 23, 24]. S-a utilizat o scară de examinare pentadimensională care, în prima parte, include întrebări asupra sferelor de viață și activitate cotidiană obișnuite, iar în a doua parte propune pacientului să-și autoevalueze calitatea vieții după o scară de la 0 la 100 unde 100 indică o stare de sănătate cea mai bună posibilă, iar 0 – cea mai precară stare de sănătate posibilă. Partea a doua a scării EQ-5D mai este numită „termometru” al stării sănătății.

Rezultatele examinării conform ambelor părți sunt prezentate în figura 10.

Analizând datele scorului ODI și rezultatelor autoevaluării calității vieții, rezultatele tratamentului chirurgical evaluate

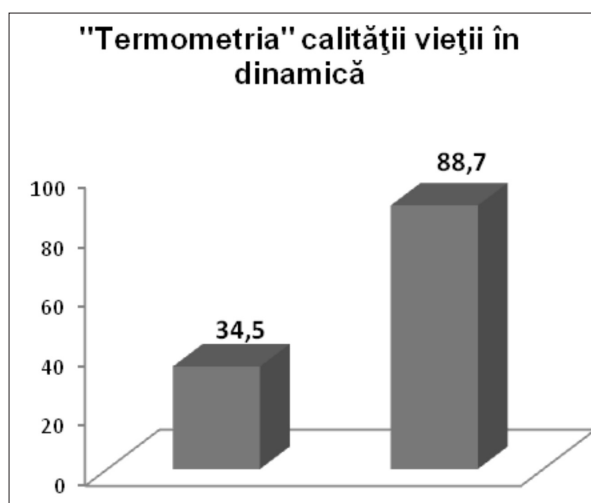
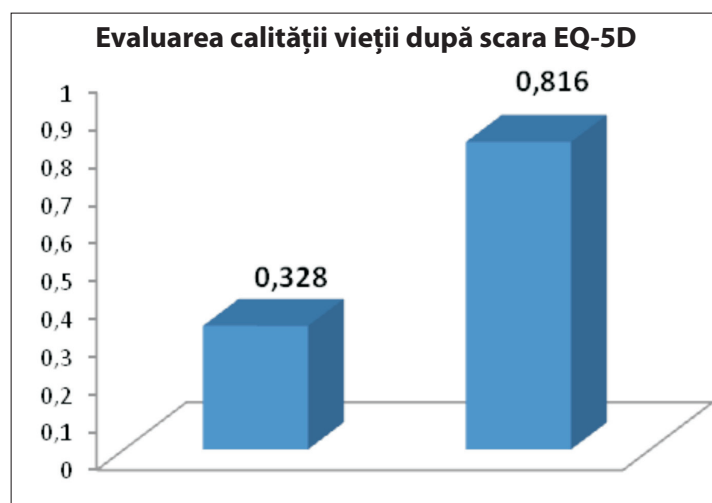


Fig. 10. Evoluția calității vieții în dinamică postoperatorie.

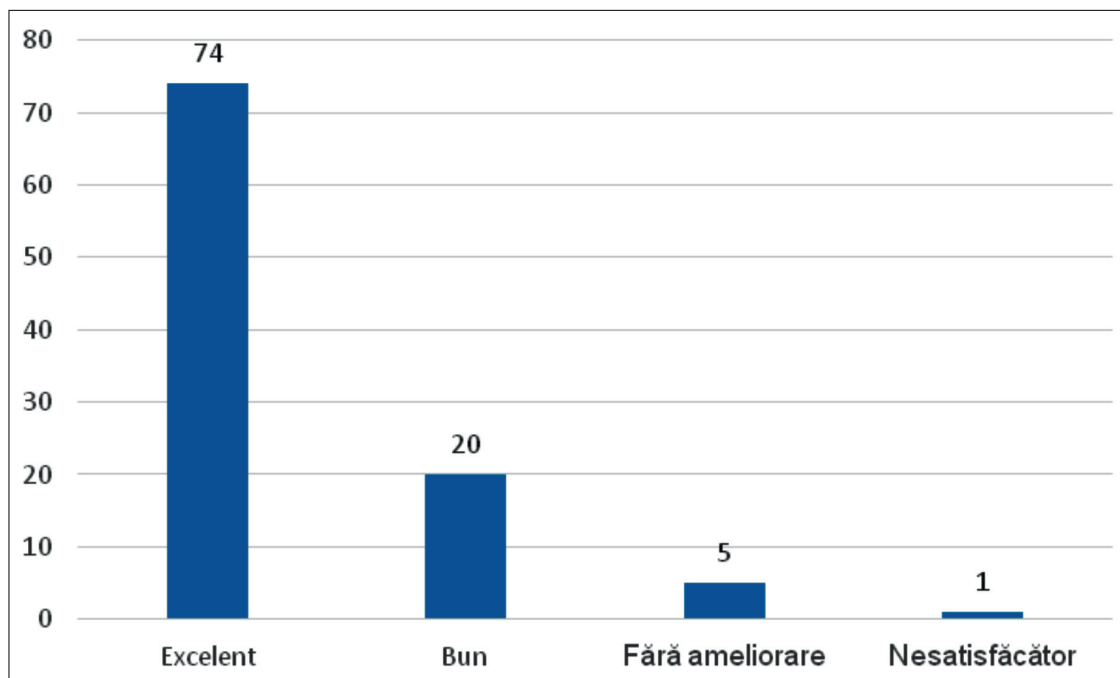


Fig. 11. Rezultatele tratamentului chirurgical (total – 100 de pacienți).

la un interval de cel puțin un an, s-au prezentat în modul următor: 74 de pacienți au avut rezultate excelente, 20 pacienți – rezultate bune, 5 – fără ameliorare și 1 pacient – rezultat nesatisfăcător (fig. 11).

Concluzii

Chirurgia miniinvasivă endoscopică este o metodă sigură și eficientă în tratamentul herniilor de disc postero-laterale [1, 3]. În timpul procedurii este necesar de a atrage o atenție deosebită tehnicii chirurgicale, deoarece aceasta va asigura un număr mai mic de complicații și, ca urmare, o satisfacție mai mare a pacienților de rezultatele tratamentului. Durotomia a fost cel mai des întâlnită complicație, dar rata acesteia se poate reduce odată cu creșterea experienței chirurgului. Metoda endoscopică miniinvasivă în tratamentul herniei de disc lombare nu lărgeste indicațiile pentru operație, iar principiile de selecție a pacienților, care pot beneficia de tratament chirurgical, rămân neschimbate. Această metodă poate fi o alternativă bună pentru pacienții care doresc o recuperare mai rapidă, un efect cosmetic mai bun și o reinsertie în câmpul muncii cât mai rapidă.

References

1. Alaranta H, Hurme S, Kallio V, et al. Rehabilitation after surgery for lumbar disc herniation: results of a randomized clinical trial. *Int J Rehab Res.* 1986;9:247-257.
2. Blamoutier A. Lombosciatique par hernie discale: comparaison entre méthode endoscopique et à ciel ouvert [Lumbosciatic and intervertebral hernia: the comparison with endoscopic method and open surgery]. Journées du Rachis de Paris. Paris: Sauramps Medical, 2001;395-398.
3. Brennan GP, Shultz BB, Hood RS, et al. The effects of aerobic exercise after lumbar microdiscectomy. *Spine.* 1994;19(7):735-739.
4. Carragee EJ, Helms E, O'Sullivan GS. Are post operative restrictions necessary after posterior lumbar discectomy? A prospective study of outcome in 50 consecutive cases. *Spine.* 1996;21:1893-1897.
5. Cistac C. Discectomie lombaire endoscopique, mémoire pour le D.U de chirurgie laparoscopique [The lumbar discectomy, a guide for D. U. of laparoscopic surgery]. Université Bordeaux 2 Victor Segalen, Juin 1999.
6. Destandau J. A special device for endoscopic surgery of lumbar disc herniation. *Neurological Research.* 1999;21:39-42.
7. Destandau J. Chirurgie endoscopique des hernies foraminales lombaires. Chirurgie endoscopique et miniinvasive du rachis [Endoscopic surgery of intervertebral hernia. Endoscopic and miniinvasive surgery of spine]. Paris: Sauramps, 1999;279-284.
8. Destandau J. La chirurgie endoscopique de la hernie discale [Endoscopic surgery of intervertebral hernia]. *Rachis.* 2000;12(4):273-279.
9. Destandau J. La chirurgie endoscopique de la hernie discale [Endoscopic surgery of intervertebral hernia]. Journées du Rachis de Paris. Paris: Sauramps Medical, 2001;385-393.
10. Fayada P, Chopin D. Cure de hernies discales lombaires par technique microendoscopique: résultats cliniques des 35 premiers traitements [Management of intervertebral hernia by microendoscopic technics: clinical results of 35 first treatments]. *Rachis.* 2000;12(1):83-85.
11. Foley KT, Smith MM. Microendoscopic Discectomy. *Techniques in Neurosurgery.* 1997;3(4):301-307.
12. Hermantin FU, Peters T, Quartaro L, et al. A prospective randomized study comparing the results of open discectomy with those of video assisted arthroscopic microdiscectomy. *J Bone Joint Surg.* 1999;81-A(7):958-965.
13. Hovorka I, Damotte A, Arcamone H, et al. Discectomie lombaire sous contrôle vidéoscopique [Lumbar discectomy under a videoscopic control]. *Rachis.* 2000;12(4):279-280.
14. Hovorka I, Damotte A, Arcamone H, et al. Discectomie lombaire sous contrôle vidéoscopie: premiers résultats à propos de 40 patients [Lumbar discectomy under videoscopic control: first results of 40 patients]. Journées du Rachis de Paris. Paris: Sauramps Medical, 2001;438.
15. Howe J, Frymover JW. The effects of questionnaire design on the determination of end results in lumbar spine surgery. *Spine.* 1985;10:804-805.
16. Hubert P. Chirurgie endoscopique de la hernie discale: est ce mieux discale? [Endoscopic surgery of intervertebral hernia: is it better than intervertebral disk surgery?] Journées du Rachis de Paris. Paris: Sauramps Medical, 2001;437.
17. Kambin P. Arthroscopic microdiscectomy. *Arthroscopy.* 1992;8:287-295.
18. Kambin P, Cohen LF, Brooks M, et al. Development of degenerative spondylosis of the lumbar spine after partial discectomy: comparison of laminotomy, discectomy, and psoetrolateral discectomy. *Spine.* 1995;20(5):5599-607.
19. Korres DS, Loupassis G, Stamos K. Results of lumbar discectomy: a study using 15 different evaluation method. *Eur Spine J.* 1992;1:20-24.
20. Manniche C, Asmussen K, Lauritsen B. Intensive dynamic back exercises with or without hyperextension in chronic back pain after surgery for lumbar disc protrusion. *Spine.* 1993;18(5):560-567.
21. Manniche C, Skall HF, Braendholt L, et al. Clinical trial of post operative dynamic back exercises after first lumbar discectomy. *Spine.* 1993;18(1):94-97.
22. Mayer TG, Gatchel J, Kishiono N. Objective assessment of spine function following industrial injury: a prospective study with comparison groupe and one-year follow-up. *Spine.* 1985;10:482-493.
23. Mayer TG, Mooney V, Gatchel RJ. Quantifying postoperative deficits of physical function following spinal surgery? *Clin Orthop Rel Res.* 1988;233:198-204.
24. Prolo DJ, Oklund SA, Butcher M. Toward uniformity in evaluating results of lumbar spine operations. *Spine.* 1986;11:601-606.



The epidemiological, clinical and immunological, and genetic aspects of atopic dermatitis

N. Dolma, *M. Betsiu

Department of Dermatology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
5/1, Costiujeni Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: nadin.virlan@gmail.com. Manuscript received February 28, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

Taking into consideration the expanding morbidity, chronic course of the disease with frequent relapses as well as ineffective treatment and prophylactic measures, atopic dermatitis (AD) represents one of the most important issues for healthcare system specialists. AD is a multi-factorial and poly-gene disease conditioned by genetically encoded specific immune and non-immune patterns. In this article the updated data on epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics of AD are presented. The role of cytokines in the pathogenesis of various forms and stages of AD is presented as well as the new data concerning allele polymorphism of cytokine genes. The identified clinical and evolutive, immuno-genetic, HLA-system features of the disease allow the determining of the phenotype of atopic dermatitis. The differentiated approach to the evaluation of the parameters for such forms of AD as "extrinsic" and "intrinsic" can be used as screening in the pediatric and family medicine for identifying risk factors and predicting the disease prognosis.

Key words: atopic dermatitis, morbidity, cytokines, HLA, "extrinsic", "intrinsic".

Эпидемиологические, клинко-иммунологические и генетические аспекты атопического дерматита

Н. Долма, *М. Бециу

Реферат

Учитывая рост заболеваемости атопическим дерматитом (АД), его хроническое, с частыми рецидивами течение, а также недостаточную эффективность существующих методов лечения и профилактики этого заболевания, становится понятным, почему АД является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и объектом внимания врачей различных специальностей. АД является мультифакторным и полигенным заболеванием, несомненным условием развития которого является генетическая запрограммированность специфических иммунных и неиммунных механизмов. В статье представлены современные литературные данные, касающиеся эпидемиологии, патогенеза и клиники АД. Подробно освещена роль цитокинов в патогенезе различных форм и стадий АД. Приведены новые данные относительно аллельного полиморфизма генов цитокинов при АД. Выявленные клинко-эволютивные и иммуно-генетические особенности заболевания, а также особенности системы HLA дают возможность определить фенотип атопического дерматита. Дифференцированный подход к оценке полученных параметров, для таких форм АД, как "extrinsic" и "intrinsic" может быть использован как скрининг в педиатрической практике и семейной медицине для выявления факторов риска и прогнозирования заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит, заболеваемость, цитокины, HLA, "extrinsic", "intrinsic".

Aspecte epidemiologice, clinico-imunologice și genetice în dermatita atopică

Patologia alergică reprezintă o problemă actuală a medicinei contemporane. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), incidența maladiilor alergice în spectrul nozologic global ocupă locul trei. Morbiditatea prin maladiile alergice rămâne în creștere. Conform datelor statistice oficiale, aproximativ 20-40% din populația globului suferă de patologia aceasta [21, 25].

Incidența progresivă, patomorfoza agravantă și eficacitatea terapeutică modestă în dermatozele alergice suscită tot mai insistent atenția medicilor [3, 25, 26, 30].

Creșterea morbidității dermatozelor alergice reprezintă o problemă importantă de sănătate publică și socio-economică. Astfel, în SUA pentru diagnosticul și tratamentul maladiilor alergice anual se investesc aproximativ 1 miliard de dolari. Cheltuielile de conduită terapeutică a patologiei alergice în Federația Rusă, în ultimii 5 ani s-au majorat de 5 ori [25, 28].

Patologia alergică este multifactorială, fiind implicați di-

verși factori de mediu, genetici și imunologici, identificarea cărora este dificilă din punct de vedere al heterogenității populaționale [1, 25]. Privind factorii externi, menționăm creșterea considerabilă a eliminărilor gazelor de eșapament, poluarea biosferei cu deșeuri industriale, utilizarea tot mai intensă a medicamentelor și substanțelor chimice de uz casnic etc. [1].

Patologia atopică include manifestări clinice diverse: eczema, rinita/conjunctivita alergică, astmul bronșic, alergia alimentară, urticaria, edemul Quincke, anafilaxia de sistem etc. [1, 25].

Asocierea manifestărilor acestora, de exemplu, dermatita atopică (DA) și astmul bronșic sau rinita/conjunctivita alergică se constată în 50% din cazuri [9].

De asemenea, datele altor autori relevă majorarea morbidității în ultimele decenii a dermatitei atopice (DA) în țările dezvoltate, constituind 10-15% la copiii până la 5 ani și 15-20% - la cei cu vârste între 7-16 ani [13, 25].

Analizând investigațiile epidemiologice, efectuate în ultimii 10 ani, s-a evidențiat un spectru larg al maladiilor alergice

la copii (25-30%): astm bronșic – 7-10%, DA – 15-20%, rino-conjunctivită alergică – 15-20% cazuri [25, 30].

Din totalul maladiilor alergice la copii DA constituie 50-70%. Îndicii morbidității maladiei sunt mult mai superiori în țările cu ecologie nefastă, crescând de 2-3 ori în ultimele trei decenii în țările industriale, comparativ cu cele rurale sau agricole [21].

Morbiditatea DA la copiii născuți până în a. 1960 constituie 1,4-3,1% cazuri, la cei născuți în aa. 1960-1970 – 3,8%-8,8% cazuri, crescând evident de multe ori după a. 1970 – 20,4% cazuri [21]. De exemplu, în Olanda frecvența DA la copiii născuți în aa. 1965-1969 a constituit 6%, iar la copiii născuți în aa. 1975-1979 – 12% cazuri [21].

Studiile epidemiologice contemporane relevă dependența morbidității DA de țară, sex, climă, nivelul tehnogen, calitatea vieții etc [21, 24, 26].

Se consideră, că în țările europene indicii morbidității DA sunt mult mai superiori – până la 20% cazuri, comparativ cu rata de prevalență a DA de doar 2-3% la copiii din China. Rata de prevalență pentru DA în Europa constituie 10-12% la copii și 0,9% la adulți. În același timp, indici mai mari de prevalență a DA constată alți autori – de 10-20% la copii și 1-10% la adulți [12, 13, 20, 21, 25].

Proiectul „The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (1998), aplicat la copiii de 6-7 ani, în diferite zone geografice ale lumii, a relevat un nivel divers de răspândire a DA: de la circa 1,1% în Iran și până la 16% în Japonia și Suedia. Acești indici au fost mult mai inferiori în țările asiatice – până la 5% cazuri, iar cei mai superiori s-au observat în Europa de Nord – 20%, Marea Britanie – 15-20%, Japonia – 22,9-24,4% și Australia – 30,8% cazuri [19, 24, 26, 30].

În Federația Rusă și în alte state din CSI, DA se înregistrează în 5,2%-17,4% cazuri. În aa. 1999-2004, morbiditatea DA la adulți s-a majorat cu 2,9% [25, 28].

Prevalența DA în Marea Britanie la copiii până la 4 ani, s-a înregistrat în limitele 12,7-20%, iar la copiii între 4-5 ani – în 8,5-16% cazuri. Prevalența cumulativă a DA la copiii de 2-2,5 ani se prezintă prin indicii următori: Germania – 21,5%, Marea Britanie – 23,2%, Suedia – 20-27%. În același timp, prevalența DA în Australia, observată la 1116 copii de 0-5 ani, a constituit 30,8% cazuri [12, 20, 21, 24]. Așadar, DA este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cutanate alergice, prezentând o problemă importantă pentru sănătatea și calitatea vieții copiilor. Morbiditatea crescută, debutul recent, cronicizarea rapidă a maladiei diminuează adaptarea socială și cauzează invalidizarea [24, 28].

Aspecte clinice și evolutive ale DA

În concepția modernă, DA reprezintă ansamblul manifestărilor cutanate, apărând la indivizii cu o predispoziție ereditară de dezvoltare a afecțiunii alergice de tipul eczemă, astm bronșic, rinită alergică, conjunctivită alergică, urticarie etc. Termenul de *atopie* a fost creat de Coca și Cooke [4].

Se consideră că pentru prima dată noțiunea „*atopie*” a fost propusă de J.B. Helmsont, observând la pacienți astmul bronșic și pruritul cutanat. Descrisă de A. F. Coca și R. A. Cooke, această noțiune a fost introdusă în practica medicală

în a. 1923 pentru a formula manifestările clinice de tip astm bronșic și/sau rinită/conjunctivită alergică [4].

Autorii au constatat hiperreactivitatea susnumită drept o reacție „*ciudată*” la alergenii din mediul ambiant caracteristică numai pentru om, dar cu predispoziție ereditară și hiperproducere a IgE [4]. În a. 1933, F. Wise și V.D. Sulzberger au completat această noțiune, numind-o „*dermatită atopică*” [7].

În continuare, R.A. Cooke propune prima clasificare a reacțiilor alergice imediate și întârziate, iar în a. 1968 P. Gell și R. Coombs completează clasificarea reacțiilor alergice de patru tipuri [7].

S-a observat că DA este o manifestare cutanată asociată cu tulburări sistemice și, în special, astm bronșic, alergii alimentare, rinită/conjunctivită alergică, nivel crescut al IgE serice, eozinofilie etc [3].

DA este cea mai precoce manifestare din totalul maladiilor atopice și, adesea, reprezintă primul pas în așa-numitul „*marș atopic*”, ducând în 10-60% cazuri spre astm bronșic și rinită/conjunctivită alergică [22, 24].

DA are o evoluție cronică recidivantă, debutul maladiei, de obicei, instalându-se în mica copilărie și se caracterizează prin prurit, leziuni cutanate diverse în dependență de vârstă [3, 29]. Astăzi, DA se consideră o maladie de sistem, asociată cu dereglări ale diferitor organe și sisteme, în conduita căreia sunt implicați pediatrul, alergologul, imunologul, gastroenterologul, geneticianul etc [25, 26, 30].

DA afectează persoane de toate rasele, raportul masculin-feminin fiind de 1:1,4. Studiile efectuate de alți autori la copiii de până la 5 ani relevă o frecvență superioară la băieți [25, 26].

O clasificare unitară a DA nu există. În 2002 s-a propus o clasificare de lucru a DA după semnele clinice particulare în dependență de vârstă, stadiul, gradul de severitate și răspândirea leziunilor cutanate. Așadar, DA se clasifică conform vârstei: DA până la 2 ani, DA între 2-12 ani, DA între 13-18 ani și DA a adultului; stadiul maladiei: acutizare (forma acută și subacută) și remisiune (completă sau incompletă); suprafața afectată: circumscrisă (mai puțin de 10%), diseminată – 10-50% și difuză – mai mult de 50% de tegument afectat; gradul de severitate: ușoară, moderată, gravă și extrem de gravă [25, 29].

Datele privind debutul DA sunt controversate. De obicei, maladia se manifestă până la 4-5 ani [25, 29]. Conform datelor unor autori, debutul DA în primul an de viață se constată în 60-85% cazuri [3, 25, 26]. În același sens, se relatează despre prezența manifestărilor clinice atopice recente pe parcursul primului an de viață în 80-87,4%, debutul fiind evidențiat la 2-3 luni în 28,9-68% cazuri [25, 26].

Majoritatea autorilor constată debutul maladiei în felul următor: până la 6 luni – 10-62,2% cazuri, 6-12 luni – 4,9-9,2%; 1-2 ani – 2% cazuri [13, 25]. Conform A. B. Galanina [26], debutul DA se observă în primul an de viață în 25-54% cazuri, în al 2-lea an – 15-20% și după 2-3 ani – 10% cazuri. Conform opiniei altor autori, debutul DA până la 3 ani se constată în 64% cazuri, între 5-21 de ani – 17% și între 23-63 de ani – 4% cazuri [25, 26, 30]. Debutul maladiei poate fi evidențiat și la maturitate, rata frecvenței la adulți fiind de 0,9-2% cazuri [13].

Diagnosticul DA se bazează pe următoarele constatări clinice: prurit; eczeme faciale și extinse la sugari și copii sub 3 ani; eczeme lichenificate flexorii la copiii peste 3 ani, adolescenți și adulți [25, 29].

În 1980 Hanifin și Rajka [9] au propus criteriile diagnostice pentru DA. Aceste criterii se întâlnesc cel mai des în literatura de specialitate internațională privind standardizarea diagnosticului DA și sunt împărțite în majore și minore. Pentru confirmarea diagnosticului de DA se cere prezența la bolnav a câte trei criterii majore și minore [9]. Cele majore sunt: pruritul; topografia și aspectul leziunilor cu lichenificare în pliuri, evoluția cronică/recidivantă, antecedente personale și/sau familiale de atopie. Criteriile minore sunt multiple: xeroză, keratoză pilară, hiperliniaritate palmară, dermatită a mâinilor și picioarelor, hipersensibilitate imediată la pneumoalergeni, creștere a titrului de IgE, semnul Dennie-Morgan, cataractă subcapsulară, pigmentare periorbitară, paloare centrofacială, pitiriazis alb al feței, dermatografism alb, fisuri retroauriculare etc.

Pentru aprecierea severității DA s-a propus sistemul de evaluare SCORAD (severity scoring of atopic dermatitis). Conform punctajului SCORAD manifestările clinice cu indicii sub 20 sunt apreciați ca formă ușoară de DA, 20-40 – forma moderată și peste 40 – forma gravă. Acest set de criterii a fost stabilit într-o manieră relativ arbitrară, lipsită de studii epidemiologice, menită să-i aprecieze sensibilitatea și specificitatea [19].

Conform datelor unor autori, DA ușoară la copiii de 0-5 ani se prezintă în 63,7-80% cazuri, moderată – 10,3-24%, severă – 1,6-2% și extrem de severă – 0,3% cazuri [18, 20, 25].

Maladia, având o evoluție cronică recidivantă, are perioade de remisiune completă, în special, în adolescență, dar poate să reapară și la adulți. Ameliorarea evidentă cel mai des se constată vara, după aflarea pe malul mării [13, 25, 29].

Durata bolii timp de peste 10 ani se înregistrează în 65% cazuri, de 6-10 ani – în 8% și între 1-5 ani – în 27% cazuri, recurențele adesea întâlnite constatându-se în marea majoritate a cazurilor, îndeosebi la sugari și copii mici. Recurențele ulterioare se observă la copiii de 7-8 ani și la adolescenții de 12-14 ani [13, 25, 30].

Prognoza evolutivă a maladiei, în unele cazuri, este dificilă. Majoritatea cazurilor de DA are o evoluție favorabilă spre vârsta preșcolară. Ameliorarea evidentă și/sau dispariția semnelor clinice se constată, de regulă, spre vârsta de 15-30 ani [25, 30].

Menținerea semnelor clinice până la 2 ani se evidențiază în 71% cazuri, iar evoluția ușoară se observă în 45% cazuri, moderată – în 53% și severă – în 2% cazuri. De asemenea, se remarcă decurgerea DA astfel: remisiuni complete la 3 ani – în 43,2% cazuri, evoluția intermitentă – 38,3% și fără ameliorări clinice – în 8,7% cazuri [3, 25, 29].

Supravegherea a 320 de copii cu DA pe parcursul a 5 ani a constatat menținerea manifestărilor atopice în 77% cazuri [12]. Conform datelor altor autori vindecarea completă poate fi observată în 17-30% cazuri, la vârsta de 11-13 ani constatându-se numai în 18% iar ameliorarea evidentă s-a observat în 65% cazuri [26].

Asocierea DA cu rinita alergică și astmul bronșic se observă în 78% și, respectiv, 53% cazuri. În unele cazuri manifestările clinice ale DA se mențin pe parcursul vieții [13, 22, 24, 25].

Astfel, expresia clinică a DA este polivalentă, iar stabilirea prognosticului maladiei este dificil, evoluția fiind dependentă de factori multipli: vârstă, predispoziție ereditară, fundal imunitar, mod de viață (alimentație, igienă etc.), tratamente efectuate, vaccinări, acțiunea altor alergeni din mediul ambiant, maladii asociate etc.

Deregările imunologice și neimunologice în DA

Starea atopică (*atopie*) determină dezvoltarea maladiilor alergice diverse: dermatită atopică, astm bronșic, rinită/conjunctivită alergică, urticarie, edem Quincke etc. DA, numită anterior eczemă constituțională, reprezintă o manifestare recentă a atopiei, asociată cu hiperreactivitate cutanată, fiind una dintre cele mai frecvente afecțiuni cutanate alergice [3, 13, 25].

Patogenia DA nu este elucidată complet. Teoriile existente atribuite acestei maladii trebuie să explice nivelul crescut al IgE, susceptibilitatea față de infecții cutanate bacteriene și virale, tulburările imune celulare, răspunsul beta-adrenergic, pruritul cutanat, distribuția și morfologia variată a leziunilor cutanate etc.

Referitor la patogenia DA au fost propuse câteva ipoteze. Ipoteza imună relatează despre dezechilibrul limfocitelor TH1/TH2, asociindu-se cu hiperproducerea IgE în 50-80% cazuri; activarea celulelor Langerhans (CLs) și, respectiv, diferențierea limfocitelor Th0 în Th1/Th2 sub acțiunea IL-2; degranularea mastocitelor și a bazofilelor prin cuplarea cu receptorii IgE de afinitate înaltă etc. De menționat complexitatea și echivocitatea reacțiilor imune în DA [2, 3, 13, 15, 25].

Pe de altă parte, sunt discutate perturbările secundare la nivelul barierei cutanate [3, 13, 14, 15]. Pierderea transepidermică crescută de apă și deficitul protector cutanat este determinat de deregările în sinteza ceramidelor și insuficiența sistemului profilagrină-filagrină-cheratohialină, rezultând sporirea inflamației și sensibilității cutanate [3, 25].

Disbalanța dintre limfocitele Th1/Th2, deregările imunității nespecifice și de barieră cutanată în DA explică predispunerea bolnavilor la infecții virale, bacteriene, micotice etc [3, 13, 15, 26, 30].

Datele literaturii de specialitate privind reactivitatea celulară și umorală în DA sunt multiple și contradictorii. Așadar, în DA se constată deficitul limfocitelor T serice. Este relatată diminuarea limfocitelor T și creșterea limfocitelor B serice la copiii de până la 3-5 ani cu DA severă în stadiul de acutizare. S-a observat scăderea limfocitelor CD8+, relevând schimbări esențiale în raportul CD4/CD8. În aceleși timp, în stadiul de acutizare DA s-a observat reducerea CD4 cu majorarea concomitentă a CD8+ T-supresoare și IL-10 [25, 26, 28, 30].

S-au semnalat deregări importante privind diferențierea limfocitelor T, reducerea activității limfocitelor NK, majorarea nivelului limfocitelor CD30 (*marker* al Th2) și limfocitelor B, sporind capacitatea înaltă de sinteză a anticorpilor [13, 26, 30].

La pacienții cu DA în stadiul de acutizare s-au constatat schimbări evidente în leucogramă (leucocitoză, limfocitoză,

monocitoză, eozinofilie) și, concomitent, micșorarea relativă a limfocitelor CD3/CD4/CD8 serice, precum și a IgG, IgA, IgM, scăderea activității fagocitare a neutrofilelor, indicelui fagocitar și majorarea absolută a CIC, IgE, IL-1beta. Rezultatele investigațiilor obținute la copiii cu DA severă relevă, de asemenea, micșorarea activității fagocitare a neutrofilelor, indicelui fagocitar și al testului NST [26]. Conform datelor D.V. Curamșina (2005), în stadiul de acutizare a DA se constată intensificarea fagocitozei monocitare și majorarea numărului monocitelor DR+. De asemenea, se observă micșorarea indicelui inhibării migrației și majorarea indicilor funcției efectoare a monocitelor.

Studiile efectuate la copii cu vârsta de peste 6 luni cu DA severă/moderată acutizată au evidențiat reducerea evidentă a nivelului IgG totale și IgA. Totodată, s-a constatat nivelul crescut al IgG și IgA în stadiul de acutizare și diminuarea acestora în stadiul de remisiune clinică [26, 30].

În majoritatea cazurilor, pentru DA este caracteristic un nivel crescut al IgE totale [8, 13, 15, 25, 26, 30].

Studiile efectuate relevă o dependență dintre nivelul IgE și vârsta bolnavilor. Nivelul IgE în limita normală se constată astfel: până la 3 ani – în 80% cazuri, între 3-15 ani – în 52% și peste 15 ani – în 45% cazuri. Datele obținute informează despre prevalența indicilor normali ai IgE la copiii cu DA endogenă, comparativ cu cea exogenă, situația fiind inversă la adulți [20].

În stadiul de acutizare a DA s-au evidențiat, de asemenea, majorarea complexelor imune circulante (CIC) și IgE cu micșorarea concomitentă atât a limfocitelor CD3+, CD4+, CD8+, cât și a IgA/IgM [30].

Analizând studiile efectuate privind starea imunității în DA menționăm câteva situații posibile: majorarea limfocitelor CD8+ și limita normală a IgE; nivelul înalt/moderat al IgE cu limita normală a limfocitelor CD4+ și CD8+; nivelul majorat al limfocitelor CD4+ și indicii variabili ai IgE; nivelul diminuat al CD4+ și CD8+ și indicii variabili ai IgE. Mai recent, au fost delimitate cel puțin două forme de DA [20]. Forma „extrinsec” (alergică, exogenă) caracterizată printr-un nivel crescut de IgE – 60-80% (cu excepția infecției parazitare), cu sensibilizări la alergeni alimentari și/sau aeroalergeni și dereglări evidente ale barierei cutanate, această formă se consideră clasică și se observă mai des. Forma „intrinsec” (non-alergică, endogenă), constată în 20% cazuri, întâlnită mai des la femei, pacienții având indici normali ai IgE, lipsa semnelor de sensibilizare și debut mai tardiv. După opinia unor autori, în ambele forme se constată eozinofilie [13, 20, 30].

Așadar, în forma „extrinsec” a DA celulele T de memorie expresează *homing* receptor al pielii, iar limfocitele Th2 asociate cu antigenul cutanat limfocitar (CLA) produc un nivel crescut de citokine. Expresia CLA acționează numai pe T limfocitele cutanate și nu este caracteristică pentru celulele T din alte organe, ceea ce explică recrutarea T limfocitelor în piele. Acestea produc atât IL-4 și IL-13, inducând izotipul de trecere spre sinteza crescută a IgE, cât și IL-5 din eozinofile, având un rol important în dezvoltarea eozinofiliei și inhibarea apoptozei limfocitare. Th2 activate, eliberând în exces

IL-5 și IL-3, exercită o acțiune stimuloare asupra eozinofilelor, accelerând chemotaxisul acestora în zona inflamată. Eozinofilele activate secretă în exces histamină, producând hiperhistaminemie. Interacțiunile corelative între IL-4 și IL-5 determină caracterul ciclic al inflamației cutanate în DA: în fază acută predomină IL-4 și în cea cronică – IL-5. Eozinofilele au capacitatea de a secreta un set de citokine, ca IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gama, TGF-alfa și GM-CSF, ceea ce confirmă rolul important al acestora în perpetuarea reacțiilor alergice de tip atât imediat, cât și întârziat. Pe de altă parte, eozinofilele eliberează proteina bazică majoră și cea eozinofilică cationică, facilitând formarea de radicali liberi ai oxigenului (RLO) și procesele pro-oxidante rezultante. Aceste evenimente inițiază procesul de legare, activare și aderare la endoteliu, urmate de extravazarea celulelor inflamatorii. Atunci când celulele inflamatorii infiltrază țesutul, acestea răspund la gradientii chemotactici stabiliți de citokine și chemokine și joacă un rol important în definirea naturii infiltratului inflamator [2, 3, 8, 13, 15, 20].

În biopiatele investigate la atopici se evidențiază numărul crescut de celule Th2, care exprimă IL-4 și IL-13, dar nu și IFN- γ și mRNA. Inflamația cutanată în DA depinde de celulele Th2 majorate în leziunile cutanate acute, iar în fazele cronice pielea se infiltrează de CLs, macrofagi și eozinofile. În forma „extrinsec” expansiunea limfocitelor Th2 este menținută în DA de către deficitul IL-12 și IFN-gama, comparativ cu nivelul majorat de IL-4, IL-13, IL-5 [3, 8, 13, 15, 17, 20].

Activarea procesului patologic în formă „intrinsec” a DA este determinată de IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, IFN- γ , moleculele de adeziune ICAM-1, VCAM-1, selectine, integrine. Se observă o expresie scăzută a IL-4, IL-5 și IL-13 asociată cu expresia majorată a INF-gama, ceea ce determină sensibilizarea scăzută la alergenii proteici și apărarea antiinfecțioasă înaltă [3, 8, 13, 15, 20].

Așadar, inflamația în DA rezultă din interacțiunile factorilor ereditari și dobândiți ai bolnavului, perturbări ale barierei cutanate, ducând spre activarea imunologică prin invazie antigenică, ulterior având o acțiune inversă, negativă asupra acestei bariere – „*outside-to-inside-to-outside*” [3, 27].

La bolnavii cu DA celulele B produc anticorpi din clasa IgE și IgG4. Aceștia formează complexe imune mici, care nu pot fi eliminate din organismul uman. Sinteza IgE și IgG4, pe de o parte este controlată de IL-2, IL-4 și IL-13, dar, pe de altă parte, sinteza IgE poate fi sporită și de IL-5, IL-6, TNFalfa.

S-a constatat capacitatea supresoare a IL-4 și IL-10 privind sinteza citokinelor de limfocitele Th1. IL-13 fiind un mediator al degranulării mastocitelor, sporește efectul IL-4 în fazele acute de DA [8, 15, 20, 22].

Se știe că nivelul IgE-specifice, deseori, este corelat cu gravitatea DA. Sensibilizarea specifică la bolnavii cu DA „extrinsec” prezintă un *marker* pentru a dezvolta, pe parcursul vieții, alergii la nivelul sistemului respirator. În general, prognosticul la bolnavii cu DA „extrinsec” (cu IgE majorate, alergică) este mai puțin favorabil pe termen lung, comparativ cu DA „intrinsec” [22, 30].

Astăzi, în patologia DA se constată câteva verigi impor-

tante: discordanța limfocitelor TH1/TH2, ceea ce duce la sinteza accelerată IgE în 50-80% din cazuri; activitatea antigen-prezentatoare majorată a CLs; degranularea mastocitelor și bazofilelor, deficitul limfocitelor supresoare periferice și activității limfocitelor NK, chemotaxisul defectat, hipocomplementemia etc [3, 8].

Se denotă, de asemenea, programarea genetică de activitate majorată a CLs în epiderm sub acțiunea IL-4 (aparitia reacțiilor de tip IV în DA); cantitatea crescută pe suprafața CLs de receptori pentru IgE și IgG4; diminuarea acțiunii de control a CLs asupra keratinocitelor cu secreția în exces a IL-1 (lipsa anti-IL-1) și închiderea cercului vicios de suprasolicitare a Th2; îmbibarea pielii cu eozinofile și, corespunzător, majorarea rezistenței la apoptoză [2, 3, 13, 22].

Programul genetic pro-atopic determină o reactivitate imună neadecvată în DA, incluzând cel puțin două tipuri de reacții alergice cu dereglări în sinteza citokinelor: umorale (tip I, pattern Th2) și celulare (tip IV, pattern Th1). În același timp, conform anumitor date, starea de sensibilizare de tip întârziat (tip IV) se constată numai în 10% cazuri [2, 8, 22].

DA reprezintă un proces patologic inflamator bifazic: în stadiul inițial (acut cu eczematazire) se evidențiază o reacție imună, inițiată de limfocitele Th2, iar în stadiul de cronicizare (infiltrație, lichenificare) predomină activitatea limfocitelor Th1. CLs migrate în ganglionii limfatici, în funcție de antigenul prezentat, contribuie la diferențierea limfocitelor Th0 (naive) în limfocitele Th1 sau Th2, fiecare având un spectru citokinic specific. Reacția alergică cu implicarea limfocitelor Th1 controlează apoptoza celulară cu ajutorul IL-2, TNF-alfa și IFN-gama, având acțiune antivirală, iar cea cu implicarea limfocitelor Th2, are o acțiune antibacteriană, sporește sinteza anticorpilor asistată de IL4, IL5, IL6, IL9, IL13, IL16, inducând dezvoltarea eozinofiliei și comutarea spre sinteza IgG4 și IgE. Subseturile limfocitelor T (Th1 și Th2) au o acțiune reglatoare reciprocă: IFN-gama și IL-12 secretat de Th1 reprimă proliferarea Th2, iar IL4 și IL10, eliberate de Th2, scad sinteza citokinelor Th1 [2, 3, 8, 13, 15].

Rolul-cheie în schimbul profilului Th2 spre Th1 și expresia crescută de IFN- γ la cronicizarea procesului îl joacă IL-12, IL-18 și GM-CSF, în timp ce schimbarea profilului Th1 spre Th2 la acutizarea procesului este condiționată de IL-10 și IL-16. S-a constatat prevalența IL-1 și IFN-alfa în stadiul acut al DA, pe când IL-6, IL-8 și IFN-gama sunt majorate în stadiul subacut, precum și IL-3 și GM-CSF sunt proeminente în formele cronice de durată [2, 3, 8, 13, 22].

Prevalența răspunsului imun TH2/TH1 este discutată în ultimul timp în contextul „ipotezei igienice” în dependență de starea social-economică a bolnavilor cu DA [30]. Conform datelor unor autori, în țările subdezvoltate patogenia maladiei predomină răspunsul imun TH1 și, invers, în țările dezvoltate – TH2, inflamația cutanată fiind întreținută de spectrul citokinic corespunzător. Teoria citokinelor explică momente importante în patogenia DA [3, 17].

În patogenia DA se includ și dereglări non-imunologice: blocarea beta-adrenergică, tulburări ale secreției mediatorilor, perturbări în metabolismul eicosanoizilor, distonie neurovegetativă etc. Se constată creșterea marcată a histami-

nei în piele și inconstantă în ser, concomitent cu reducerea histaminopexiei. Se observă tulburări în sinteza nucleotidelor ciclice: activarea fosfodiesterazei, degradarea cAMP, instabilitatea membranelor celulare, rezultând eliberarea în exces a histaminei. Aceste tulburări sunt importante, constituind un *marker* precoce de atopie, evidențiat în sângele cordonului ombilical la nou-născuții, proveniți din părinți atopici [2, 3].

Aspecte genetice în dermatita atopică

DA are o etiologie complexă, dar și o predispoziție genetică determinată cu transmitere, probabil, autosomal-dominantă [5].

Fenotipul clinic caracteristic în DA rezultă din terenul genetic de susceptibilitate, mediul ambiant, deficitul funcțional al barierei cutanate și răspunsul imun al organismului. Așadar, atingerea pragului de manifestare clinică a DA se obține la interacțiunea aditivă atât a genelor, cât și a factorilor din mediul ambiant [3, 13].

A fost posibilă determinarea rolului eredității în patogenia DA printr-o varietate de abordări, inclusiv, analizând expresia genetică și celulară, determinarea citokinelor în leziunile cutanate atopice, precum, și prin *knock-out*-ul genelor patologice în modelul trans-genic la șoareci [5].

S-au luat în considerație diverse variante privind modul de transmitere a maladiei: autosomal-dominant, autosomal-dominant cu penetranță incompletă, dominant-incompletă [5, 11]. Pe plan genetic natura familială a DA este astăzi bine stabilită. Antecedente atopice familiale (astm, rinită alergică, conjunctivită alergică etc.) s-au constatat în 60-80% din cazuri, prognosticul fiind mult mai sever în cazurile când ambii părinți fac atopie. Studiile au demonstrat predispunerea genetică pentru patologia atopică moștenită din partea tatălui fiind de 33%, iar din partea mamei – de 45% [3]. Riscul moștenirii atopiei la copii constituie 0-20% în lipsa atopiei la părinți, 30-50% în cazul atopiei la unul din părinți și de 60-100% în cazul ambilor părinți atopici. La majoritatea probanzilor s-a evidențiat majorarea IgE, ceea ce confirmă terenul genetic al răspunsului imun mediat de IgE [5]. S-a constatat concordanța semnelor atopice la gemenii univitelini în 77% și la cei bivitelini în 15% cazuri [5].

Autorii [16, 23] constată complexitatea genetică a maladiei. În prezent sunt cunoscute mai mult de 20 de gene care determină predispoziția ereditară a DA [3, 11, 23]. Genele pro-atopie sunt localizate pe cromozomii 2, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14 și 16, fiind împărțite condiționat în felul următor: gene responsabile pentru predispoziție în general la atopie; gene care influențează asupra răspunsului imun mediat de IgE; gene care influențează hiperactivitatea bronșică non-atopică; gene care determină inflamația fără implicarea IgE [5, 11, 23].

Așadar, transmiterea DA este determinată de un set de gene. Sunt relatate 18 locusuri în genom, prezentând așa numitele gene ale atopiei. Genele specifice pentru DA sunt cele care codează descoperirea antigenului, sinteza Th2-citokinelor, chemokinelor și receptorilor acestora (ADAM33, 5q, 16q, 12q15-24.1, 14q ș. a.), activitatea mediatorilor proinflamatori mediați de Th2. S-a constatat asocierea DA cu gena himazei mastocitare pe locusul 4q11.2 [5, 11, 23].

Genă situată pe cromozomul 11q13 codifică receptorii

pentru IgE, participă la sinteza citokinelor, proteinelor HLA și receptorilor pentru IgE cu afinitate înaltă (FcεRIβ). Gena pentru FcεRIβ determină sinteza ambelor proteine, având o funcție concurentă. Una dintre ele reprezintă o formă clasică – lanțul FcεRIβ, iar alta este o variantă deformată (βT), care previne expresia superficială a FcεRI, înglobând maturizarea lanțului FcεRIα. Gena care codează lanțul-γ al receptorului IgE (FcεRIγ) este situată pe cromozomul 1q23. Expresia majorată a FcεRI este corelată cu severitatea maladiei, asigurând prezentarea cantităților minimale ale antigenului și interacțiunile cu limfocitele T. Insuficiența răspunsului imun la atopici este determinată de variante diverse ale structurii superficiale proprii (TLR-toll-like-receptors), cauza fiind schimbările în regiunea genei corespunzătoare [3].

Conform datelor unor autori, în DA se observă un defect genic în mecanismul comutării directe a celulelor B spre sinteza IgE, al hiperproducerii citokinelor și receptorilor pentru acestea, chemoatractantelor, prostaglandinelor, celulelor reglatoare [15, 16, 23, 26].

Transmiterea semnalului de către celulele antigen-prezentatoare dendritice spre limfocitele T asigură procesarea și prezentarea antigenului cu ajutorul moleculelor costimulatoare speciale. Transformarea antigenului în stare imunogenă se determină prin capacitatea de cuplare în citoplasmă a celulelor antigen-prezentatoare cu moleculele HLA clasa II. În fine, se formează complexul imunogen (peptid+molecula din clasa II). Activarea celulelor imunocompetente necesită un semnal suplimentar, costimulator, formându-se prin interacțiunea moleculei CD₂₈ pe limfocitele T și liganzii CD₈₀/D₈₆ pe celulele antigen-prezentatoare. Conform unor studii, gena situată pe cromozomul 3q21 codifică moleculele costimulatoare CD-80 (B7-1) și CD-86 (B7-2) [5, 11, 14, 16, 23].

Un rol important îl joacă gena pentru IL-4 și IL-13, localizându-se cu alte molecule biologice active în așa numitul “claster al genei IL-4” [10, 11, 16]. S-a determinat poziția IL-4 și IL-13 pe locusul 5q, iar pentru receptorii acestora – pe cromozomii 16 și 10. Analiza cuplării de locusul genic a demonstrat rolul principal în DA al genei IL-13, localizată pe cromozomul 5q31-33. IL-13 reprezintă un factor de creștere a limfocitelor B, accelerează sinteza IgE, facilitând expresia moleculelor de adeziune și micșorând sinteza IFN-γ de către limfocitele Th1 activate. Cromozomul 5q31-33 conține un grup de gene pentru citokinele IL-13, IL-4, IL-5, GM-CSF care sunt exprimate de Th2 [3, 5, 10, 11, 16, 18, 23].

Sinteza IFN-γ se codează de 2 gene situate pe locusul 10 și 12. IFN-γ stimulează expresia HLA și inhibă activitatea Th2. Pe cromozomii 12q14-q24-33 se situează gene ale INF-γ și SCF (SCF – o citokină care stimulează creșterea mastocitelor) [10].

S-a stabilit conexiunea pe locusul 16 dintre polimorfismul α-receptorului IL-4 și expresia atopiei. Mutația acestuia duce la o expresie majorată (*upregulation*) a chemokinelor – CC, depistate la majoritatea pacienților cu DA, având o acțiune de chemoatracție pentru monocite și limfocitele T. S-au prezentat date privind rolul moleculelor de adeziune în patogenia DA, gena VCAM-1 fiind cartată pe 1p32-p31. Pe 17qll.2 se constată o mutație funcțională a *promouter*-ului proximal al genei

RANTES, secretată de limfocitele T, asigurând activitatea lor. Prin mutație se majorează expresia chemokinelor la pacienții cu DA. Sunt relatate datele despre existența unui grup comun de gene pentru DA și astm bronșic pe 5q31–33 și 13q12–14. Diversitatea genelor specifice influențează dezvoltarea sensibilizării la atopici, în același timp, alte alterații genice pot duce la desfășurarea astmului bronșic și DA. Acest fapt sugerează lipsa unui genotip unic, asociind toate procesele alergice [3, 5, 11, 23, 26].

De asemenea, există o specificitate etnică pentru determinarea atopiei: cromozomul 2q33 este caracteristic pentru America Latină, llq – pentru afro-americani, 20p13 – pentru europeni, nord-americani și englezi [3, 5].

S-a demonstrat asocierea mutațiilor în gena Filaggrin în DA [3, 14]. Xeroza, caracteristică pentru pacienții cu DA, este cauzată de mutații în gena care controlează sinteza genei Filaggrin (*FLG*), situată pe locusul 1q21.3 [13]. Cele mai multe dintre studiile respective au inclus pacienții atopici cu nivelul crescut al IgE (forma “extrinsec”).

Un deficit de cunoștințe se constată în formele “intrinsec” ale DA pentru identificarea genelor corespunzătoare [13]. Examinând exudatul cutanat la pacienții cu DA “intrinsec” în stadiul de remisiune, s-a constatat majorarea IL-4 și IL-17 la nivelul genei Filaggrin, comparativ cu pacienții fără mutații, ceea ce explică un nivel mai înalt al procesului inflamator alergic rezidual în piele [14].

O privire de ansamblu permite listarea unor complexe de cromozomi și gene-candidați (tab. 1) pentru DA:

Tabelul 1

Locusuri pentru maladii atopice
(Summary of Linkage Studies for Atopic Dermatitis
(James A. MacLean et al., 2001)

| Marker | Localizare | Genă-candidat | Cromozom |
|-----------------|---------------|--|----------|
| D2S2298 | 2q2pter-2qt | | 2 |
| IRF1 | 5q23-q31 | Factorul de reglare a IF-ui | 5 |
| IL9 | 5q22-q32 | IL- 9 | 5 |
| CSF-1R | 5q33.2-q33.3 | Receptori pentru CSF | 5 |
| D6S291 | 6p21.3-6p21.2 | HLA | 6 |
| FCεR1β | 11q12-q13 | Receptori pentru IgE cu afinitate înaltă | 11 |
| FGF3 | 11q13.3 | Factorul de creștere a fibroblastelor | 11 |
| D12S1644 | 12q13 STAT6 | (kinază celulară) | 12 |
| IFNG | 12q24.1 | IF-ul | 12 |
| IGF1 | 12q22-q23 | Factorul de creștere a insulin-like | 12 |
| PLA2G1B | 12q23-qter | Fosfolipaza A2 | 12 |
| IL-4R | 16p12.1 | Receptorul pentru IL-4 | 16 |

În acest context, prezintă un interes deosebit gena candidată HLA. De menționat, că primul pas în dezvoltarea reacției alergice este stadiul de sensibilizare, când primul contact cu alergenul duce la prezentarea fragmentelor antigenice procesate, legate de moleculele HLA – parte a complexului major de histocompatibilitate (MHC). Sistemul HLA reprezintă un set de gene, asigurând un control al răspunsului imun și interacțiunii celulare corespunzătoare.

Vorbind despre aspectul istoric, MHC la om s-a descoperit inițial la leucocite, deaceia se definește ca și antigene leucocitare umane (**H**uman **L**eucocyte **A**ntigen – HLA). Sunt cunoscute trei clase de molecule HLA:

- clasa I (A, B, și C), polimeri mici (aproximativ 9 aminoacizi în lungime), se prezintă în interiorul celulei, având capacitatea de a lega antigenii proteici endogeni și de a-i prezenta spre limfocitele T CD8 (citotoxice);
- clasa II (DP, DM, DOA, DOB, DQ și DR), antigenii fiind în exteriorul celulei, de asemenea, au
- funcția de a cupla peptide, dar exogene, prezentându-le spre limfocitele T CD4 (limfocite T-helper), favorizând și multiplicarea celulelor T-helper, precum și sinteza accelerată a anticorpilor de celule B. Sunt prezente numai pe celulele prezentatoare de antigen: CLs, macrofage, celule dendritice, limfocite B;
- clasa III, codifică componente ale sistemului complementului.

Există zeci de variante HLA de fiecare tip, notate cu litera corespunzătoare, tipul și numărul alelei (ex. HLA A3, A66, B7, B27, C3, C9, DR3, DR4 etc.). Fiecare om are pe suprafața celulelor sale 2 tipuri distincte de molecule HLA de tip A, 2 – de tip B, 2 – de tip C și 2 – de tip DR, una fiind moștenită de la mamă și alta de la tată. Astfel, există foarte multe posibilități de combinație a diferitelor tipuri de HLA, ceea ce face ca fiecare om să aibă, practic, o combinație HLA distinctă. Datorită recunoașterii HLA de către limfocitele T citotoxice, aceste molecule determină toleranța sau rejețul grefelor. Cu cât combinația de HLA este mai asemănătoare între donor și recipient, șansa de supraviețuire a grefei este mai mare. Determinarea combinației de molecule HLA și identificarea unui donor compatibil este esențială pentru efectuarea unui transplant reușit (mai ales transplantul de rinichi, măduvă) [26, 27].

Așadar, sistemul HLA se referă la genomul răspunsului imun (IR) de tip puternic sau slab pentru alergeni anumiți, în dependență de capacitatea peptidelor imunodominante a alergenilor de a interacționa cu centrele peptid-ligande ale individului. Interacțiunea peptidelor HLA cu TCR (*T-cell receptor*) cu mare afinitate formează răspunsul de tip Th1, iar cu afinitate mică – răspunsul Th2. Sunt importante și structurile superficiale ale celulelor prezentatoare și ale citokinelor. Limfocitele T cutanate au o activitate superioară cu un suport de antigeni liganzi HLA-DR și Fc [18, 26, 27].

Se consideră că predispunerea de a forma un fenotip atopic este determinată de alelele “marker” HLA [26, 27]. Deci, anumite haplotipuri HLA clasa II sunt predictorii ai maladiilor atopice [26].

Mecanismele imunogenetice responsabile pentru nivelul crescut de IgE la atopici pot fi sau nu antigen-specifice. În prima variantă au o importanță deosebită genele din clasa HLA-D, iar în a doua este implicat preponderent mecanismul reglator general al răspunsului imun IgE. Datele existente sugerează participarea mecanismelor genetice în răspunsul imun, cuplat de markerul HLA în patologia DA [5, 26, 27].

În pofida anumitor particularități populaționale a fost semnalată asocierea manifestărilor atopice cu sistemul HLA [6, 18, 26, 27], alții constată insuficiența acestei corelări [5, 27].

În prezent, se știe că controlul sintezei IgE-specifici este realizat de genele clasice pentru răspunsul imun, care sunt cuplate cu HLA. Predispoziția ereditară în DA se confirmă printr-o frecvență înaltă a asocierilor antigenelor HLA – A3, A9, B12, B40. De asemenea, au fost descoperite corelații semnificative ale expresiei DA cu antigene HLA A24, -B5, -B9, -B12 și -B27 [27].

S-a constatat asocierea antigenelor HLA A1, B17, B18, DR și combinația lor – B17-B18, B17-B40, A1-B35, A11-B18, A19-B17 pentru formele grave ale DA la copiii de până la 5 ani. Rezultatele acestea au o importanță deosebită pentru a prognoza evoluția bolii în stadiile precoce și planificarea conduitei terapeutice individuale. Prezența antigenelor HLA susnumite și combinarea lor majorează riscul dezvoltării DA de 2,51-7,89 ori. Conform datelor altor autori, evoluția gravă se constată la pacienții cu haplotipuri A2/DR3 și B7/DR3, iar evoluția ușoară este corelată cu haplotipurile A3/DR2 și B7/DR2 [26, 27].

A.M. Bowcock și O.C.M. Cookson (2004) constată la pacienții cu DA din Suedia și Germania conexiunea maladiei cu regiunile cromozomale 1q, 3q, 5q, 16q dar, în același timp, conexiunea cu regiunea HLA (cromozomul 6) nu a fost stabilită.

S-au studiat antigenele HLA într-o familie cu DA, constatând la toți membrii familiei cu DA haplotipuri A2, Bw35, Cw4, demonstrând că HLA Bw35 are o frecvență crescută în DA [21]. J. Gao ș. a. (2003), studiind asocierile HLA în DA și astm bronșic, relevă implicarea HLA-DQA1 și HLA-DQB1 la populația chineză. Studiile efectuate în populația din Spania au constatat la pacienții cu DA asocieri semnificative cu alelele HLA-DRB1 [26, 27].

Prezintă interes studiile [27], care depistează factorii de risc pentru dezvoltarea DA în populația din Siberia și anume: prezența unui genotip AA în zona promotor a genei TNFA G-308A, asociată cu sinteza accelerată a acestei citokine; prezența alelei T și genotipului TT în poziția polimorfă C-590T a genei IL-4; prezența alelei T și genotipului TT în porțiune polimorfă C-703T a genei IL-5; prezența genotipului DRB1*04-DQB1*0302 și DRB1*15-DQA1*0103-DQB1*0602-8 a genelor complexului HLA. În același timp, rolul protector în dezvoltarea DA a fost demonstrat pentru: genotipul AG în zona promotor a genei TNFA G-308A; prezența alelei C și genotipului CC în porțiunea polimorfă C-590T a genei IL4; prezența alelei C și genotipului CC în porțiunea polimorfă C-703T a genei IL-5; tipuri de gene DRB1*15-DQA1*0102 și DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602-8 a genelor complexului HLA. O evoluție îndelungată și severă a DA este asociată

cu prezența în genom a alelei G și genotipului GG în zona promotor a genei TNFA G-308A, asociat cu sinteza redusă a acestei citokine; prezența genotipului TT în porțiunea polimorfă C-703T a genei IL-5 și antigenelor HLA A9, DR3, A2-DR3 și B7-DR5. La pacienții cu DA s-a constatat prezența conexiunilor non-echivalente ale alelelor genei TNFA în poziția G-308A cu alelele genelor HLA DRB1, DQA1 și DQB1, situate pe cromozomul 6q, alelele DRB1*13-rM-308G, și DQA1*01'01-TNFA-308, ceea ce nu este caracteristic pentru persoanele sănătoase.

Așadar, studiile privind asocierea antigenelor HLA în DA sunt controversate și insuficiente și sunt cauzate, probabil, de variațiile populaționale ale antigenelor [26, 27].

Determinismul genetic al DA rămâne a fi stabilit în studii complexe de identificare a locusurilor genetice esențiale pentru DA.

Concluzii

Studierea maladiilor multifactoriale, inclusiv a DA, necesită o abordare holistică a particularităților clinico-evolutive, imuno-genetice, sistemul HLA constituind un compartiment important în fenotipizarea DA. Diferențierea indicilor constatați în formele «extrinsec» și «intrinsec» ale DA pot fi utilizate ca screening pentru determinarea factorilor de risc și a prognosticului maladiei, având o valoare practică în medicina pediatrică și de familie.

References

- Johansson SG, Hourihane OB, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-824.
- Bețiu M. Eczema: oxidarea peroxidică a lipidelor, sistemul antioxidant și activitatea enzimelor lizozomale; corecția terapeutică [Eczema: lipid peroxidation, antioxidant treatment and lysosomal activity; therapeutic correction]. Doctoral thesis in Medical Sciences. Chișinău, 2002;173.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483-1494.
- Cock AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol*. 1923;8:163.
- Cookson W, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:383-387.
- Gao J, Lin JY, Qiu C, et al. Association between HLA-DQA1, DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(7):1078-82.
- Gell PG, Coombs RR, Lachmann PJ. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1975;762.
- Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(Supplement 6) (Online).
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stokholm)*. 1980;92(Suppl):44-47.
- He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun*. 2003;4:385-389.
- James A, MacLean MD, Frank J, et al. The Genetics of Atopy and Atopic Eczema. *Arch Dermatol*. 2001;137(11):1474-1476.
- Lehtonen EP, Holmberg-Marttila D, Kaila M. Cumulative prevalence of atopic eczema and related skin symptoms in a well-baby clinic: a retrospective cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2003;14(5):405-40.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003;361:151-160.
- Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):64-68.
- Pastore S, Mascia F, Guistizieri ML, et al. Pathogenetic mechanisms atopic dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2000;48:497-504.
- Reich K, Westphal G, Konig IR, et al. Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol*. 2003;148(6):1237-1241.
- Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*. 2004;112:352-363.
- Saeki H, Kuwata S, Nakagawa H, et al. HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1994;94(3):575-583.
- Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD [Index Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis]. *Dermatology*. 1993;186:23-32.
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001;56:841-849.
- Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2002;22:1-24.
- Spergel JM, Pollfir AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Immunol*. 2003;11(suppl):118-127.
- Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LI. Genetics of hypersensitivity. *J. Allergy. Clin. Immunol*. 2003;111:495-501.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:25-1232.
- Atopic dermatitis: Guide for Physicians. Ed. by Korotkii NG. Tveri, 2003;238.
- Galanina AV. Immunogenetic parameters change clinical and laboratory parameters and their correction in atopic dermatitis in infants. PhD paper work. Sciences. Kirov, 2008;202.
- Carpova AV. Concerning analysis allele polymorphism of cytokine genes TNFA, IL-4, IL-5 and HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 in different clinical variants of atopic dermatitis. Synopsis. PhD paper work. Novosibirsk, 2009;116.
- Maximova IuV. Pathogenetic features and Organizational Structure hereditary diseases in Novosibirsk region: Doctor Sciences. Novosibirsk, 2011;245.
- Russian National consensus document about atopic dermatitis. Ed. by P.M. Khaitov, A.A. Kubanova. Moscow, 2002;192.
- Tsoraeva ZA. Impairment of local and systemic immunity in children with atopic dermatitis and improvement of treatment strategy. PhD paper work. Vladikavkaz, 2007;140.



Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children

*I. Mihiu, O. Tighineanu

Research Institute for Maternal and Child Health Care. 93, Burebista Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: mihiu_ion@yahoo.com. Article received May 17, 2013, accepted June 12, 2013

Abstract

The purpose of this review is to provide an overview and to update the information about the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. The inflammatory bowel diseases can be considered systemic ones as they are associated with extraintestinal manifestations (25-60%) and other autoimmune diseases, affecting almost every organ - osteoarticular system, skin, liver with biliary tract, eyes, kidneys and vascular system in particular, what is characteristic especially of Crohn's disease. The above diseases affect 40% of children, among whom the cases of ulcerative colitis are less specific and make up 8.4%. The extraintestinal manifestations dilemma relates to the gaps in the diagnosis of inflammatory bowel diseases, as such manifestations are treated without a prior identification of the basic pathology, which induces the complications, sometimes irreversible. Thus, the early diagnosis and appropriate treatment of these pathological conditions, sometimes with a much more severe evolution than the inflammatory bowel disease itself is absolutely necessary.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, children.

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей

*И. Миху, О. Тигиняну

Реферат

Целью данного анализа является предоставление общих сведений и обновленной информации о внекишечных проявлениях воспалительных заболеваний кишечника. Воспалительные кишечные заболевания могут считаться систематическими патологиями, так как они ассоциированы с внекишечными проявлениями (25-60%) или с другими аутоиммунными заболеваниями и влияют почти на каждый орган, особенно на костно-суставную систему, кожу, печень и желчные пути, глаза, почки и сосудистую систему, что характерно для болезни Крона. Данные заболевания охватывают 40% детей, среди которых случаи язвенного колита являются менее характерными и составляют 8,4%. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует установлению правильного диагноза и назначению адекватной своевременной терапии при таком атипичном варианте болезни, что, в свою очередь, позволяет добиться более стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, дети.

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) constituie o patologie actuală, prin creșterea constantă a incidenței, precum și prin afectarea sistemică a majorității organelor [1-5]. Această conjunctură impune abordarea multidisciplinară a cazurilor de boli inflamatorii intestinale, pe care o poate realiza doar o echipă formată din gastroenterolog, endoscopist, radiolog, reumatolog, alergolog, dermatolog poate realiza cu succes managementul de conduită a pacienților.

Epidemiologie

Manifestările extraintestinale (MEI) sunt prezente la 25-60% din copii și adolescenții cu BII, afectând 40% din copii cu boala Crohn (BC), mai puțin cu colită ulceroasă (CU), iar pentru 8,4% pacienți manifestările extraintestinale constituie simptomatologia de debut [6, 7].

Comparând frecvența afectărilor extraintestinale la copii și adulți, la copii se remarcă o incidență mai diminuată a manifestărilor musculo-scheletale (13% în BC și 7% în CU, iar la adulți 28% și respectiv 26%); oculare (mai puțin de 1% în BC și CU, iar la adulți mai mult de 4% în CU); mucocutanate (7% în BC și 1% în CU, iar la adulți 14% și respectiv 19%) [6, 8].

Primele referiri la asocierea bolilor inflamatorii intestinale cu manifestările extraintestinale datează încă din 1976, acestea fiind clasificate în:

- **grupul A** – asociat cu colita – manifestări cutanate, oculare, articulare și bucale;
- **grupul B** – asociat disfuncției intestinului subțire – malabsorbție, litiază renală și veziculară, hidronefroză acalculoasă;
- **grupul C** – cu complicații nonspecifice – osteoporoză, boli hepatice, ulcer și amiloidoză [9].

Etiopatogeneza

Patogeneza BII și a MEI rămâne obscură, fiind abordată în prezent ca o corelație de modificări genetice și dereglări imunologice, determinate de interacțiunea microflorei enterice cu mucoasa, invocând lezarea barierei mucosale intestinale și dezvoltarea BII, prin formarea de complexe imune circulante sau răspuns inflamator sistemic. O altă ipoteză presupune existența unui răspuns autoimun îndreptat împotriva unei isoforme a tropomiozinei, care se găsește la nivelul intestinului, pielii, sinovialei, ochilor și arborelui biliar, sugerând posibilitatea unui mecanism fiziopatologic comun, manifestat prin: artrită periferică, eritem nodos, afecțiuni ale arborelui biliar și ale ochilor [6, 7].

Deși, boala Crohn și colita ulceroasă nu sunt afecțiuni clasice genetic transmisibile, este sugerat un model de susceptibilitate poligenică, interesând câteva gene predispozante, implicate în reglarea răspunsului imun pentru BII, acestea fiind: genele complexului major de histocompatibilitate HLA

clasa a II-a, situate pe cromozomul 6 (BC asociindu-se cu haplotipul DR1/DQw5, iar CU – cu haplotipul HLA-DR2).

Afectarea articulară periferică, forma pauciarticulară se asociază cu fenotipul HLA-DRB10103, B35 și B27, iar forma poliarticulară se asociază cu fenotipul HLA B 44 (tab. 1), sugerând că aceste 2 forme de afectare articulară au substrat patogenetic diferit. De asemenea, a fost raportat că pacienții cu CU, cu fenotip HLA-DRB10103 au un risc mai mare de a dezvolta artrită [7].

Tabelul 1

Asocierea formelor de artropatie enteropatică cu HLA, după: Eduard Cabré Gelada, 2007

| | Artrită periferică tip I | Artrită periferică tip II | Artrită axială |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| HLA B*27 | 26% | 4% | 56% |
| HLA B*35 | 33% | 7% | 19% |
| HLA B*44 | 12% | 62% | |
| HLA DRB1*0103 | 35% | 0% | 6% |

A fost demonstrată existența unor corelații dintre anamneza eredocolaterală pozitivă, extensia procesului inflamator și manifestările extraintestinale, dar și descreșterea vârstei medii de debut la grupurile părinți-copii, sugerând un model de anticipare genetică asemănător cu cel din boala Huntington, poliartrita reumatoidă sau schizofrenie.

În funcție de veriga etiopatogenetică implicată în BII, deosebim manifestări extraintestinale primare, având etiologie comună cu BII și manifestări extraintestinale secundare, dezvoltându-se în rezultatul persistenței sindromului inflamator cronic, iar manifestările extraintestinale mediate imun pot fi asociate activității inflamatorii intestinale, având un mecanism patogenetic comun (tab. 2) și pot evolua ca maladii autoimune independente de boala intestinală [3, 7].

Tabelul 2

Manifestări și complicații extraintestinale în maladiile inflamatorii intestinale

| | Manifestări extraintestinale | Complicații extraintestinale |
|---------------------------|---|---|
| Musculo-scheletale | Artrită periferică* Spondilită anchilozantă Sacroileită | Osteoporoză Osteomalacie Artrită septică |
| Mucocutanate | Stomatită aftoasă* Eritem nodos* Pyoderma gangrenosum* | Fisuri anale Fistule Vitiligo Alopecie areată Candidoză |
| Oftalmologice | Irită/uveită* Episclerită Sclerită Conjunctivită | Keratopatie Infecții oportuniste |
| Hepatobiliare | Colangită sclerozantă primară Ciroză biliară | Colelitiază Steatoză hepatică |

| | | |
|---|--|---|
| Pancreatice | Pancreatită acută Pancreatită cronică | Pancreatită indusă medicamentos Pancreatită biliară |
| Vasculare | Tromboembolii | Anemie Leucocitoză Trombocitoză Hipercoagulare |
| Nefrouinare | Proteinurie tubulară | Nefrourolitiază Nefrită interstițială acută Insuficiență renală Amiloidoză |
| Bronhopulmonare | Bronșită cronică Laringotraheită Pleurezie | Fibroză pulmonară Pleurezie Infecții oportuniste |
| Cardiovasculare | Pericardită | Pericardită |
| Neurologice | Demielinizare Nevrită optică | Neuropatie periferică Encefalopatie |
| Notă: * manifestări extraintestinale comune BII. | | |

Manifestările extraintestinale pot corela cu gradul de activitate al bolii, din acestea fac parte: manifestările mucocutanate (eritemul nodos, stomatita, piodermia gangrenoasă); musculo-scheletale (artrita periferică); oculare (episclerita, uveita, iridociclita); însă pot evolua indiferent de activitatea procesului inflamator (spondilita anchilozantă, sacroileita, colangita sclerozantă primară) (tab. 2).

Manifestări musculo-scheletale

Relația dintre artrita periferică și BII este consemnată din 1920, iar în 1976 este redenumită în artropatia enteropatică. Artropatia enteropatică constituie cea mai comună manifestare extraintestinală în BII, afectând 10-35%, întâlnindu-se mai frecvent la pacienții cu BC [3, 7].

Artropatia enteropatică poate fi: *artrita periferică tip I* – forma pauciarticulară și *tip II* – forma poliarticulară; *artrita axială*: sacroileita și spondilita anchilozantă și *alte manifestări*: artralgiile, entezite, tendinite, osteopatie hipertrofică, leziuni articulare granulomatoase.

Artrita periferică afectează de la 10-50% dintre pacienții cu BII, 90-95% revenindu-i formei tip I. Se manifestă prin durere, edem și creșterea temperaturii locale a articulațiilor afectate [3, 10].

Forma pauciarticulară afectează până la 5 articulații mari: genunchi (55%), gleznă (35%), umăr, evoluând paralel cu puseele de activitate ale BII și diminuarea fenomenelor inflamatorii în câteva săptămâni [7].

Forma poliarticulară afectează simetric multiple articulații mici (interfalangiene proximal, metacarpofalangiene – 18%), evoluând independent de activitatea BII, pe durate lungi de timp (luni, ani de zile), având un tablou clinic similar poliartritei reumatoide [3, 7, 10].

Artrita axială se caracterizează printr-o prevalență variabilă între 3-4% (la aplicarea criteriilor New York) sau între 17-18% (la aplicarea criteriilor Grupului European de Evaluare a Spondiloartropatiei). Un factor suplimentar care contribuie la variabilitatea prevalenței artropatiei axiale este

omiterea pacienților asimptomatici. Unele studii au estimat că peste jumătate dintre pacienții cu spondilită anchilozantă au colită microscopică și că mulți dintre aceștia dezvoltă ulterior boala Crohn clinic manifestă [1, 3, 7, 10].

Osteoporoza sau osteopenia afectează 23-59% dintre pacienții cu BII [11], cu o prevalență variabilă de la 2% la 30% pentru osteoporoza și 40-50% pentru osteopenie. Cauzele, posibil, ar fi: tratamentul glucocorticoid, fenomenele inflamatorii sistemice, rezecțiile intestinale și deficitul de vitamina D [11]. American College of Gastroenterology și American Gastroenterological Association, 2009 recomandă *screening*-ul selectiv al pacienților cu BII, aflați la tratament cu glucocorticosteroizi mai mult de 3 luni sau prezența istoricului de fracturi [11], pe când pacienții fără tratament glucocorticoid au risc de a dezvolta osteoporoza, similar populației generale, astfel *screening*-ul nefiind necesar. Osteonecroza aseptică este o complicație rară, dar gravă la pacienții cu BII, care administrează glucocorticoterapie în doze mari, pentru mai mult de 3 luni [11].

Manifestări dermatologice

Incidența manifestărilor cutanate variază între 2 și 34%, dintre care 10% sunt apreciate la momentul stabilirii diagnosticului de BII, iar în 20% apar pe parcurs, fiind mai frecvent întâlnite la pacienții cu BC (24,3%) decât la cei cu CU (13,9%) [3, 12].

Eritemul nodos este cea mai frecventă manifestare cutanată, afectând până la 3% dintre copiii și adolescenții cu BC. Aproximativ 75% dintre pacienții cu eritem nodos dezvoltă în cele din urmă artrită. Mecanismele fiziopatologice rămân neelucidate, dar s-a observat asocierea eritemului nodos, similar uveitei și artritei din BII, cu gene din regiunea HLA-B a cromozomului 6.

Paniculita septală (inflamația hipodermului) favorizează apariția unor noduli subcutanați roșii-violacei, dureroși, localizați pe fețele de extensie ale membrilor, inițial pretibial, care se vindecă complet, fără cicatrice.

Pyoderma gangrenosum afectează circa 0,5-2% dintre pacienții cu BII, iar 36-50% dintre pacienții cu *pyoderma gangrenosum* prezintă sau vor fi diagnosticați și cu BII [13]. Leziunea inițială este o pustulă, cu localizare preferențială la nivelul extremităților, pe vechi cicatrici sau traumatisme recente (fenomen numit *patergie*), iar ulterior trece în ulcer cu baza necrotică, care se extinde în suprafață și profunzime, distrugând suprafețe mari cutanate. *Pyoderma gangrenosum* este cea mai gravă manifestare cutanată asociată BII, fiind o leziune care persistă sau se poate extinde în pofida tratamentului adecvat.

Stomatita aftoasă afectează 10% dintre bolnavii cu CU și 20-30% dintre pacienții cu BC, se caracterizează printr-o evoluție favorabilă și regresie clinică rapidă odată cu intrarea în remisiune a BII [3, 13].

Manifestări hematologice și vasculare

Anemia în BII are o etiologie plurifactorială. Rectoragiile cronice induc anemie hipocromă microcitară, asociată cu hiposideremie și hipofertinemie; însă în același timp, citokinele proinflamatorii, pe de o parte, blochează transportul fierului la sistemul reticuloendotelial și, pe de altă parte, in-

hibă producerea de eritropoietină [14]. Alte mecanisme care pot interveni sunt: malabsorbția fierului și vitaminei B₁₂, deficitul de folat (malabsorbție, reacții adverse ale terapiei cu sulfasalazină, azatioprină și metotrexat) [3, 14].

Concentrațiile crescute de factor V, VIII, fibrinogen și scăzute de antitrombină III determină starea de hipercoagulabilitate, fiind evidentă mai ales în plin puseu de activitate al bolii, atât în boala Crohn, cât și în colita ulceroasă [3, 12, 15].

Manifestările hepatobiliare includ hepatita cronică activă, colangita sclerozantă primară și ciroza biliară, iar complicațiile hepatobiliare ca rezultat al malabsorbției sărurilor biliare din ileonul terminal inflamă și ale glucocorticoterapiei, sunt steatoza hepatică, pericolangita și litiaza biliară.

Colangita sclerozantă primară (CSP) este cea mai frecventă afecțiune hepatobiliară, cu prevalență de 2-7% [3, 12] în CU și 0,7-3,4% [12] în BC. Pondere reală este subestimată, în pofida acestui fapt, incidența (0,9-1,3 la 100.000/an) și prevalența (8,5-14,2 la 100.000) au fost raportate a fi similare în Oslo, Norvegia, Olmstead, SUA (Minnesota). Colangita sclerozantă primară constituie o afecțiune inflamatorie fibrozantă primară a căilor biliare, intra- și extrahepatice cu evoluție în ciroză biliară și insuficiență hepatică. Colangita sclerozantă primară poate evolua asimptomatic la circa 15-70% pacienți, stabilindu-se ocazional prin nivelurile crescute ale testelor hepatice (fosfatază alcalină, bilirubină și transaminaze) și/sau hepatomegalie, ceea ce invocă un diagnostic prezumtiv pentru CSP. Forma simptomatică evoluează prin oboseală, prurit, icter intermitent sau pierderea în greutate, febră de origine necunoscută, dureri abdominale. Unii pacienți pot prezenta simptomatologia hepatitei cronice sau cirozei. Colangita sclerozantă primară se poate manifesta prin predominarea sindromului de coleastă: prurit, icter, febră, diaree sau prin prezența cirozei hepatice: hipertensiune portală, inclusiv ascită, hemoragii ale varicelor esofagiene și splenomegalie. Persistența icterului după remiterea episodului acut indică o evoluție severă [16].

Colelitiaza cu formarea calculilor de colesterol este condiționată de malabsorbția sărurilor biliare de la nivelul ileonului inflamă și este întâlnită mai frecvent la pacienții cu BII, comparativ cu populația generală, în special în boala Crohn, corelându-se cu sexul feminin și intervenție chirurgicală anterioară (în special rezecție ileală) [17, 18].

Steatoza hepatică nu este condiționată de sex, formă clinică sau activitate a BII, ci mai degrabă este o complicație datorată glucocorticoterapiei și malnutriției, care favorizează infiltrarea grasă a ficatului, iar hepatomegalia este în raport direct cu gradul steatozei.

Manifestările pancreatice includ atât pancreatita acută, cât și cronică, fără a putea determina incidența reală a pancreatitei ca manifestare extraintestinală. Pancreatita indusă de medicamente (azatioprină, mai rar glucocorticosteroizi) apare în primele săptămâni, după inițierea terapiei și se ameliorează rapid după sistarea tratamentului. În boala Crohn, complicațiile inflamatorii regionale prin implicarea duodenului/papilei sau complicațiile biliare pot duce la apariția episoadelor de pancreatită acută.

Manifestări oculare

Pe lângă manifestările oculare mediate imun, cum ar fi: conjunctivita, episclerita, sclerita, uveita, întâlnite în 10% cazuri și mai frecvent în boala Crohn, pot fi determinate și complicații oculare datorate terapiei cu glucocorticoizi (cataractă, glaucom) sau malabsorbției vitaminei A (keratopatie, cecitate nocturnă) [3, 12, 19]. Simptomele clinice comune pentru manifestările oculare se exprimă prin senzație de arsură, dureri oculare, prurit, fotofobie, hiperemie conjunctivală și sclerală, vedere încețoșată, diminuarea/pierderea acuității vizuale.

Episclerita se manifestă prin ochi roșu, iritat, asociind senzația de arsură și durere la palpare.

Uveita este întâlnită la 0,5-3% dintre pacienții cu BII, frecvent însoțind manifestările dermatologice și articulare, afectând mai ales genul feminin [19]. Ea poate fi anterioară (irita) sau posterioară și, de obicei, bilaterală, cu un debut insidios și o evoluție prelungită fără a fi neapărat paralelă cu activitatea BII. *Uveita anterioară* se manifestă prin dureri oculare, vedere încețoșată și fotofobie, iar la examinarea cu lampa cu fantă se poate observa edemul perilimbic și „*inflammatory flare*” în camera anterioară a ochiului.

Complicațiile uveitei acute pot fi: atrofia irisului, depozitele lenticulare sau sinechia. Diagnosticul și tratamentul prompt cu glucocorticosteroizi topici și sistemici este esențial, în evitarea complicațiilor uneori ireversibile; iar sulfasalazina/mesalazina pare să prevină recurența episoadelor de uveită anterioară.

Concluzii

Maladiile inflamatorii intestinale (colita ulcerosă și boala Crohn) sunt patologii sistemice afectând nu numai intestinul dar, practic, oricare alt organ prin diverse mecanisme etiopatogenetice. Manifestările extraintestinale favorizează lacunele de diagnostic ale maladiilor inflamatorii intestinale, fiind tratate primele fără a fi stabilită patologia de bază, ceea ce a indus aceste complicații, uneori ireversibile, cu un pronostic rezervat. Astfel, diagnosticarea precoce, precum și tratamentul adecvat al acestor condiții patologice, uneori cu o evoluție mai severă decât însuși boala inflamatorie intestinală, sunt necesare pentru a ameliora evoluția maladiilor inflamatorii intestinale.

References

1. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis.* 2008;40(Suppl 2):S253-9.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-22.
3. Danese Silvio, Semeraro Stefano, Papa Alfredo, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-7236.
4. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:597-605.
5. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion.* 2007;76:141-8.
6. Cabre Gelada Eduard. Manifestaciones y Complicaciones Extraintestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Medico Adjunto Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Badalona, 2007.
7. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):140-5.
8. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, et al. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut.* 1997;40:313-9.
9. Greenstein A, Janowitz HD, Sachar D. The extraintestinal complication of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine.* 1976;55(4).
10. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl 2):ii1-44.
11. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6156-65.
12. Rothfuss Katja S, Stange Eduard F, Herrlinger Klaus R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4819-4831.
13. Yuksel I, Basar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:546-50.
14. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(Suppl 7A):44S-9S.
15. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:617-28.
16. Karlsen TH, Schruppf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5421-31.
17. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Arch Intern Med.* 2001;161:2201-4.
18. Kratzer W, Haenle MM, Mason RA, et al. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6170-5.
19. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Infl amm Bowel. Dis.* 2009;15:29-34.



The early diagnostics of hearing loss in newborns and infants

S. Parii

Medpark International Hospital. 24, A. Doga Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: sbparii@gmail.com. Manuscript received March 04, 2013; accepted May 28, 2013

Abstract

Hearing impairment is an important disease in children of early age. As hearing loss is an invisible defect in newborns, deaf children look and behave like newborns with normal hearing. Currently, there are technological means (otoacoustic emission, auditory evoked potentials) that allow efficient screening of newborns hearing. These audiological investigations reflect different aspects of normal functioning of the auditory system. From March 2012 in "Medpark International Hospital" (Chisinau, Moldova) the deafness screening program involving the children born in the hospital regardless of the presence of risk factors for hearing impairment has been functioning. The screening has been carrying out by the worked out protocol aiming to detect the children with hearing loss and confirm the diagnosis until the age of 4-5 months to provide their early rehabilitation. By now 205 infants have been examined, and for the second stage of screening for more detailed examination 11 infants have been chosen. From above 11 one infant has been diagnosed with sensorineural hearing loss. The hearing screening program needs to be extended to other maternity hospitals in the country to facilitate early diagnostics and proper rehabilitation of deaf children.

Key words: hearing loss, newborns, screening, infant.

Диагностика тугоухости у новорожденных и младенцев

С. Парий

Реферат

Слуховая патология представляет серьезную проблему у детей раннего возраста. Так как снижение слуха невозможно определить сразу после рождения, тугоухие дети выглядят и ведут себя, как обычные новорожденные. В настоящее время существуют технологические методики (отоакустическая эмиссия, слуховые вызванные потенциалы), которые позволяют эффективно проводить скрининг слуха у новорожденных. Эти аудиологические исследования отражают различные аспекты функционирования слуховой системы. С марта 2012 года в "Medpark International Hospital" (Кишинев, Молдова), независимо от наличия факторов риска для развития сенсоневральной тугоухости, проводится программа скрининга слуха, которая охватывает детей, рожденных в больнице. Скрининг проводится в соответствии с разработанным протоколом, который направлен на выявление и подтверждение тугоухости у детей в возрасте до 4-5 месяцев и их раннюю слуховую реабилитацию. Всего обследовано 205 младенцев, 11 из них выделили для второй стадии диагностики с целью более углубленного обследования, и в выделенной группе у 1 ребенка была диагностирована нейросенсорная тугоухость. Программа скрининга слуха должна быть распространена и на другие родильные дома для способствования ранней диагностики и надлежащей реабилитации детей с тугоухостью.

Ключевые слова: тугоухость, скрининг, новорожденный, младенец.

Auzul normal este o condiție obligatorie pentru dezvoltarea unei comunicări verbale optime. Datorită acestui simț, avem posibilitatea de a percepe ceea ce se întâmplă în jurul nostru. Fără cuvintele auzite și vorbite, persoanele nu și-ar putea împărtăși semenilor lor ideile, gândurile și sentimentele. Importanța organului auditiv nu este apreciată de omul sănătos, decât atunci când observă scăderea auzului. Orice dificultate în perceperea sunetelor poartă numele de *surditate* sau *hipoacuzie*. Termenul definește nu o maladie, ci un simptom care poate fi întâlnit în cele mai diverse afecțiuni auriculare. Dispariția totală a auzului se numește *cofoză*.

Actualmente, în lume sunt peste 700 mln. de oameni, care suferă de surditate și acest număr este în creștere. Către anul 2020 numărul persoanelor cu handicap auditiv va depăși cifra de 1 mlrd. [1, 2].

Analizatorul auditiv reprezintă o structură morfologică complexă și depinde de funcția eficientă a mai multor sisteme: integritatea anatomică a urechii medii și urechii interne, integritatea mecanică și celulară a organului Corti, homeostaza mediului biochimic și bioelectric al urechii interne, integritatea anatomo-funcțională a căilor de conducere nervoasă auditivă și a nucleelor centrale subcorticale și corticale. Acestea sunt condiționate de funcții vasculare, hematolo-

gice, metabolice și endocrine normale. Ca urmare, afectarea aproape a oricărui sistem al organismului uman poate determina alterarea funcției auditive [3, 4, 5].

O maladie relativ frecventă în rândul nou-născuților este hipoacuzia neurosenzorială. Aceasta are, spre exemplu, o incidență de 1:630 de nou-născuți în România. Surditatea se întâlnește la 1-3/1000 nou-născuți sănătoși și 2-4/100 nou-născuți internați în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală. Prevalența surdității neonatale crește de 10-50 de ori la nou-născuții expuși unor factori de risc [2, 6, 7]. Dintre 10 nou-născuți cu hipoacuzie congenitală, 9 provin din părinți care nu au probleme de auz. Fiindcă hipoacuzia este un defect invizibil la naștere, copiii hipoacuzi se comportă similar cu cei cu auz normal. De aceea, supunerea nou-născutului la un test auditiv este foarte important. În lipsa unei detectări active a hipoacuziei, aceasta va fi depistată la 12-24 de luni, atunci când părinții sau medicul observă lipsa de dezvoltare a limbajului la copil. Hipoacuzia severă, permanentă, dacă nu este detectată precoce, poate avea repercusiuni grave asupra dezvoltării vorbirii, însușirii limbajului și dezvoltării cognitive [8, 9, 10].

Cercetările științifice în acest domeniu demonstrează clar că nivelul de dezvoltare a limbajului este semnificativ

mai bun în cazul copiilor diagnosticați până la vârsta de 6 luni și care sunt reabilitați după diagnosticare (prin protezare auditivă sau implant cohlear), comparativ cu copiii la care diagnosticul de hipoacuzie se stabilește după vârsta respectivă. Se consideră că până la 80% dintre copiii hipoacuzici, la vârsta de 5 ani, au deficiență auditivă permanentă din perioada neonatală [7, 11, 12, 13, 14].

Hipoacuzia severă și profundă lipsește individul de percepția informațiilor acustice ale limbajului vorbit și, ca rezultat apare imposibilitatea dezvoltării comunicării orale. Hipoacuzia ușoară și moderată nu împiedică în totalitate dezvoltarea limbajului, deoarece unele informații ale vorbirii sunt disponibile chiar fără amplificarea [15, 16, 17].

Factorii de risc pentru dezvoltarea unei surdități la nou-născuți: surditate de percepție la rudele de primă generație; rubeola suportată de mamă în timpul sarcinii, maladiile infecțioase acute (acutizarea infecțiilor cronice) cum ar fi: toxoplasmoza, citomegalovirusul, infecțiile herpetice, IRVA, sifilisul etc; administrarea antibioticelor din grupul aminoglicozidelor gravidei, a macrolidelor, mai ales în combinație cu diuretice de tipul furosemidei; naștere în asfixie (scorul Apgar 0-4 la 1 min., 0-6 la 5 min.); circulară de cordon; naștere prematură (hipoponderabilitate, mai puțin de 1500 g); hiperbilirubinemie, ceea ce a necesitat hemotransfuzie (rezus conflict, altă incompatibilitate a mamei și fatului); stări de urgență grave, care au solicitat o ventilare pulmonară artificială, mai mult de 5 zile [1, 6, 18, 19, 20].

OEA (otoemisiuni acustice) sunt semnale acustice care pot fi detectate în conductul auditiv extern. Acestea pot apărea spontan sau după stimularea urechii și se datorează vibrațiilor produse în urechea internă. OEA evaluează funcția urechii interne și este cel mai răspândit test de screening auditiv [5, 7, 21, 22, 23]. Testul OEA se efectuează prin plasarea în ureche a unei sonde mici care conține un microfon și un difuzor. Sonda generează sunete și în momentul, în care cohleea procesează sunetul, un impuls electric este trimis către creier. De asemenea, un al doilea răspuns se întoarce în canalul auditiv al copilului. Acest produs secundar reprezintă emisiunea acustică, care va fi înregistrată de aparatul de diagnostic [24, 25, 26].

OEA au fost presupuse teoretic de biofizicianul englez Thomas Gold (1948) și dovedite experimental de un alt savant din Marea Britanie – David Kemp (1978) [5, 27, 28].

Se disting OEA spontane (apar în afara oricărei stimulări sonore) și OEA provocate (apar ca un "ecou" după stimularea acustică) care, la rândul lor, se împart în [3, 5]: *OEA tranzitorii (OEAT)*; OEA ca stimul – frecvență; OEA *înregistrate pe produs de distorsiune (PDOEA)*.

OEA spontane sunt prezente în lipsa unei oricărei stimulări sonore, la mai puțin de jumătate din populația cu auz normal, din această cauză neputând constitui un test pentru certificarea unui auz normal.

OEAT pot fi evocate prin stimulare externă și înregistrate de la aproape orice ureche cu auz normal în zona frecvențelor medii de 1000 *Herzi* (Hz.), ele apărând peste un anumit interval de timp după expunerea stimulului sonor (5-6

msec). OEAT sunt absente la persoanele cu o hipoacuzie cohleară mai înaltă de 30 *decibeli* (dB) și retrocochleară la o surditate nu mai mare de 80 dB [7, 8]. Acestea sunt tipurile de otoemisiuni cel mai des întrebunțate, mai ales în „screeningul” surdității la copiii de vârstă precoce, fiind o metodă obiectivă, neinvazivă, rapidă (1-5 min), cu o mare sensibilitate [5]. OEAT este lipsită însă de selectivitate de frecvență [10]. Această insuficiență a stat la baza cercetării și desfășurării unei noi metode de înregistrare a OEA, și anume, înregistrarea produselor de distorsiune a otoemisiunii acustice (PDOEA). Produsul de distorsiune se manifestă ca un al treilea sunet care este auzit în urma stimulării simultane cu două tonuri pure (ale căror frecvențe sunt într-un anumit raport) [5, 29, 30, 31].

Mijloacele tehnologice actuale (otoemisiuni acustice, potențiale evocate auditive determinate automat) sunt cruciale în diagnosticul precoce al deficiențelor auditive la copii [3, 4, 5]. Aceste investigații audiologice reflectă aspecte diferite ale funcționării normale a sistemului auditiv: OEA evaluează funcția urechii interne, iar ABR (*Auditory Brainstem Response, potențiale evocate*) reflectă funcția căilor de conducere auditivă până la nivelul trunchiului cerebral. Cea mai eficientă modalitate de screening se bazează pe asocierea celor două teste obiective de mai sus. Astfel, crește numărul copiilor hipoacuzici depistați corect și scade rata rezultatelor fals pozitive (copii cu auz normal care nu trec testul de screening prin OEA) [32, 33, 34, 35]. Aceste metode de screening sunt utilizate în Occident încă din anii 1990. Un program de screening universal al auzului la nou-născut, bazat pe OEA și ABR, are o sensibilitate (procentajul nou-născuților hipoacuzici, detectați în cadrul screeningului) apropiată de 100% și o specificitate (procentajul nou-născuților cu auz normal care trec testele de screening) mai mare de 90%. Echipamentele actuale de ABR (*Auditory Brainstem Response*) au o rată scăzută (2%) de rezultate fals pozitive. Metodele de screening teste sunt non-invazive și se desfășoară în timpul somnului sau când copilul este liniștit [32, 36, 37, 38].

Principii de bază ale evaluării auditive la sugari

- Pierderea de auz poate fi confirmată în primele luni de viață.
- Un complex de teste este necesar pentru confirmarea și descrierea pierderii de auz.
- Rezultatele evaluării audiologice sunt importante pentru planificarea strategiilor de intervenție.

Evaluarea audiologică la sugari este un proces în derulare. Ex: niveluri prag comportamentale pot fi obținute cel mai devreme la vârsta de 6 luni [10, 38, 40].

Cerințe pentru obținerea unei evaluări audiologice la sugar

- Echipament de testare ABR capabile să inducă niveluri de stimulare variate (click, ton *burst*, transductori, *insert ear phones*).
- Echipament de testare pentru otoemisiuni acustice (TEOAE și DPOAE).
- Imitanța acustică pentru măsurarea timpanometriei

(frecvența pentru sugarii până la 6 luni – 1000 Hz) și nivelului prag al reflexului acustic la – 500, 1000, 2000 Hz.

- Echipament adițional necesar pentru derularea evaluării prin audiometrie comportamentală – cameră insonoră; testare în câmp liber; echipament pentru audiometrie cu întărire vizuală.

Calificarea personalului: Medic ORL cu competență în audiologie; asistent audiometrist.

Protocolul pentru evaluarea audiologică a sugarului

- Istoricul copilului – evidențierea factorilor de risc care indică pierderi de auz la sugari.
- Inspectia otoscopică - se verifică dacă conductul auditiv extern (CAE) este curat și nu are cerumen.
- Impedansmetria - determinarea stării urechii medii, reacția comportamentală.
- OAE, ABR.

Evaluarea prin OEA

- Presupune folosirea stimulilor adecvați; testarea într-o cameră liniștită, iar copilul să fie calm.
- Normal – o sensibilitate poate fi dedusă pentru toate frecvențele la care OAE sunt prezente.
- Absență OAE – poate indica o pierdere de auz senzorială mai mare de 30-35 dB HL și/sau o disfuncție a urechii medii.
- Parțial normal – prezența OAE la câteva frecvențe dar nu la altele, poate ajuta la estimarea configurației audiometrice.

Evaluare prin ABR

- nivelul prag ABR este obținut pentru determinarea severității, configurației și tipului de hipoacuzie;
- nivelul prag ABR cu *click* care identifică hipoacuzie la nivelul frecvențelor de 2000 Hz și 4000 de Hz;
- nivelul prag cu *ton burst* la 500 Hz și la o frecvență înaltă minimă (2000, 3000 și/sau 4000 Hz) va ajuta la estimarea configurației pierderii de auz;
- evaluarea latenței absolute pentru undele I, III și V - nivel înalt (70-80 dB HL) click ABR;
- evaluarea latențelor *inter peak* pentru undele I-III, III-V și I-V;
- dacă nici un răspuns neural nu este identificat - compararea înregistrărilor obținute la click-urile cu rarefacție și condensăție prezentate de la 80 la 90 dB nHL, folosind o rată rapidă click (mai mare de 30/sec.), iar dacă este observat un răspuns (microfonie cohleară), poate fi prezentă o neuropatie auditivă.

Integritatea urechii medii (impedansmetrie)

- Măsurătorile imitanței acustice pot ajuta la definirea viitoare a tipului de hipoacuzie.
- Timpanometria evaluează funcția urechii medii.
- Nivelurile prag ale reflexului acustic pot ajuta la prezicerea severității hipoacuziei.

Răspunsul comportamental al sugarului la sunet sau lipsa acestuia, trebuie să fie obținut prin rapoartele părinților sau direct prin observare.

Interpretarea rezultatelor

- Dacă OAE sunt prezente pe toată raza frecvențială de la 1000 la 4000 Hz, poate fi exclusă o hipoacuzie periferică.
- Dacă nu există factori de risc pentru suspectarea neuropatiei auditive, ABR nu este necesar.
- Dacă ABR cu click și OAE sunt normale, testarea este terminată.
- Hipoacuzia este confirmată atunci când pragul auditiv la ABR este ridicat.
- La sugarii supuși ABR, dar care nu au trecut OAE trebuie exclusă patologia urechii medii sau neuropatia auditivă.
- Indiferent de situație, părinții trebuie să dea informații despre dezvoltarea limbajului, despre începutul hipoacuziei sau progresarea ei.

Date raportate pentru o hipoacuzie confirmată

- Hipoacuzia confirmată de o baterie de teste ca fiind mai mare de 20 dB HL.
- Hipoacuzia congenitală permanentă include ambele pierderi de auz (atât de transmisie cât și neurosenzorială) datorată, de exemplu, unei anomalii craniofaciale, fixare osiculară.
- Hipoacuzia tranzitorie, nu permanentă (datorată otitei seroase etc).
- Hipoacuzia dobândită, apărută după naștere (de exemplu meningita).
- Lateralitatea hipoacuziei – unilaterală sau bilaterală. Gradul hipoacuziei unilaterale se raportează în funcție de urechea mai slabă. Gradul hipoacuziei bilaterale se raportează în funcție de urechea mai bună.
- Gradul hipoacuziei este determinat de media pragurilor auditive pe frecvențele 500, 1000 și 2000 Hz. Rezultatele la 4000 Hz trebuie să fie raportate dacă pierderea este mai mare de 20 dB HL [2, 4, 8].

Descrierea succintă a etapelor de screening

Etapă I. Se efectuează: otoscopia, impedansmetria și înregistrarea OEA. Otoemisia acustică screening: PASS – copilul a trecut testul și are un prag de auz de peste 30 dB, celulele senzoriale ale organului Corti funcționează normal REFER – copilul nu a trecut testul, dar aceasta nu înseamnă neapărat că copilul este hipoacuzic, ci doar că otoemisiile acustice sunt absente și urmează să facă investigații mai complexe. Se completează un chestionar cu evaluarea factorilor de risc pentru hipoacuzie din perioada ante-, intra-, postnatală. Toți copiii care se încadrează în factorii de risc pentru surditate vor face evaluări obligatorii, chiar dacă la naștere au trecut testele de auz 1 dată la 6 luni până la vârsta de 2 ani și apoi anual, până la vârsta de 3 ani. Dacă rezultatele la OEA sunt REFER (zgomotul ambiental înalt, subiectul este agitat și înregistrarea nu este valabilă) alte teste de OAE sunt efectuate peste o săptămână de la prima testare.

Etapă II: Dacă rezultatul este încă REFER, copilul este programat pentru ABR screening/clinic în primele 3 luni de la a doua testare. Absența undei V (cinci) la testul ABR cu stimulare la intensitate maximă necesită efectuarea la vârsta de 7 luni a potențialelor auditive evocate precoce (ABR)

la stimulare cu *tone-burst* și a potențialelor auditive evocate precoce cu modulație (Auditory Steady State Response, ASSR).

Etapa III: Potențialele evocate auditive la stimulare cu *tone burst*: dacă ABR cu *tone-burst* și ASSR este prezent la frecvențele de 500, 1000, 2000 și 4000 Hz până la o pierdere de auz de până la 80-90 dB HL, se indică protezarea auditivă bilaterală a copilului. Potențialele ASSR au următoarele priorități: prezintă stimuli sonori modulați în amplitudine și/sau frecvență; verifică simultan 4 frecvențe 500, 1000, 2000, 4000 Hz la ambele urechi; reduc considerabil timpul necesar pentru investigație; posedă selectivitate frecvențială, fapt important pentru alegerea parametrilor electroacustici ai aparatelor auditive; pot fi utilizate pentru verificarea eficacității protezării auditive.

Etapa IV: Absența undei V la ABR cu *tone-burst* la frecvențele de 2000 și 4000 Hz și prezența ASSR la 2000 și 4000 Hz la intensități mai mari de 90 dB HL reprezintă indicația de implant cohlear. Înainte de efectuarea implantului cohlear, copilul se protejează auditiv bilateral obligatoriu, pentru o perioadă de cel puțin 3-6 luni.

Din martie 2012, la "Medpark International Hospital" a demarat programul de screening al surdității, care cuprinde nou-născuții din spital, indiferent de prezența factorilor de risc, pentru deficiență auditivă. Diagnosticul precoce al hipoacuziei neurosenzoriale la copii este important deoarece recuperarea auditiv-verbală la această categorie de pacienți prezintă eficiență sporită în perioada de plasticitate cerebrală maximă.

Screeningul se desfășoară urmărind protocolul elaborat, conform căruia nou-născuții care nu trec testul prin otoemisiuni acustice, precum și cei care îl trec dar prezintă factori de risc, urmează a fi examinați în departamentul audiologie al spitalului prin repetarea TEOEA, și în cazul obținerii rezultatului negativ – efectuarea ABR și ASSR. Echipamentul diagnostic utilizat pentru screening și audiometrie obiectivă (Ero-Scan, MB11, MI34) este produs de "Maico", SUA.

Stadiul I: otoscopie, impedansmetrie (timpanometrie), otoemisiuni acustice, stabilirea factorilor de risc pentru surditate.

Stadiul II: audiometrie comportamentală, TEOEA, impedansmetrie (timpanometrie + reflex acustic la 500, 1000, 2000 Hz).

Stadiul III: potențiale evocate tip ABR – screening.

Stadiul IV: ABR – clinic, ASSR.

În cadrul serviciului audiometrie am examinat 205 pacienți. Din punct de vedere al rezultatelor testelor auditive la prima testare au fost 194 (94,63%) cazuri cu rezultate **pass**, 10 (4,88%) rezultate **refer unilateral** și 1 (0,49%) caz **refer bilateral**. În stadiile ulterioare la 1 copil a fost confirmată deficiența auditivă neurosenzorială.

Desfășurarea optimă și eficientă a screeningului auzului la nou-născuți permite o detecție precoce a hipoacuziei uni/bilaterale permanente, un diagnostic obiectiv al acesteia până la vârsta de 3 luni și o intervenție terapeutică adecvată până la vârsta de 6 luni. Se asigură astfel condiții optime pen-

tru achiziția normală a informațiilor sonore și dezvoltarea normală a limbajului copilului.

Concluzii

1. Otoemisiunile acustice și înregistrarea potențialelor evocate auditiv sunt principalele metode în diagnosticul precoce al deficiențelor auditive. Cea mai eficientă modalitate de screening se bazează pe asocierea celor două teste obiective.

2. Screening-ul deficiențelor auditive neurosenzoriale contribuie semnificativ în diagnosticul precoce al surdității la copii, oferind în același timp și date epidemiologice.

3. Programul screeningului auditiv necesită a fi extins și la alte maternități din republică pentru a facilita diagnosticul precoce și reabilitarea adecvată a copiilor hipoacuzici în scopul integrării ulterioare în societate.

4. Eficacitatea diagnosticului precoce și ulterior al reabilitării depinde de membrii echipei din care fac parte: medici neonatologi, familia, medic pediatru/medic de familie, audiologi, otolaringologi, psihologi, logopezi, educatori ai copiilor cu surditate.

References

1. Ababii I, Maniuc M, Parii S, ș.a. Surditatea neurosenzorială: generalități și aspecte actuale de reabilitare auditivă electro-acustică [Sensorineural hearing loss: generalizations and actual aspects of hearing aids]. *Curierul Medical*. 2007;5:61-67.
2. Chiaburu A, Iacubițchi A, Chirtoca D, ș. a. Screening-ul surdității la nou-născuți [Screening of hearing loss in children]. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu” [Scientific Annals of SUMF „Nicolae Testemițanu”] Ediția a XII-a. Chișinău, 2011;4:361-366.
3. Altman YaA, Tavartkiladze GA. Rukovodstvo po audiologii [Handbook on Audiology]. Moskva, 2003;360.
4. Bakoulina M, Mashkova T. Sensonevral'naya tugoukhost': etiologiya, terapiya, reabilitatsiya. Materialy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma „Sovremennyye problemy fiziologii i patologii slukha” [Sensorineural hearing loss: etiology, therapy, rehabilitatory. In: Abstracts of 6th International symposium „Contemporary problems of physiology and pathology of hearing”]. Suzdal', 2007;103-104.
5. Pascu A. Audiometrie. Monografie [Audiometry. Monography]. București, 2000;274.
6. Tudor A, Mazilu R, Toader M, ș. a. Diagnosticul audiologic la copil [Audiological diagnosis in children]. În: Rezumatul Primului Congres Național de ORL Pediatrie [Abstracts of the 1st National Congress of Paediatric Society of ENT]. Timișoara, România, 2011;37-38.
7. York J, Devoe M. Health Issues in survivors of prematurity: hearing loss. 2009. http://www.medscape.com/viewarticle/442880_6
8. Tudor A. Depistarea surdității la nou-născuți și sugari (screening-ul auditiv) [Detection of hearing loss in children (screening)]. <http://www.audiologie-orl.ro>, 2011, București.
9. Robinette MS, Glatke ThJ. Otoacoustic Emissions: Clinical Applications/ Ed. 2nd edition. Thieme, 2002.
10. Prieve BA. Otoacoustic Emissions in Neonatal Hearing Screening. In: Otoacoustic Emissions: Clinical Application 2nd. Thieme, 2001;348-374.
11. Bamford J, Davis A. Neonatal hearing screening: a step towards better services for children and families. *British Society of Audiology*. 1998;32:1-6.
12. Barsky-Firkser L, Sun S. Universal newborn hearing screening: a three-year experience. *Pediatrics*. 1997;99:6.
13. American Academy of Pediatrics Taskforce on Newborn and Infant Hearing Newborn and infant hearing loss: Detection and intervention. *Pediatrics*. 1999;103(2):527-530.
14. Yoshinaga-Itano C, Sedey A, Coulter D, ș. a. Language of early-and-later identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 1998;102(5):1161-1171.
15. Moller M. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics*. 2000;106(3):e43.

16. Kuhl P, Williams K. Linguistic experience alters phonetic perception in infants by six months of age. *Science*. 1992;225:606-608.
17. Arehart K, Yoshinaga-Itano C, Thompson V, et al. The status of universal newborn hearing identification and intervention systems in 16 states. *American Journal of Audiology*. 1998;7(2):101-114.
18. Bamford JM, Uus K, Davis AC. Screening for hearing loss in childhood: issues, evidence and current approaches in the UK. *J Med Screen*. 2005;12(3):119-24.
19. Joint Committee on Infant Hearing Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2007;120:898-921. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/4/898> (07.02.2009).
20. Yoshinaga-Itano C. From Screening to Early Identification and Intervention: Discovering Predictors to Successful Outcomes for Children With Significant Hearing Loss. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*. 2003;8:1-11-30.
21. Lasky RE, Snodgrass E, Hecox K. Distortion-products autoacoustic emission input/output functions as a function of frequency in human adults. *Journal American Acad. Audiology*. 1994;5(3):183-194.
22. Kemp D, Ryan S, Bray P. A guide to the effective use of autoacoustic emissions. *Ear Hear*. 1990;11:93-105.
23. Kemp DT. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol*. 1979;224:37-45.
24. Bonfils P, Uziel A. Clinical applications of evoked acoustic emissions: results in normally hearing and hearing-impaired subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98:326-332.
25. Alien JB, Fahey PF. Using acoustic distortion products to measure the cochlear amplifier gain on the basilar membrane. *Journal Acoustic Society America*. 1992;92:178-188.
26. Yoshinaga-Itano C. From Screening to Early Identification and Intervention: Discovering Predictors to Successful Outcomes for Children With Significant Hearing Loss. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*. 2003;8(1):11-30.
27. Uus K, Bamford JM, Taylor R. An analysis of the costs of the national implementation of Universal Newborn Hearing Screening in England. *Journal of Medical Screening*. 2006;13:14-19.
28. Uus K, Bamford JM. Effectiveness of population-based newborn hearing screening in England: Ages of interventions and profile of cases. *Pediatrics*. 2006;117:e887-893.
29. Crockett R, Wright A, Uus K, et al. Maternal anxiety following newborn hearing screening: the moderating role of knowledge. *Journal of Medical Screening*. 2006;13:20-25.
30. Grill E, Uus K, Hessel F, et al. Neonatal hearing screening: modelling cost and effectiveness of hospital and community-based screening. *BMC Health Serv Res*. 2006;6(1).
31. Young AM, McCracken WM, Tattersall HJ, et al. Interprofessional working in the context of newborn hearing screening: Education and Social Services Compare Challenges. *Journal of Interprofessional Care*. 2005;19(4):386-395.
32. Uus K, Bamford JM. Maternal anxiety and satisfaction following infant hearing screening: a comparison of the health visitor distraction test and newborn hearing screening. *Journal of Medical Screening*. 2005;12:78-82.
33. Uus K, Bamford JM, Young AM, et al. Readiness of paediatric audiology services for newborn hearing screening: findings and implications from the programme in England. *International Journal of Audiology*. 2005;44:712-720.
34. McCracken WM, Young AM, Tattersall HJ, et al. The impact of the National Newborn Hearing Screening Programme on Educational Services in England. *Deafness and Education International*. 2005;7(4):179-194.
35. Crockett R, Baker H, Uus K, et al. Maternal anxiety and satisfaction following infant hearing screening: a comparison of the health visitor distraction test and newborn hearing screening. *Journal of Medical Screening*. 2005;12(2):78-82.
36. Poulakis Z, Barker M, Wake M. Six month impact of false positives in an Australian infant hearing screening programme. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88:20-24.
37. Fortnum H, Summerfield A, Marshall D, et al. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ*. 2001;323:536-40.
38. Yoshinaga-Itano C. Benefits of early intervention for children with hearing loss. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1999;32(6):1089-102.
39. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, et al. Language of Early- and Later-identified Children With Hearing Loss. *Pediatrics*. 1998;102(5):1161-1171.
40. Stevens JC, Hall DBM, Davis A, et al. The costs of early hearing screening in England and Wales. *Archives of Disease in Childhood*. 1998;78:14-19.
41. Manolache O, Marinescu B, Damean G, ș. a. Validarea testului ASSR prin metode audiologice complementare [Validation of ASSR test by audiological methods]. În: Rezumatele XXXII Congres Național ORL din România [In: abstracts of XXXII National ENT Congress in Romania]. Iași, 2010;81-82.
42. Mehl AL, Thomson V. Newborn Hearing Screening: The Great Omission. *Pediatrics*. 1998;101(1):e4.
43. Finitzo T, Crumley WG. The role of the pediatrician in hearing loss. From detection to connection. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(1):15-34.
44. National Institute of Deafness and other Communication Disorders (NIDCD). Statistics and epidemiology. [online] [accesat 2004-2009] <http://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/hearing.asp>
45. York J, Devoe M. Health Issues in survivors of prematurity: hearing loss. [online] [accesat 2009] http://www.medscape.com/viewarticle/442880_6.





Vasile Anestiadi, fiul lui Christoforos – descendent din elinii Bosforului și Athenei, s-a născut la 4 mai 1928 la Sărătenii Vechi, Orhei. Pe parcursul anilor, grație calităților native și muncii asidue, a devenit specialist în morfologie, patologie, patobiologie, angiologie, biogerontologie, a cucerit treaptă cu treaptă gradele de doctor (1955) și doctor habilitat în medicină (1963), titlul științifico-didactic de profesor universitar (1964), ulterior titlurile științifice de membru corespondent și membru titular al Academiei de Științe a Moldovei, fiind evaluat și recomandat de secțiile de profil ale AȘ URSS în 1965 și 1972.

A absolvit cu mențiune Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (1951), doctorantura (1954) și stagiul *World Health Organisation - Modern Methodology for Teachers of Medicine* (1978, London).

Din 1955 își leagă destinul de Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde evoluează în ascensiune de la asistent (1955-1958), șef catedră Anatomie Patologică (1958-1986), prorector (1961-1963) până la rector (1963-1986) și președinte al Consiliului rectorilor din Republica Moldova. La recomandarea celebrului savant elino-american Paris Constantinides, fondează în cadrul Academiei de Științe a Republicii Moldova Laboratorul de Patobiologie (1986) unde, până în prezent, activează în funcția de director al Centrului Științific de Patobiologie și Patologie. Este membru al Prezidiului AȘM (1990-1995); președinte al Consiliului pentru Etică în Cercetare al AȘM (2006).

Cercetările fundamentale, efectuate de savantul Vasile Anestiadi s-au încununat cu elaborarea teoriei aterosclerozei incipiente. Introducerea noțiunilor fundamentale noi, precum Injury, Preatherosclerosis, Pathomorphosis, Immunoinflammation, Synergism, depistarea fazelor precoce ale aterosclerozei constituie o descoperire fundamentală, de impact, o reorientare științifică de perspectivă.

Prezidiul Academiei de Științe Medicale a Federației Ruse, prin hotărârea nr. 72 din 28.03.07 a apreciat proiectul strategic mondial „Ecopathomorphosis of Atherosclerosis”, Pathobiology and Aging (1990-2015), realizat de profesorul Vasile Anestiadi drept cea mai bună lucrare despre imunomorfologia aterosclerozei.

Volumul „Pathomorphosis of Atherosclerosis” a fost înregistrat de ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΑΘΗΝΩΝ la 31.10.08 ca piesă de patrimoniu №1321174, iar ecobioremediul FP – EA, recent obținut, care inhibă ateroscleroza, reduce riscul cardiovascular, se încadrează optimal în imperativul mondial *W-17 Novel Anti-Atherosclerosis treatment strategies*.

Metodologia demascării precoce non-invasive a angiopatiilor (V. A. Jr.) facilitează substanțial profilaxia, corecția și optimizarea tratamentului diabetului și aterosclerozei.

Rezultatele investigațiilor sunt expuse în circa 700 de publicații: reviste de profil, surse de circuit internațional; diverse monografii: *Атеросклероз артерий* (1967); *Атеросклероз и эластика артерий* (1970); *Энзимы артерий и атеросклероз* (1973); *Морфогенез атеросклероза* (1982); *Ультраструктурные основы атеросклероза артерий* (1983); *Поврежденный кардиомиоцит* (1991); *Начинающийся атеросклероз* (1991); *Атерогенез и иммунное воспаление* (1997); *Атерогенез (аспекты патобиологии)* (2001); *Atherosclerosis and Diabetes* (2006); *Pathomorphosis of Atherosclerosis* (2008); *Atherosclerosis and Aging* (2013).

În calitate de raportor, coordonator, membru al comitetelor organizatorice, președinte, copreședinte, academicianul Vasile Anestiadi reprezintă cu demnitate Republica Moldova la foruri științifice europene și mondiale la Moscova, Sankt-Petersburg, Tokyo, Kiev, Valencia, Washington,

Helsingor, Nice, Berlin, Roma, București, Praga, Paris, Istanbul, Lisboa, Montreal, Atena, Florența etc.

Este Exponent of the International Academy of Pathology (Paris, 1980); membru de onoare al Asociației de Gerontologie și Geriatrie din România (1998); Senior Societas Pathologorum Europae (Berlin, 2001); membru al International Union of Angiology (Tokyo, 2001); membru de onoare al Academiei de Științe Medicale din România (2002); membru al Consiliului Științific al Societății de Gerontologie și Geriatrie din Euro-Asia (Moscova, 2005); membru al European Society of Pathology (Paris, 2005); membru Editorial board of Romanian Journal of Morphology and Embryology (2005) și *Архив патологии* (Moscova, 2012).

Activează, de asemenea, în rol de Președinte al Consiliului Societăților Medicale din Republica Moldova; al Societăților: Știință (mun. Chișinău), de Patologie, Cardiologie, Gerontologie; Membru al Colegiului Ministerului Sănătății; Vice-președinte al societății Irlanda-URSS; Membru al Prezidiului Academiei de Științe a Moldovei.

În funcția de rector al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, în decurs de aproape un sfert de secol, a organizat instruirea a circa 20000 de medici generaliști, pediatri, igienişti, stomatologi, farmacişti etc., care s-au afirmat ca excelenți profesioniști, ducând faima *Alma Mater* peste hotare.

Vasile Anestiadi a format o vastă pleiadă de savanți și profesioniști în biomedicină. Discipolii săi au devenit profesori, titulari de catedre, conducători de laboratoare și instituții fundamentale.

Ca președinte al Consiliului rectorilor Universităților din Republica Moldova (1977-1986), profesorul Vasile Anestiadi a implementat metodologia didacticii universitare moderne, a argumentat organizarea și construcția sanatoriilor și preventoriilor pentru studenți, a centrelor – model de odihnă și sport pentru studenți și profesori, a cluburilor de estetică etc.

În calitate de deputat și președinte al Comisiei pentru ocrotirea sănătății, cultură fizică și asistență socială a Sovietului Suprem al RSSM, a contribuit substanțial la dezvoltarea Medicinii, Științei și Educației în republică, a pledat și a oficializat fondarea Institutului de Cardiologie la 20.10.85.

În perioada exercitării obligațiilor de membru al Executivului municipiului Chișinău a pledat și obținut 105 hectare de teren, unde a fost construit un campus cu centre, institute, clinici și infrastructură adecvată.

În cele mai vitrege timpuri, a salvat de la devastare biserica „Sf. Nicolae” din Chișinău și de la o totală ruinare și dispariție legenda Mănăstire a lui Mihalcea Hâncu. Prin hotărârea CC al RSSM de la 14.07.78, la inițiativa și insistența rectorului Vasile Anestiadi mănăstirea a fost trecută sub patronajul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Timp de opt ani, colectivitatea studentăască a muncit cu abnegație și a reinviat sfântul lăcaș.

Pentru merite deosebite și contribuție remarcabilă la dezvoltarea științei medicinale, învățământului superior medical și farmaceutic, precum și asigurarea sistemului național de sănătate cu cadre medicale și farmaceutice de înaltă competență, domnului Vasile Anestiadi i s-a acordat *Drapelul Roșu de Muncă* (1961, 1976); *Insigna de Onoare* (1971); *Premiul de Stat* (1977); ordinul *Prietenia popoarelor* (1981); *Gloria Muncii* (1996); *Ordinul Republicii* (2005); medalia *S. I. Vavilov* (1976); medalia *50 de ani de la Victorie* (Ierusalim, 1999); *Golden Fortune of International Academic Rating of popularity*; medalia *Dimitrie Cantemir* (2003); 60 de ani ai AȘM (2006); *Георгиевская медаль. Честь. Слава. Труд. IV степеня № 420* (2003, Kiev); *Rector de Onoare al Alma Mater* (2008); *Cetățean de Onoare al Baștinei* (2011).

Ajuns astăzi la o vârstă onorabilă, academicianul Vasile Anestiadi a rămas același om cu literă mare, corect și disciplinat în tot ce face.

În numele colectivului profesoral-didactic și al tineretului studios al Universității Vă adresăm, stimate domnule profesor, academician Vasile Anestiadi, cele mai cordiale felicitări cu ocazia marcantului jubileu. Vă exprimăm alese cuvinte de mulțumire pentru munca Dumneavoastră cu dăruire și sacrificiu pe altarul *Alma Mater*. Vă dorim ca încă multe primăveri să intre în viața Dumneavoastră cu zile liniștite și fericite, cu multă recunoștință din partea discipolilor și cu simple bucurii cotidiene.

La mulți ani!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicoale Testemițanu”



Zilele acestea, Domnul profesor Pavel Ciobanu, doctor habilitat în medicină, renumit medic ortoped-traumatolog, talentat savant, ilustru pedagog, promotor al medicinei autohtone, cu o activitate de peste 50 de ani pe tărâmul medicinii practice și celei pedagogice, marchează frumoasa aniversare de 80 de ani.

Domnul Ciobanu Pavel Ion s-a născut la 12 iulie 1933, în comuna Speia, plasa Bulboaca, județul Tighina, România, într-o familie de agricultori. A copilărit în satul natal și a învățat la școala primară din Speia, ulterior la Colegiul de medicină din Tighina, pe care-l absolveste în 1954 cu mențiune.

Pe parcursul anilor 1954-1960, Pavel Ciobanu studiază cu multă sârguință medicina la Facultatea de Medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău pe care, de asemenea, îl absolveste cu mențiune. Încă de pe atunci, tânărul Pavel Ciobanu se evidențiază prin activismul său în viața studențească, la facultate fiind printre liderii tineretului studios.

Activitatea practică medicală, conform repartizării, și-o începe la Spitalul raional Anenii Noi, în 1960, în calitate de medic-chirurg și medic-șef adjunct pentru activitate curativă, unde a activat până în 1963.

În 1963, prin concurs, este admis în doctorantură la Institutul de Ortopedie și Trumatologie Kiev, Ucraina, la renumitul savant academician F. Bogdanov.

În 1965, a fost selectat de Nicolae Testemițanu, ministru pe atunci al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, ca șef al direcției generale curativ-profilactice, în această postură fiind până în 1968.

În 1967, în cadrul *Alma Mater*, sub egida profesorului F. Bogdanov, susține un brio teza de doctor în medicină cu tema: „Reamputarea osteoplastică a gambei cu formarea sinostozei”.

În cadrul evenimentelor internaționale din 1968, atunci când întreaga echipă de promotori notorii ai intereselor poporului autohton din cadrul Ministerului Sănătății, condusă de renumitul profesor Nicolae Testemițanu a fost eliberată din funcție *in corpore*, dl Pavel Ciobanu, cu unele dificultăți ale acelor timpuri, este angajat în cadrul Institutului Oncologic, unde a activat în calitate de oncolog-osteolog până în 1971. Aici, împreună cu dl conf. Nicolae Cereș începe studiul unei probleme de pionerat de maximă valoare și complexitate „Valoarea celulelor embrionare în stimularea osteogenezei deprimată”, devenind unul din fondatorii direcției de cercetare a acestor componente ale medicinei fundamentale și practice.

Din acel an, este angajat ca șef al catedrei Protecție Civilă din cadrul Universității de Stat din Moldova, ca apoi în perioada 1978-1986 să revină la cursul de perfecționare a medicilor în Ortopedie și Traumatologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în calitate de asistent apoi și de conferențiar – ani de o valoroasă activitate clinică în diagnosticarea și tratamentul patologiilor osteoarticulare, inclusiv optimizarea consolidării fracturilor cu celule embrionare prin metoda elaborată și implementată de Domnia sa încă din 1970-1971. Atenția cu care îl ascultă pe fiecare pacient, cunoștințele acumulate zi de zi, timp de mai mulți ani, i-au creat o enormă autoritate în rândurile populației. Practica bogată acumulată,

inclusiv cea chirurgicală, a împărțit-o cu generozitate studenților de la Universitatea de Stat din Moldova și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În întreaga sa viață, dl Pavel Ciobanu prestează o permanentă și fructuoasă activitate didactică și medicală, concomitent cu studiul științific asupra multor probleme actuale, dar o prioritate deosebită acordă utilizării grefelor celulare în ortopedie și traumatologie. Materialul experimental și clinic, acumulat cu minuțiozitate timp de 24 de ani, a servit drept bază pentru teza de doctor habilitat: „Activizarea osteogenezei reparatoare prin celule osteomedulare”, pe care o susține în 1994 în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Ulterior, din motive de sănătate, se reîntoarce la catedra de Protecție Civilă a Universității de Stat ca șef al acestei subdiviziuni, pe care a condus-o timp de 36 de ani, până în 2007, când a fost numit în funcția de profesor-consultant la aceeași catedră, până în 2011.

Din 2011 și până în prezent, Domnia sa activează în calitate de cercetător științific principal în laboratorul „Inginerie tisulară și culturi celulare” al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Domnia sa rămâne a fi un specialist unic în terapia celulară, prin cercetările teoretice și practice, efectuate cu contribuția consultativă a unor specialiști morfologi, imunologi, embriologi și cliniciști din URSS: I. Lavrișcelea, G.I. Govallo, A.S. Fridinștein (Moscova), F.I. Bogdanov (Kiev), A.S. Cozliuc, N.N. Cereș, I.G. Șroit (Chișinău). Studiile științifice ale profesorului Pavel Ciobanu, multe dintre ele fiind de pionerat, sunt consacrate utilizării celulelor fetale umane în tratamentul deficiențelor de consolidare a fracturilor aparatului locomotor.

În 1982, pentru prima dată în lume, dl Pavel Ciobanu a demonstrat activitatea osteogenetică a culturii de organ cu proprietăți de a produce țesut cartilagin și osos, în lucrarea sa „Биологическая активность аллогенных эмбриональных костномозговых клеток”, publicată în „Бюллетень экспериментальной биологии и медицины”. Astfel, aceste cercetări au fost printre primele care au demonstrat proprietățile excepționale ale celulelor stem embrionare.

Domnia sa este autor a peste 110 lucrări științifice, inclusiv 5 monografii, două articole în publicații internaționale și 7 lucrări instructiv-metodice în domeniul protecției civile și chirurgiei reconstructive. Este autor a 24 de brevete de invenție în medicină, inclusiv în traumatologie, ortopedie și chirurgie reconstructivă. Invențiile elaborate au fost înalt apreciate în cadrul expozițiilor internaționale de invenții din țară și de peste hotare cu 10 medalii de aur, 7 medalii de argint și 4 medalii de bronz.

Dl profesor Pavel Ciobanu a contribuit considerabil la formarea multor generații de medici specialiști, pentru sistemul de sănătate din Republica Moldova, cadre științifico-didactice de înaltă competență pentru *Alma Mater*, instruiți în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la dezvoltarea științei medicale în domeniul celulelor stem, care este un domeniu prioritar de cercetare la nivel mondial.

Pentru activitatea multidirecțională și prodigioasă, profesorul Pavel Ciobanu, este decorat cu: medaliile „Pentru deștelerire”; „Nicolae Testemițanu” și insignele „Eminent al Ocrotirii Sănătății din URSS”, „Eminent al „Cruții roșii” din URSS”, „Eminent al Protecției civile din URSS”.

Senatul, comunitatea universitară, colegii de lucru, discipolii săi, generațiile de foști studenți, actualmente medici în țară și peste hotarele ei, îi aduc cu plecăciune cuvinte de mulțumire și recunoștință dascălului lor – profesorului Pavel Ciobanu, cu sincere urări de multă sănătate și activitate rodnică.

La mulți ani!

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



Este un nume sonor în comunitatea universitară medicală. A instruit generații și generații de medici sanitari, care merg în teritoriu și inițiază populația, oferindu-i o educație sanitară de rigoare.

Născut la 6 iunie 1943, în comuna Scumpia, Fălești, într-o familie de țărani gospodari, Grigore Friptuleac își începe studiile la vârsta de 6 ani. A absolvit școala medie de cultură generală din satul natal, în 1959.

În perioada 1961-1964 își face studiile la Școala de Bază de Medicină din Chișinău, absolvind-o cu mențiune. Grație acestui fapt, obține dreptul de a fi admis fără examene, ca și alți absolvenți eminenți, la Institutul de Medicină din Chișinău, facultatea de Igienă și Sanitarie (ulterior numită Medicină Preventivă, apoi Sănătate Publică). Dornic de a învăța, se integrează cu multă străduință în marea familie studentescă. Reușește să-și facă studiile cu succes și concomitent, să lucreze în calitate de asistent medical în secția chirurgie infantilă de urgență (alături de academicianul Natalia Gheorghiu, de tinerii chirurghi Eva Gudumac, Boris Curajos, Nicolae Șavga, Petru Moroz etc.) la Spitalul Republican de Copii.

Absolvind facultatea în 1970, i se propune postul de asistent universitar la catedra de Igienă generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. S-a integrat reușit în procesul didactic și metodic. Concomitent, activează fructuos în cercetarea științifică cu tema „Caracteristica fiziologo-igienică a lucrătorilor din legumicultură în câmp deschis”, pe care o susține în 1979 și obține gradul de doctor în medicină.

Între anii 1973-77 activează prin cumul în calitate de medic-șef sanitar al Ștabului Republican al Detașamentului Studențesc din Republica Moldova.

Pe parcursul anilor 1978-81, pe lângă lucrul de bază, a prestat munca deloc ușoară de redactor științific netitular la editura Cartea Moldovenească și a redactat circa 25 de cărți din seria „Medicina pentru toți”. În următorii 4 ani, dl Grigore Friptuleac activează prin cumul ca redactor științific la redacția principală a Enciclopediei Moldovei, unde a contribuit considerabil la editarea „Enciclopediei medicale populare” (Chișinău, 1984, 650 p.).

Disponând de abilități metodice și didactice, în perioada 1981-1988, își exercită obligațiile de șef de studii la catedra Igienă generală.

Din 01.02.88 este transferat la catedra de Igienă a facultății Medicină Preventivă, unde este ales prin concurs în postul de conferențiar universitar.

Din 1993 până în prezent, este angajat prin cumul în calitate de șef al laboratorului științific Igiena mediului din cadrul Institutului Moldovenesc de Cercetări Științifice în domeniul Igienei și Epidemiologiei care, ulterior, a suferit mai multe modificări, iar din 1995 este inclus în componența Centrului Național de Sănătate Publică.

În perioada 1995-99, a deținut funcția de decan al facultății Medicină Preventivă, ulterior, împreună cu administrația universității și cu colegii, a contribuit la redeschiderea, în 2003, a facultății Sănătate Publică.

Din 1999, este ales în funcție de șef al catedrei Igienă, pe care o conduce și la ora actuală. În 2001, susține cu succes teza de doctor habilitat cu tema „Evaluarea igienică a factorilor exogeni determinanți în geneza litiazei urinare și elaborarea măsurilor de prevenție a ei”.

În 2004, i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Este categoric în trasarea direcțiilor performante și utile ale Organizației Mondiale a Sănătății, Uniunii Europene, Organizației Internaționale a Muncii etc. Ține cursuri la Igiena mediului, Igiena muncii, în 1994 a fondat cursul Ecologia umană, în 2007 – cursul Promovarea sănătății și Educația pentru sănătate și petrece lucrări practice la un nivel destul de înalt în limbile română și rusă, organizează rezidențiatul în igienă. A elaborat 7 manuale și 4 compendii pentru lucrări practice.

A pregătit și publicat circa 400 de lucrări științifice, inclusiv 7 monografii și 6 inovații. Multe dintre ele, la expozițiile internaționale, au fost apreciate cu medalii de aur, argint și bronz.

Pentru monografia Igiena muncii în agricultură, la care este coautor, dl Friptuleac a devenit Laureat al Premiului F. F. Erisman al Academiei de Științe Medicale din Rusia. Conduce o direcție științifică nouă a catedrei și a laboratorului științific Igiena mediului al Centrului Național de Sănătate Publică (CNSP), realizând o serie de implementări în practică.

Sub conducerea științifică a profesorului Grigore Friptuleac au fost susținute 8 teze de doctori în medicină, iar încă 6 sunt în curs de pregătire. Discipolii domniei sale sunt încadrați în funcții responsabile ale Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice, participă activ, cu multă iscusință și demnitate la formarea cadrelor medicale calificate.

Colaborează în permanență cu medicii practicieni din CNSP, din Centrele de Sănătate Publică municipale și raionale, este frecvent implicat în activitatea practică în domeniul igienei de către Ministerul Sănătății, CNSP, Centrele de Sănătate Publică (CSP) teritoriale.

A participat la realizarea mai multor proiecte naționale (instituționale și din cadrul programului de stat) și internaționale (evaluarea igienică a condițiilor de instruire și de trai ale elevilor cu maladii respiratorii cronice împreună cu specialiștii din SUA; promovarea sănătății și profilaxia maladiilor – cu specialiștii din Germania și Finlanda; adaptarea sănătății publice la schimbările climei – în cadrul proiectelor ONU; evaluarea calității apei potabile în sectorul rural și în instituțiile de învățământ preuniversitar – în cadrul proiectelor UE etc.

Se bucură de autoritate printre studenți, angajații Universității, lucrătorii Serviciului Practic și Științific de Sănătate Publică din țară și de peste hotare. Este membru de onoare al Societății Științifice de Igienă și Sănătate Publică din România, membru al colegiului de redacție al revistelor naționale (Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”; Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină; Cronica Sănătății Publice) și internaționale (Igiena și Sănătate Publică din România, «Здоровье Общества» din Ucraina; «Вода: Гигиена и Экология», Ucraina).

Pe parcursul mai multor ani, a fost membru al senatului și Consiliului Științific al USMF „Nicolae Testemițanu”; Consiliului facultății Medicină; Consiliului Științific al Centrului Național de Sănătate Publică; președinte al Consiliului Științific Specializat „Igiena”; vicepreședinte al comisiei MS de atestare a medicilor-igieniști și a medicilor-laboranți din CSP; vicepreședinte al seminarului științific de profil Igienă; membru al Comisiei de experți a Consiliului Național de Acreditare și Atestare etc.

Lucrează mult asupra popularizării științei medicale. Are publicate multiple broșuri și articole în presa periodică, participă activ în cadrul emisiunilor radio și TV. Este adept al medicinii omului sănătos.

Acest jubileu este propice pentru a face unele totalizări și a trasa noi direcții, a realiza noi proiecte pentru o viață activă, plină de sens și planuri de viitor. În numele Senatului universității, întregii comunități universitare, Vă urăm, dle profesor Grigore Friptuleac, multă sănătate, realizări importante, succese notabile în activitatea de zi cu zi, multă recunoștință din partea discipolilor. La mulți ani, dle Profesor!

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



DEAR COLLEAGUES AND FRIENDS,

It is our great pleasure to invite you on behalf of the Association of Neurosurgeons of Moldova to participate in the 1st Moldo-British Neurosurgical Symposium. It is going to be an important international event for Moldavian Neurosurgery, Spinal Surgery and Neurology, designed to meet the specific needs and interests of specialists from our region. We intend to gather the enthusiastic professionals prepared to interact and share their experience and ideas, debating current standards and exploring future needs. One of the main topics of the Symposium will be Spinal Neurosurgery, which is currently underdeveloped but rapidly growing in our country. We are proud to celebrate this year 60th Anniversary of Neurosurgery in Moldova and would very much appreciate your participation in this important for us meeting.

Yours faithfully,

Grigore Zapuhliu, MD, PhD, Professor
President Association of Neurosurgeons of Moldova
Marcel Ivanov, MD, PhD, MSc, FRCS
Consultant Neurosurgeon and Spinal Surgeon
Honorary Senior Lecturer Sheffield University

Honoured Guests of the Symposium

- Mr. Iurie Leanca**, Prime-Minister of the Republic of Moldova
- Mr. Phil Batson**, British Ambassador in Moldova
- Mr. Andrei Usatai**, Minister of Health of the Republic of Moldova
- Mrs. Nicola Harrington**, UN Resident Coordinator in Moldova
- Gheorghe Duca**, academician, President of the Academy of Sciences of Moldova
- Ion Ababii**, academician, Rector of the University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitsanu"
- Vladimir Hotineanu**, academician, Chairman of the Parliamentary Committee on Health

Presidents of the Symposium

- Professor Grigore Zapuhliu (Moldova)
- Marcel Ivanov, MD, PhD, MS (United Kingdom)

Co-Presidents of the Symposium

- Professor Stanislav Groppa (Moldova)
- Professor Alexandru Ciurea (Romania)

**60 YEARS NEUROSURGERY IN MOLDOVA
1953-2013**



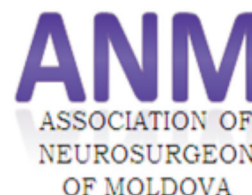
Ministry of Health



"N. TESTEMITANU"



The University Of Sheffield.



1-st Moldo-British International Neurosurgical Symposium

Chisinau, Republic of Moldova
Leograd Hotel & Convention Center

June 13-16, 2013

www.fmbns.md

Invited Speakers

UK

- Mr. David Jellinek, Sheffield
- Mr. Chris Derham, Leeds
- Mr. Jeremy Rowe, Sheffield
- Mr. Hesham Zaki, Sheffield
- Mr. Marcel Ivanov, Sheffield
- Mr. Neil Chiverton, Sheffield
- Mr. Umang Patel, Sheffield

Belgium

- Dr. Patrick Depraetere, Roeselare

Germany

- Professor Ulrich Sure, Essen
- Dr. Med. Friederike Lattig, Ulm
- Dr. Med. Vazifehdan Farzam, Stuttgart

Russia

- Professor Kravetz Leonid, Nijnii Novgorod

Turkey

- Professor Ergun Daglioglu, Ankara

USA

- Muwaffak M. Abdulhak, MD, Detroit