

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Editors

Ion Ababii, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Andrei Usatii**, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor

Gheorghe Ghidirim, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor-in-Chief

Stanislav Groppa, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Managing Editor

Anatol Calistru, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Advisory Board****Yuriy T. Akhtemiychuk**, MD, PhD, Professor, Chernivtsi, Ukraine**Ion Bahnarel**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Alin Bour**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Olga Cernetchi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gheorghe Ciobanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Friptu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Susan Galandiuk**, MD, Professor, Louisville, KY, USA**Mihai Gavriluc**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Victor Ghicavai**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Gladun**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Aurel Grosu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eva Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gabriel M. Gurman**, MD, Emeritus Professor, Beer Sheva, Israel**Eugen Gutu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Raymund E. Horch**, MD, Professor, Erlangen, Germany**Vladimir Hotineanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Hisashi Iwata**, MD, PhD, Emeritus Professor, Nagoya, Japan**Sawa Kostin**, MD, PhD, Professor, Bad Nauheim, Germany**Vitalie Lisnic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Lupan**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergiu Matcovschi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Moldovanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Petru Moroz**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatol Nacu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatoliy V. Nikolaev**, MD, PhD, Professor, Moscow, Russia**Hiram C. Polk, Jr.**, MD, Emeritus Professor, Louisville, KY, USA**Irinel Popescu**, MD, PhD, Professor, Bucharest, Romania**Mihai Popovici**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Viorel Prisacari**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**William B. Rhoten**, PhD, Professor, Macon, Georgia, USA**Gheorghe Rojnovceanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valeriu Rudic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergio Serrano**, PhD, Professor, Milan, Italy**Larisa Spinei**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eugen Tarcoveanu**, MD, PhD, Professor, Iasi, Romania**Gheorghe Tabarna**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valeriy M. Zaporozhan**, MD, PhD, Professor, Odessa, Ukraine**Emeritus Members of the Editorial Advisory Board****Ion Corcimaru**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Constantin Etco**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Filip Gornea**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Marin**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Opopol**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ieremie Zota**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Staff****Valentina Bureatinscaia**

Editorial assistant

Ludmila Covalschi

Romanian copy editor

Vitalie Mazuru

English and Russian copy editor

Ludmila Martinenko

English copy corrector

Curierul medical

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Ministry of Health of the Republic of Moldova
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and PharmacyMinisterul 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. 57, No 3
June 2014**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 after receiving them.

**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

Index for subscription – 32130



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

RESEARCH STUDIES

S. Costin, L. Ciobanu, I. Popovici, V. Cobet, M. Popovici	3
The extracellular matrix collagen in the coronary in-stent restenosis	
C. Lozan-Tirsu	9
Usage of di(μ -s)-bis(chloro-[1-pyridine-2-ylethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper), as substance with antimicrobial activity against <i>Staphylococcus aureus</i>	
V. Turea, N. Gavriluc, G. Esanu, E. Condratiuc	12
Comparative appreciation of the effectiveness antianemic medicinal remedies and correlation between iron deficiency anemia and gastric pathology in children	
C. Spinu, M. Isac, O. Sajen, V. Guriev, Ig. Spinu, P. Scoferta, A. Donos, P. Cristalov	17
Evaluation of immunomodulatory effect of Pacovirin in women vaccinated against hepatitis B	
E. Lesnic, S. Ghinda, V. Zlepca	21
Clinical and immunological correlation in patients with anti-tuberculosis treatment failure	
V. Calancea, A. Tanase, S. Gaibu	29
Quality of life of patients with chronic kidney disease under treatment by hemodialysis	
V. S. Shkolnikov	35
Morphology of the spinal cord of human fetuses 35-36 weeks of intrauterine development	
M. I. Polyvkan	42
Histo- and ultrastructural changes in testis after plastic surgery on posterior wall of inguinal canal in case of indirect inguinal hernia	
D. Y. Vlasenko	44
State of neonatal and remote mortality of children born with extremely low birth weight	
R. Abdullayeva, E. Agaev	48
The neuropharmacological study of diumancal and decursinol – a new generation of calcium antagonists	
I. E. Herasymyuk, S. N. Hdanskyi	54
Morphometric characterization of changes in the circulatory system of liver in the associate injury of thorax and hip	
V. Moscalu	59
The surgical treatment of tricuspid valve diseases	
Gh. Manolache, A. Batrinac, V. Moscalu, O. Cusnir, S. Barnaciuc, V. Morozaan, A. Slobozeanu, N. Ghicavii, A. Timbalari	64
Strategies of the treatment of cardiac prosthetic valve thrombosis	
P. Bors, E. Cheptanaru, V. Corcea, Iu. Guzman, L. Maniuc, O. Repin, E. Virlan	67
Surgical correction of valvular pathology in infants and children. Rezults and perpectives	
V. Morozaan, A. Ureche, S. Barnaciuc, Gh. Manolache, V. Moscalu, S. Voitov, A. Margineanu, A. Batrinac	70
Myocardial revascularization on a beating heart	

REVIEW ARTICLES

V. Ghicavii, Gh. Gushuila, N. Bacinschi	75
Self-treatment and drugs included in the over the counter list	
V. Hotineanu, V. Moraru, P. Bujor, S. Bujor	79
The role of gallbladder motor disfunction and infection in the development of cholelithiasis, etiopathogenic aspects	
N. Boscaneanu	84
Biochemical markers of fetal central nervous system lesions	
O. Turcanu	88
The psychofarmacologic management of suicidal risk in patients with schizophrenia	
S. Suman	94
Organogenesis of biliary pancreaticoduodenal constituents	
I. Moldovanu, C. Curca, E. Bendelic	101
Efficiency of application topical timolol 0.5% prevented migraine attacks	

ARTICLE REVIEW AND REMARKS

V. Cernit, A. Visnevschi, reviewers	103
Article: The "paramedic" profession – present international and national opportunities Authors: V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin, A. Rusu, L. Grib. Curierul Medical, April 2013, Vol. 56, No 2, p. 18-23	

IN MEMORIAM

Diomid Gherman (1928–2014)	105
---	-----

ANNIVERSARIES

Sergiu Matcovschi la 60 de ani	106
Nicolae Bodrug la 60 de ani	107

GUIDE FOR AUTHORS	108
--------------------------------	-----

RESEARCH STUDIES

The extracellular matrix collagen in the coronary in-stent restenosis

S. Costin, L. Ciobanu, I. Popovici, V. Cobet, *M. Popovici

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: popovicim@gmail.com. Manuscript received April 15, 2014; accepted May 16, 2014

Abstract

Background: Extracellular matrix is underlined as an important factor regulating morphofunctional integrity of vascular wall, and is actively involved in vascular remodeling. Although collagen turnover activation is supported in mechanical artery injury, its character remains still unknown in the in-stent restenosis (ISR). The aim of this study is to evaluate the change of collagen type I and type III metabolism and metalloproteinase-2 (MMP2) expression in ISR.

Material and methods: Using the confocal microscopy and immunochemistry techniques, the expression of collagen I and III, the markers of collagen I synthesis and degradation (PICP and CITP), as well as the expression of MMP2 and its tissue inhibitor (TIMMP2) have been assayed in the tissue pattern of ISR taken from 19 died patients. In 24 patients with ISR the markers of collagen I turnover were determined in blood also and compared with markers of 11 healthy persons.

Results: The collagen I degradation is markedly increased in ISR and prevails over its synthesis while the collagen III degradation is enough preserved that led to collagen III/I ratio raising by 4-7 times already in minimal ISR. The CITP value is progressively increasing during restenosis exacerbation that is associated with a similar decline of PICP resulted consequently in a 7-10 fold elevation of the CITP/PICP ratio in muscular media of restenosis. Importantly to note that analogous changes of collagen type I turnover markers are established in blood in patients with ISR: PINP decreasing by 53.32% and CITP rise by 187.6%. The collagen I metabolism modification was accompanied by multiply MMP2 quantity increase and TIMPP2 diminution.

Conclusions: 1. Extracellular matrix reorganization is a hallmark of the in-stent restenosis basically being exhibited by excessive collagen I degradation and preserved collagen III, splitting in conditions of MMP2/TIMMP2 ratio raising proportionally to ISR degree. 2. The shift of the circulating markers of collagen I turnover (PINP and CITP) is near to marker dynamics estimated in restenosis tissue that suggests their diagnostic and predictive role concerning ISR evolution.

Key words: collagen markers, in-stent restenosis.

Colagenul matricei extracelulare în restenoza coronariană intra-stent

Introducere

Datele mai multor studii clinico-experimentale, precum și evidențele noastre anterioare, demonstrează semnificația patogenetică a celulelor musculare netede vasculare (CMNV) în hiperplazia neointimei, substratul morfologic al restenozei intra-stent, care evoluează după angioplastia coronariană cu implantare de stent de regulă la distanța de 5-7 luni [1, 2, 3, 4]. Numărul de miocite cu fenotip secretor acumulate în zona neointimei se corelează concludent cu gradul restenozei intra-stent (RIS), precum și cu numărul de macrofage stocate de origine circulatorie.

Procesul de migrare și proliferare nu este inerent celulelor musculare netede vasculare cu fenotip contractil, patternul căruia este controlat prin mai multe mecanisme, unul din care se atribuie micro-ARN-143/145. Micșorarea în diferite condiții patologice (e.g. excesul de Ang II, stresul oxidativ, răspunsul inflamator nespecific) a expresiei acestuia conduce la creșterea ratei miocitelor cu fenotip secretor (sau sintetic), care devin o sursă de eliberare a substanțelor biologice active și sunt predispușe la proliferare și migrare.

Totodată, migrarea CMNV este înfrântată de lamina elastică externă și dependentă de starea matricei extracelulare

(MEC). Proteinele scheletice de bază ale MEC sunt colagenul de tip I și III (80-95%), restul fiind pe seama lamininei, elastinei, fibronectinei, vimentinei și B-tubulinei. Colagenul de tip IV este componenta structurală principală a laminelor elastice externă și internă. În arterele coronariene, expresia colagenului III în MEC crește odată cu capacitatea vasocontractilă și nivelul stresului mecanic exercitat de miocard. Astfel, colagenul III este, îndeosebi, opulent în arterele coronariene musculare endocardice.

În cultură de CMNV preparată cu factori ce stimulează proliferarea și creșterea celulară, s-a constatat majorarea expresiei nivelului RNA din matricea extracelulară ce controlează sinteza colagenului de tip I, fibronectinei și, în special, a colagenului de tip III [5].

Prin urmare, matricea extracelulară poate fi activ supusă unei reorganizări în contextul ultrajului CMNV spre proliferare și, deci, spre migrare. Mai mult decât atât, colagenul fibrilar inhibă *per se* proliferarea celulelor musculare netede din artere, proces mediat prin intermediul ciclinelor A și E, iar reducerea indicelui de proliferare a CMNV în cadrul alterării aterosclerotice sau injuriei mecanice a vaselor este asociată de modificări structurabile notabile ale matricei

extracelulare, manifestate prin augmentarea sintezei și/sau degradării colagenului fibrilar.

Rolul CMNV în remodelarea vasculară are destule doze, iar activarea sau inhibiția metaloproteinazelor MMP se anunță un mecanism oportun.

Activarea MMP este potențată de mai mulți factori (citokinele proinflamatoare, radicalii liberi de oxigen, triptaze și chimaze etc.), iar mastocitele eliberează diferite familii de enzime (e.g. MMP2 și MMP9) în variate paterne de condiționare, care asociază leziunea vasculară, inflamația și disfuncția endotelială. Degranularea mastocitelor impune, de asemenea, eliberarea TNF- α (factorul de necroză a tumorii alpha), care pe lângă capacitatea de a declanșa un răspuns inflamator mediază expresia și activarea MMP2 (colagenaza 4 sau gelatinaza 2).

În prezent nu sunt evidențe certe privind caracterul modificării MEC în restenoza intra-stent, al *turnover*-lui proteinelor scheletice principale: colagenului de tip I și III, precum și ale expresiei metaloproteinazelor matricei. Această abordare poate traduce noi aspecte conceptuale ale remodelării coronariene negative, predictorii ai restenozei, precum și ținte terapeutice în vederea prevenirii farmacologice a evoluției RIS.

Scopul studiului: evaluarea modificărilor metabolismului colagenului de tip I și III în restenoza coronariană intra-stent, precum și a rolului metaloproteinazei-2.

Obiective

1. Aprecierea expresiei colagenului fibrilar și degradat de tip I și III în peretele arterei coronariene cu RIS.
2. Estimarea ratei de sinteză și degradare a colagenului de tip I prin cuantificarea markerilor specifici în peretele arterei coronariene cu RIS, cât și sângele pacienților care au dezvoltat RIS după angioplastie.
3. Determinarea expresiei și cantității MMP2, precum și a inhibitorului ei tisular specific (TIMMP2) în peretele arterei coronariene cu RIS.

Material și metode

Utilizând tehnici de microscopie confocală și imunohistochimie, expresia și cantitatea colagenului fibrilar și degradat de tip I și III, precum și MMP2 și TIMMP2 s-a evaluat în patternul tisular al segmentelor coronariene cu RIS preluate de la 19 pacienți decedați. De asemenea, au fost determinate valorile cantitative ale markerilor specifici ai *turnover*-ului colagenului de tip I:

- PICP (propeptidul C-terminal), markerul sintezei.
- CITP (telopectidul C-terminal), markerul degradării.

Drept indicii de referință au fost consemnate evidențele decelate în segmentele coronariene adiacente fără semne de remodelare vasculară negativă.

Markerii de sinteză (PINP – propeptidul N-terminal) și degradare (CITP) al colagenului de tip I au fost determinați și în sânge la 24 de pacienți cu RIS. Markerii respectivi determinați la 11 persoane sănătoase (lotul martor) au servit drept indici de referință.

Materialul cifric a fost analizat statistic, semnificația discrepantei fiind evaluată conform criteriului t-Student. Marja de eroare < 5% a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate

Datele microscopiei confocale demonstrează, că pentru restenoza intra-stent este caracteristică prevalența degradării colagenului de tip I asupra ratei de sinteză *de novo* atât în media vasului, cât și în zona restenozei (fig. 1).

Panourile: A sus – vas normal (lotul de referință); A jos – RIS de grad minimal; B sus – RIS moderată; B jos – RIS severă.

Imaginile suprapuse (panourile din dreapta) demonstrează prevalența semnificativă a colagenului degradat asupra colagenului sintetizat *de novo* preponderent în media vasului și în zonele de restenoză.

Important de menționat, că degradarea colagenului I progresa odată cu avansarea gradului de restenoză, iar atenuarea sintezei *de novo* a colagenului I, dimpotrivă, devine mai accentuată. Prin urmare, evoluția RIS se manifestă prin periclitarea matricei extracelulare, iar acumularea colagenului denaturat în zona neointimei determină gradul de proliferare a acesteia și, deci, severitatea restenozei. Cuantificarea markerilor de sinteză și degradare a colagenului I facilitează estimarea dimensiunii acestui proces (fig. 2).

Rata de sinteză a colagenului nu este modificată semnificativ în RIS de grad minimal, dar se reduce brusc deja în restenoza moderată. Valoarea markerului PICP se estimează micșorată de 3-3,5 ori față de indicii de referință în media musculară și peretele integral al segmentului coronarian. Avansarea RIS la grad sever determină micșorarea încă cu 7-12% a markerului de sinteză a colagenului I, fapt ce extinde reculul vs markerul de referință peste o diferență de 5 ori. În zona de restenoză, declinul PICP în gradele moderat și sever față de gradul minimal este considerabil și atinge în medie cote de 11-20%.

Pe acest fundal, se urmărește augmentarea notabilă a degradării colagenului de tip I. Markerul specific, CITP demonstrează o elevare concludentă deja în RIS de grad moderat cu circa 250 și 420% peste indicii de referință în peretele integral și, respectiv, media musculară. În adventicea segmentului coronarian cu RIS moderată CITP depășește cu aproximativ 50% indicii de referință, iar în RIS severă – cu peste 80% ($p < 0,05$). În paternele restenozei de grad moderat și sever CITP excelează prin valori semnificativ elevate față de RIS minimal de 3-3,3 ori.

Modificările iminente ale PICP și CITP decelate în RIS au condus la creșterea marcată a raportului CITP/PICP față de indicii de referință, care în RIS moderată-severă atinge cote de 4-6 ori în peretele integral și 7-10 ori în media musculară.

De remarcat, că modificări similare ale markerului de sinteză și degradare a colagenului de tip I au fost stabilite și în serul pacienților cu restenoză intra-stent comparativ cu indicii de referință (tab. 1).

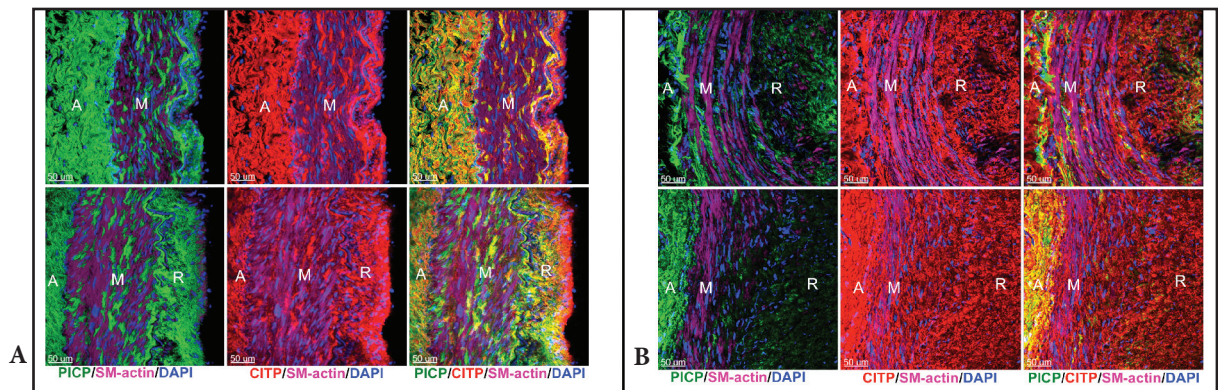


Fig. 1. Imagini confocale ale arterei coronariene colorate prin imunohistochimie triplă cu anticorpi către colagenul I *de novo* sintetizat (PICP), colagenul I degradat (CITP) și SM-actină. Nucleele sunt colorate în albastru cu DAPI.

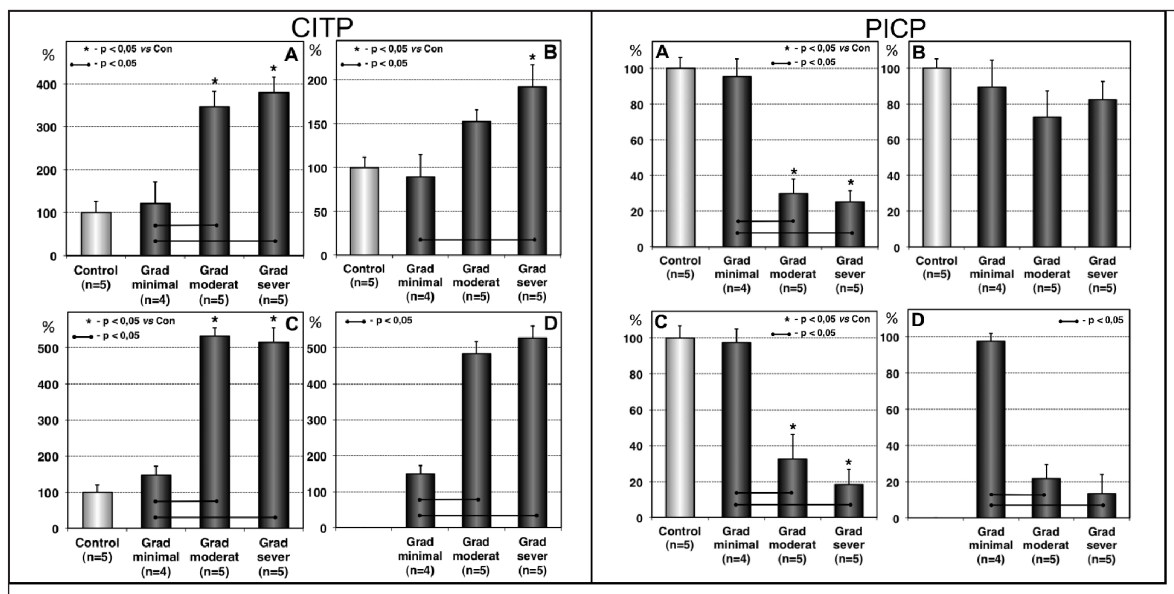


Fig. 2. Devierile cantitative ale CITP și PICP, precum și raportul lor în patternul tisular al RIS: A – peretele integral; B – adventice; C – media musculară; D – zona restenozei.

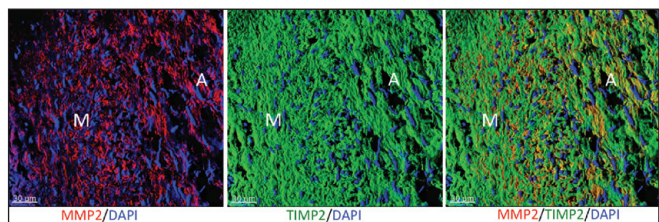


Fig. 3. Imunocolorație de MMP2 și TIMP2 în control (panoul din stânga) sau în restenoză de grad minimal (panourile din dreapta).

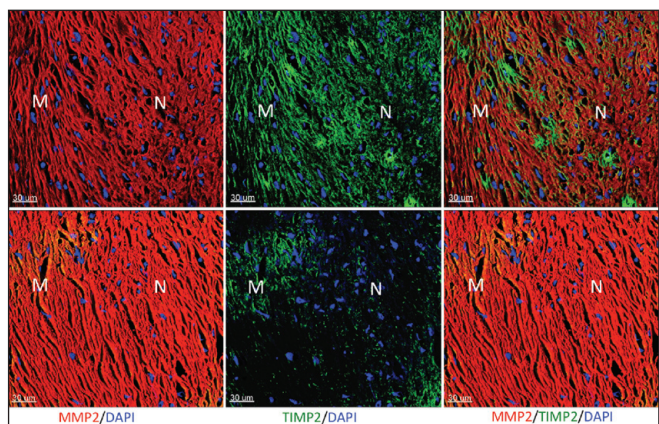


Fig. 4. MMP2 și TIMP2 în RIS de grad moderat (panourile de sus) și RIS grad sever (panourile de jos).

Tabelul 1

Valorile cantitative serice ale PINP, CITP și raportul lor

Indice	Martor (n = 11)	Restenoză intra-stent (n = 24)
PINP, μg/L	86,94 ± 5,84	40,58 ± 1,17 -53,32%; p < 0,01
CITP, μg/L	4,36 ± 0,21	12,54 ± 1,32 +187,6%; p < 0,001
CITP/PINP	0,05	0,31 +520%; p < 0,001

Nivelul circulant al PINP este cu 53,32% sub nivelul martor, iar CITP elevelază cu 187,6% peste indicele de referință. Drept urmare raportul CITP/PINP s-a majorat cu 520%.

Prin urmare, caracterul modificării markerilor circulanți PICP și CITP reflectă pertinent patternul metabolismului colagenului de tip I în segmentele coronariene cu RIS după abordarea lor prin angioplastie. Creșterea raportului sanguin CITP/PINP la pacienții expuși corecției leziunilor coronariene prin implantare de stent ar fi un predictor plauzibil al intensității scindării colagenului I, acumulării colagenului degradat în zona neointimei și, corespunzător, al riscului evoluției restenozei intra-stent.

Evaluările cantitative ale MMP2 și TIMMP2 în patternul

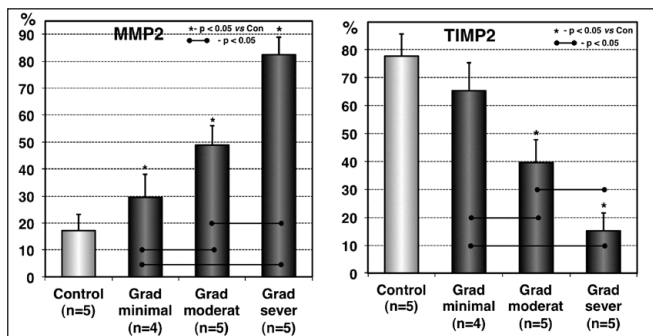


Fig. 5. Valorile cantitative ale MMP2 și TIMMP2 în restenoza intra-stent.

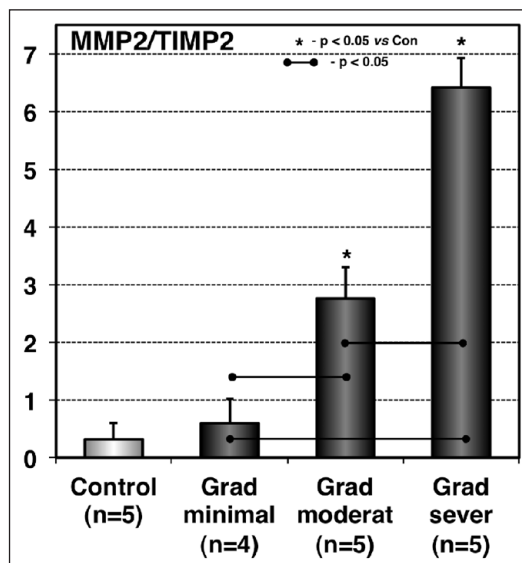


Fig. 6. Raportul MMP2/TIMP2 în diferite grade de RIS.

tisular al segmentului coronarian cu RIS aduce la apel un factor causal important al degradării manifeste a colagenului (fig. 3).

Rezultatele cantitative indică creșterea semnificativă aproape dublă a MMP2 (colagenazei IV) deja în gradul minim de RIS. Elevelarea atinge o rată triplă în gradul moderat de RIS, iar restenoza severă se impune prin majorarea cantitativă a MMP2 de 5 ori. Indicele cantitativ al inhibitorului tisular specific (TIMMP2) se înjumătățește în gradul moderat de RIS (p < 0,05), iar în restenoza severă descrește la o rată de peste 5 ori.

Ca urmare raportul MMP2/TIMP2 crește progresiv pe palierul evoluției restenozei, incrementul fiind statistic concludent deja în gradul moderat al RIS (fig. 4).

Valoarea acestuia crește de circa 6 ori în restenoza moderată și peste 30 de ori în restenoză severă.

Așadar, creșterea valorii CITP în restenoză intra-stent, ca un indicator al gradului de scindare a colagenului I, se corelează autentic cu creșterea MMP2 și a raportului MMP2/TIMP2, fapt ce indică semnificația patogenetică a factorilor ceea ce determină mărirea expresiei metaloproteinazelor și degradarea proteinei principale a matricei extracelulare (fig. 6).

Cu toate acestea, degradarea colagenului de tip III a fost notabil mai limitată, comparativ cu cea a colagenului de tip I, fenomen iminent al restenozei intra-stent, care a determinat creșterea considerabilă a raportului colagen III/colagen I (fig. 5).

Atât în peretele integral, cât și media musculară, raportul

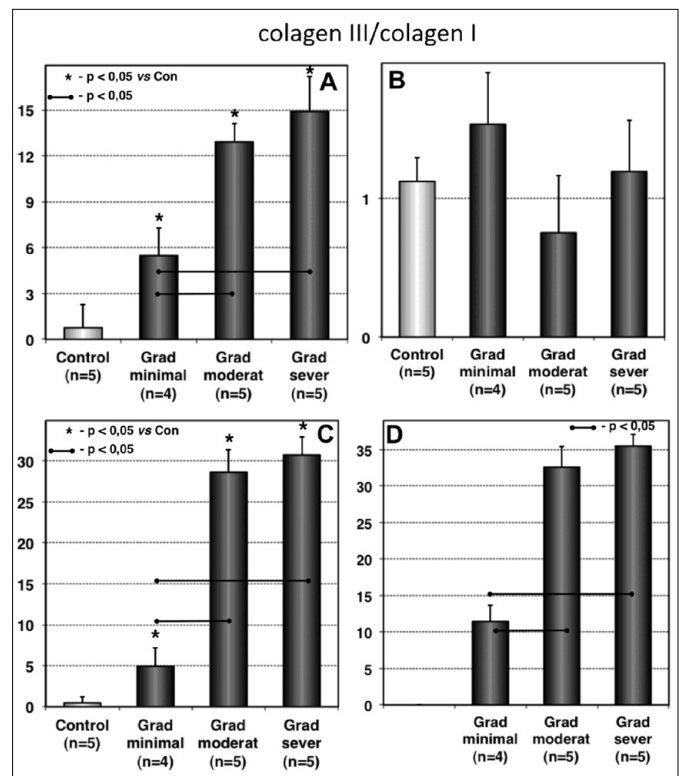


Fig. 7. Raportul colagen III/colagen I în restenoza intra-stent: A - peretele integral; B - adventice; C - media musculară; D - zona restenozei.

colagen III/I a crescut semnificativ deja în restenoza minimă, de 4-7 ori. Sporul raportului devine categoric în restenoza moderată și severă, atingând valori ale incrementului cuprinse între 20-30 de ori.

În adventice variațiile raportului nu sunt semnificative.

Estimările inerente zonei restenozei indică un raport al colagenului III/I în RIS moderată-severă majorat statistic de 2,5-3 ori față de indicele restenozei minimale (fig. 7).

Discuții

Cercetarea noastră a fost proiectată asupra matricei extracelulare a segmentului coronarian cu restenoză intra-stent după angioplastie în vederea stabilirii particularităților metabolismului proteinelor scheletice principale, colagenului I și III. Pentru cuantificarea ratei de sinteză și degradare a colagenului I au fost determinați markerii specifici în patternul tisular al RIS (PICP și CITP), precum și în sânge la pacienții care au dezvoltat restenoză intra-stent (PINP și CITP).

Evidențele obținute indică fenomenul degradării sporite a colagenului I, în timp ce rata de sinteză a acestuia este diminuată. Valoarea CITP crește progresiv odată cu gradul de restenoză în media musculară și peretele integral al segmentului coronarian abordat, comparativ cu indicii de referință, iar în RIS moderată și severă, incrementul este multiplu. Rata de sinteză a colagenului I, de asemenea, descrește în proporție cu gradul RIS, fapt ce a rezultat în mărirea concludentă a raportului CITP/PINP.

Ambii markeri ai *turnover*-ului colagenului I se află în relații stoichiometrice cu moleculele de colagen sintetizate sau degradate, raportul fiind de 1:1, procolagenul I sintetizat de fibroblaste conținând propeptide C-terminale și N-terminale [6].

Degradarea intracelulară a colagenului este dependentă de acțiunea catepsinelor și proteazelor serinice, iar în spațiul extracelular de metaloproteinaze.

Noi am depistat majorarea expresiei metaloproteinazei 2 (colagenazei IV sau gelatinazei 2) în raport direct cu gradul RIS, inhibitorul ei tisular specific (TIMP2) fiind în declin comensurabil. Astfel, se poate admite că activarea MMP2 și/sau reducerea TIMP2 este o cauză a degradării excesive a colagenului I.

În acest context, G. Jones și colab. (2009) au relatat că evoluția RIS la pacienții expuși angioplastiei este asociată de niveluri plasmatiche crescute și ale altor metaloproteinaze, cum ar fi MMP3 și MMP9 [7].

M. Katsaros și colab. (2010) au demonstrat legătura strânsă dintre nivelurile ridicate ale MMP2 și MMP9 la pacienții cu risc înalt al RIS chiar și după implantarea stenturilor farmacologic active [8].

Citokinele proinflamatoare se anunță printre factorii care activează MMP, iar pe de altă parte, produsele degradării colagenului exacerbează răspunsul inflamator nespecific și facilitează motilitatea CMNV. Rolul inflamației și impactului citokinelor în evoluția RIS și complicațiilor cardiovasculare majore după angioplastie este decelat de noi și relatat de mai mulți autori [9, 10, 11].

Colagenul fibrilar inhibă proliferarea celulelor musculare netede vasculare, micșorează capacitatea lor de migrare și expresia receptorilor MEC. Prin urmare, reducerea cantitativă a acestuia grație micșorării sintezei *de novo* (*i.e.* declinul PICP) sau activării degradării (*i.e.* elevarea CITP) se anunță drept un factor important de facilitare și susținere a migrării și proliferării CMNV.

În plus, activarea MMP2 contribuie la scindarea colagenului IV din structura laminei elastice externe, fapt care înlesnește procesul de migrare a celulelor musculare netede cu fenotip secretor spre neointimă.

Deci, activarea metaloproteinazelor are cel puțin 2 semnificații patogenetice vizavi de dezvoltarea RIS: (1) acumularea moleculelor de colagen degradat în zona neointimei, care în asociere cu celulele musculare netede cu fenotip secretor constituie componentele de bază (moleculară și celulară) a fenomenului de hiperplazie a neointimei.

Cu toate acestea, degradarea colagenului III este mult mai limitată *versus* colagenul I, iar sinteza lui majorată, inerență care a condus la creșterea raportului colagen III/colagen I în media musculară și peretele integral al segmentului coronarian cu RIS. Posibil, colagenul III este mai rezistent la acțiunea MMP2.

Este semnificativ, că date similare au fost publicate recent de către C. Manhenke și colab. (2014), care au stabilit creșterea nivelului circulant al markerului degradării colagenului de tip I și al markerului de sinteză a colagenului III la pacienții expuși angioplastiei în contextul corecției infarctului miocardic cu elevarea segmentului ST [12]. Autorii au urmărit elevarea acestor niveluri pe o perioadă postprocedurală de 12 luni.

Elevarea sanguină a markerului de sinteză a colagenului III (PIIINP sau PIIICP) este un factor cu valoare predictivă asupra evoluției clinice și funcționale la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă [13].

Colagenul de tip III al MEC este cantitativ inferior față de colagenul de tip I, dar proprietățile lui elastice sunt mult mai joase, respectiv creșterea ratei lui în structura matricei extracelulare afectează complianța vasculară și reactivitatea coronariană.

Studiul EPHEBUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) a demonstrat valoarea predictivă a markerilor degradării colagenului I și sintezei colagenului III, estimați în sângele pacienților cu infarct miocardic suportat asupra evoluției insuficienței cardiace și supraviețuirii [14].

În studiul nostru, modificările markerilor circulanți ai sintezei și degradării colagenului de tip I la pacienții cu RIS, confirmată angiocoronarografic, au fost analoage markerilor determinați în patternul tisular al restenozei. Deci, utilizarea markerilor circulanți ai sintezei și degradării colagenului de tip I, precum și colagenului de tip III poate fi o posibilitate fiabilă de evaluare a matricei extracelulare și a riscului RIS la pacienții expuși angioplastiei.

Data fiind implicarea patogenetică a matricei extracelulare în restenoza intra-stent și remodelarea coronariană ne-

gativă, modularea sintezei și degradării colagenului I și III poate fi o țintă oportună a manevrelor terapeutice direcționate spre prevenirea RIS și complicațiilor cardiovasculare majore (infarctul miocardic acut, angina pectorală instabilă etc.) după angioplastie.

La această conotație sunt relevante efectele antagoniștilor nespecifici (spiro lacton) și specific (eplerenon) ai receptorilor aldosteronului sau ale inhibitorilor formării Ang II.

Statinele și acizii grași Omega-3, de asemenea, sunt vizate drept remedii cu capacitate de inhibiție a activității și expresiei metaloproteinazelor matricei extracelulare, și pot fi, deci, angrenate în prevenirea și corecția restenozei intra-stent.

Concluzii

1. Reorganizarea matricei extracelulare este un pattern structural iminent al restenozei intra-stent, care se manifestă prin creșterea degradării colagenului de tip I și reducerea sintezei lui, precum și prin creșterea ratei colagenului de tip III.

2. Modificările markerilor sintezei și degradării colagenului I atestate în sângele pacienților cu restenoză intra-stent (PINP și CITP) sunt analoage celor depistate în patternul tisular al segmentului coronarian cu RIS, iar markerii circulanți pot fi, astfel, predictorii ai periclitării MEC și riscului evoluției RIS.

3. Creșterea expresiei MMP2 și micșorarea cantitativă a inhibitorului ei tisular specific (TIMMP2) reprezintă un factor notabil al periclitării matricei extracelulare și metabolismului colagenului de tip I. Colagenaza IV poate fi o țintă a manevrelor farmacologice direcționate spre corecția și prevenirea RIS.

References

1. Goel S, Guo LW, Kent K. Mechanisms of post-interventional remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2012;96(3):363-371.
2. Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents. *Circ. J.* 2009;73:615-621.
3. Habara M, Terashima M, Nasu K, et al. Morphological differences of tis-

sue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2013;14:276-284.

4. Popovici M, Popovici I, Kostin S, et al. Predictors of neointima hyperplasia in in-stent restenosis. ESC Congress, 2012; abstr. 26864.
5. Liao G, Chan LM. Regulation of extracellular matrix RNA levels in cultured smooth muscle cells. Relationship to cellular quiescence. *J. Biol. Chem.* 1989;264(17):10315-10320.
6. Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, et al. The relationship between serum markers of collagen turnover and cardiovascular outcome in the elderly/clinical perspective. *Circ. Heart Fail.* 2011;4:733-739.
7. Jones G, Tarr G, Phillips L, et al. Active matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis. *Atherosclerosis.* 2009;207:603-607.
8. Katsaros M, Kastl S, Zorn G, et al. Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated activity of matrix metalloproteinase -2 and -9. *J. Am. Coll. Cardiol. Int.* 2010;3(1):90-97.
9. Cobeț V, Ciobanu L, Panfile E, et al. Factors influencing coronary remodeling after stenting. ESC Congress, Frontiers in Cardiovascular Biology, 2014; abstr. 75335.
10. Shuichi Y, Shichiro A, Tomoaki K, et al. Late-phase inflammatory response as a feature of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. *Coronary Artery Disease.* 2013;24(5):368-373.
11. Niccoli G, Dato I, Imaeva A, et al. Association between inflammatory biomarkers and in-stent restenosis tissue features: an Optical Coherence Tomography Study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2014; doi:10.1093/ehjci/jeu035.
12. Manhenke C, Ueland T, Jugdutt B, et al. The relationship between markers of extracellular cardiac matrix turnover: infarct healing and left ventricular remodeling following primary PCI in patients with first-time STEMI. *Eur. Heart J.* 2014;35(6):395-402.
13. Sugimoto M, Masutani S, Seki M, et al. High serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide in patients with congenital heart disease. *Heart.* 2009;95:2023-2028.
14. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) Study. *Circulation.* 2009;119:2471-2479.



Usage of di(μ -s)-bis{chloro-[1-pyridine-2-ylethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper}, as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*

C. Lozan-Tirsu

Department of Microbiology, Virusology and Immunology
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Corresponding author: karo_lina_ro@yahoo.com. Manuscript received March 19, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: This work relates to chemistry and medicine, namely to a biologically active coordination compound of copper from the class of thiosemicarbazones of transition metals, which can be used as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*.

Material and methods: The antimicrobial activity has been studied in vitro in liquid nutritive media [peptone broth, 2%, pH 7.0] by means of using the method of successive dilutions. The substances were dissolved in DMSO at a concentration of 10 ml, the subsequent dilutions were prepared in peptone broth. The reference strains *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, and *Salmonella abony*, *Shigella sonnei* were used as reference culture. Appreciation of the lowest inhibitory concentration and minimal bactericidal concentrations were performed by the standard method described in the literature.

Results: The obtained experimental data show, that this di(μ -S)-bis{chloro-[1-pyridine-2-ylethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper exhibits high antimicrobial activity against selective bacteria of the *Staphylococcus aureus*, that exceed 80-259 times the same characteristics of structural analogue.

Conclusions: The new synthesized coordinative compounds of copper demonstrate high bacteriostatic and bactericide activity against a wide spectrum of both gram-positive as well as gram-negative microorganisms. The experimentally obtained data demonstrate that (di(μ -S)-bis{chloro-[1-pyridine-2-ylethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper), show high selective antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, which exceeds the analogous features of structural analogue by 80-259 times. Di(μ -S)-bis{chloro-[1-pyridine-2-ylethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper) compounds have bacteriostatic and bactericide activity against gram-positive bacteria between the concentrations of 0.00056-0.14mg/ml and gram-negative bacteria between 0.58-75 mg/ml.

The identified properties of nominated compounds present interest because of expanding arsenal of antimicrobial remedies and can be used for combating the strains of microorganisms which are resistant to traditional drugs.

Key words: gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, antibacterial activity.

Utilizarea a di(μ -s)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metilthiosemicarbazono(1-)]cupru}, în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*

Întroducere

Rezistența antimicrobiană este rezultatul inevitabil al evoluției darwiniste – naturală de selecție și de supraviețuire a celui mai adaptat. Actualmente, tot mai multe bacterii achiziționează rezistență la anumite antibiotice. Conform prognozelor diferitor centre microbiologice și medicale, deja peste 10-20 ani, toate microorganismele vor acapara rezistență la antibiotice [1, 2]. Lupta cu “nevăzută” lume a microorganismelor este inegală și, din păcate, nu întotdeauna în favoarea omului. Multă vreme considerată o teorie conspirativă, rezistența la antibiotice a devenit o problemă cât se poate de reală, o preocupare cotidiană pentru medici. Apariția rezistenței a fost accelerată prin utilizarea excesivă a antibioticelor în asocieri cu plasticitatea remarcabilă a geneticii microorganismelor. Infecțiile produse de microorganismele rezistente reprezintă o problemă de urgență pentru sănătatea publică, determinând un nivel înalt de morbiditate și mortalitate, eșecuri terapeutice și costuri tot mai ridicate pentru îngrijirile medicale.

Întrebunțarea pe scară largă a preparatelor antimicrobiene a dus la apariția tulpinilor multirezistente la antibiotice, creșterea incidenței maladiilor infecțioase și agravarea evoluției tabloului clinic.

Emergența rezistenței și multirezistenței la antibiotice a intensificat preocupările pentru descoperirea prepara-

lor antimicrobiene pentru tratamentul bolilor infecțioase. A împiedica creșterea rezistenței antimicrobiene în vederea asigurării unui act medical eficace și a păstrării sănătății publice reprezintă un motiv serios în vederea continuării eforturilor de a reduce consumul nejustificat de antibiotice, dar și de utilizare corectă a acestora [1, 2, 8].

O problemă actuală a celor care lucrează în programele antimicrobiene pentru blocarea rezistenței microbiene, transmiterii infecțiilor, constă în elaborarea remediilor antibacteriene cu activitate mai înaltă și toxicitate mai joasă decât preparatele antimicrobiene existente, utilizate în practica medicală.

Prin urmare, rămân a fi prioritare în continuare, studiile de evaluare și elaborare a preparatelor noi antimicrobiene eficiente în combaterea tulpinilor rezistente de bacterii.

Astfel, **scopul** prezentei lucrări constă în studierea proprietăților antimicrobiene ale compușilor coordinativi ai di(μ -s)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metilthiosemi-carbazono(1-)]cupru}.

Material și metode

Baza de studiu o constituie Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitsanu”, laboratorul microbiologic al Centrului de Epidemiologie a Bolilor Extrem Contagioase și Securitate Biologică a Centrului Național de Sănătate Publică.

În calitate de obiect de studiu, au fost incluse tulpinile de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* "S-form" și *Salmonella abony* ГИСК 03/03y. Compușii coordinativi ai di(μ -s)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemi-carbazono(1-)]cupru} au fost sintetizați la Catedra Chimie anorganică, Universitatea de Stat din Moldova.

Determinarea activității antimicrobiene a compușilor a fost efectuată în mediu nutritiv lichid prin metoda diluțiilor succesive. Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard descrisă [3, 4, 7].

Rezultate și discuții

De regulă, rezistența *Staphylococcus aureus* este determinată de producerea β -lactamazei și existența proteinei suplimentare legate de penicilina 25 (PLP2a). În cazul când tulpinilor de *Staphylococcus aureus* le lipsesc mecanismele de rezistență menționate, ele sunt sensibile la toate preparatele β -lactame. *Staphylococcus aureus* care posedă β -lactamaze (penicilinaze) poate hidroliza penicilinele naturale și semisintetice, cu excepția oxacilinei și meticilinei. Celelalte preparate antimicrobiene β -lactame (penicilinele, cefalosporinele generațiilor I, II, IV și carbopenemele) își păstrează activitatea față de tulpinile producătoare de β -lactamaze.

Marcherul exprimării mecanismului PLP2a este rezistența la oxacilină și meticilină. Astfel de tulpini au primit denumirea de stafilococi meticilinorezistenți [1, 2, 8].

Screening-ul compușilor noi sintetizați, de origine chimică, a permis selecția noilor compuși chimici și obținerea dozelor optime de acțiune și, ca urmare, s-a demonstrat că manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme atât gram pozitive, cât și gram negative.

Unul din acești compuși este un complex de cupru biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, și anume di(μ -s)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru} (fig. 2), care manifestă activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

Din compușii coordinativi, care inhibă creșterea și multiplicarea *Staphylococcus aureus*, cel mai înalt efect antimicrobian a fost obținut în cazul di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) (fig. 1) [11] (analogul structural) cu formula:

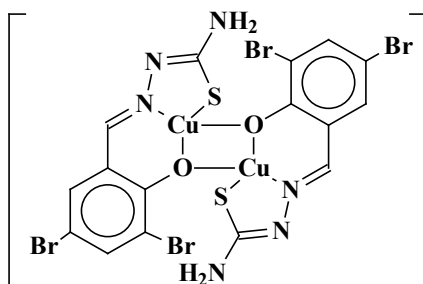


Fig. 1. Complexul di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru).

Dezavantajele complexului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din genul *Staphylococcus* în limitele concentrațiilor 0,072-600 μ g/ml, însă nu realizează activitate antimicrobiană înaltă față de microorganismele gram negative.

Complexul di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru}: cu formula (fig. 2) posedă activitate antimicrobiană față de specia *Staphylococcus aureus*, care depășește de 80-259 ori caracteristicile analoage ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosaliciliden-tiosemicarbazidocupru) [11] (analogul structural).

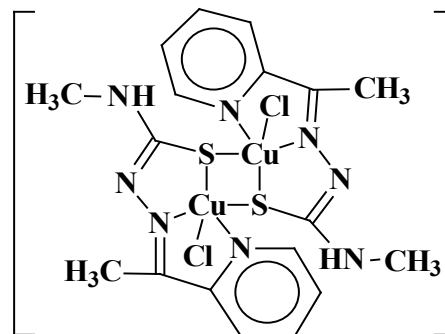


Fig. 2. Complexul di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru}.

Analiza comparativă a di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru} [5, 6, 9, 10] cu di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) [11] demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a complexului unui ion de clor și înlocuirea fragmentului 3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonei cu 2-acetilpiridinic. În afară de aceasta, în compusul revendicat atomul de hidrogen al grupei NH_2 -marginale a azometinei este înlocuit cu grupul metilic. Datorită acestor particularități în structura di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru} se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

În studiu, pentru prima dată în calitate de inhibitori de creștere și multiplicare a microorganismelor gram pozitive și gram negative se propun compușii di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru}.

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru} sunt prezentate în tabelul 1, din care se vede că 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și dihidratul clorurii de cupru (II) inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele testate, iar compusul sus numit posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,00056-0,14 μ g/ml față de bacteriile gram pozitive și 0,58-75,0 μ g/ml față de microorganismele gram negative. Pentru comparație, în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) – analogul structural al compusului studiat [11], care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele șirului tiosemicarbazonic, descris în literatura de specialitate.

Tabelul 1

Concentrația minimă de inhibiție (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CBM) a compusului coordinativ revendicat față de microorganismele gram pozitive și gram negative ($\mu\text{g/ml}$)

Compusul	Microorganismele gram pozitive				Microorganismele gram negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigella sonnei</i> "S-form"		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03	
	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM
Compușii inițiali ^{a)}	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
Di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentio-semicarbazidocupru) (analog structural)	0,145	0,145	b	b	18,7	37,5	b	b	b	b
Di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono-(1-)]-cupru}	0,00056	0,0018	0,14	0,14	0,58	0,58	0,58	2,34	9,37	75

Datele experimentale obținute demonstrează, că di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono-(1-)]-cupru} manifestă activitate selectivă antimicrobiană înaltă față de *Staphylococcus aureus*, care depășește de 80-259 ori caracteristicile analogice ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentio-semicarbazidocupru) [11] (analogul structural).

Concluzii

1. Compușii coordinativi ai cuprului nou sintetizați manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganismele atât gram pozitive cât și gram negative.

2. Datele experimentale obținute demonstrează, că di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono-(1-)]-cupru} manifestă activitate selectivă antimicrobiană înaltă față de *Staphylococcus aureus*, care depășește de 80-259 de ori caracteristicile analogice ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentio-semicarbazidocupru) (analogul structural).

3. Compușii di(μ -S)-bis{cloro-[1-piridin-2-iletanon-4-metiltiosemicarbazono-(1-)]-cupru} posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,00056-0,14 $\mu\text{g/ml}$ față de bacteriile gram pozitive și 0,58-75,0 $\mu\text{g/ml}$ față de microorganismele gram negative.

4. Proprietățile depistate ale compușilor nominalizați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și pot fi utilizate pentru combaterea tulpinilor de microorganismele rezistente la medicamentele tradiționale.

References

1. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Surveillance report. Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC, 2010. www.ecdc.europa.eu.
2. Bronzwaer S, Lonnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill*. 2004;9:30-34.
3. Buiuc D. Microbiologie clinică [Clinic microbiology]. București, 1998;435-448.
4. Buiuc D, Neagu M. Tratat de microbiologie clinică. [The treatise of clinic microbiology]. București, 1999.
5. Chumakov Iu, Tsapkov VI, Gulya AP. *Coordinatsionnaya khimia [Coordination chemistry]*. 2006;32(10):77.
6. Chumakov IuM, Tsapkov VI, Jeanneau E, et al. Crystal structures of copper(II) chloride, copper(II) bromide and copper(II) nitrat complexes with piridin-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. *Cryst. Report*. 2008;53(5):786-792.
7. Galețchi P, Buiuc D, Plugaru Ș. Ghid practic de microbiologie medicală [Practical guide to medical microbiology]. Chișinău: Știința, 1997;86-101.
8. Jehl F, Chomorat M, Weber M, et al. De la antibiogramă la prescripție [From the prescription antibiotic]. Ed. a III. București, 2010.
9. Mashkovskii MD. Lekarstvennye sredstva [Drugs]. Moskva: Novaya volna, 2008;1206.
10. Nakomoto K. Infrakrasnye spektry i spektry koordinatsionnorasseyen-nye neorganicheskikh i koordinatsionnykh soedineniy [Infrared spectra and spectra of anorganic coordination dispersed compounds]. Moskva, 1991;257.
11. Prisacari V, Țapcov V, Buraciova S, et al. Di(m-O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonatocupru) // Brevet de invenție MD nr.2942. 2005. *BOPI*. 2005;12:42.
12. Wengel A, Kolind-Andersen H, Jacobsen N, et al. A biocidal, particularly fungicidal and/or bactericidal composition and thiosemicarbazones and metal complexes thereof for use the composition // PCT/DK84/00073. International Publication Number WO 85/00955, 1985.

Comparative appreciation of the effectiveness antianemic medicinal remedies and correlation between iron deficiency anemia and gastric pathology in children

V. Turea, *N. Gavriiuc, G. Esanu, E. Condriatic

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Institute of Mother and Child, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: natagavriiuc@yahoo.com. Manuscript received December 03, 2013; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: The problem of iron deficiency anemia in children is dependent on the evolution, of the pathology character, status of patients and particularities of each, but the most important are the therapeutic possibilities.

Iron salts long period administration has resulted in a low percent of assimilation. Last clinical research and experimental studies have found new technologies and new antianemic drugs – Iron hydroxide with polymaltose or sucrose.

Material and methods: The present study contains results of three antianemic remedies: Sorbifer Durules, Ferfol and Hemoglovit. The participants after screening were divided into three groups: 1. Group I – 32 children received Hemoglovit, 2. Group II – 18 children received Sorbifer Durules and the third group – 10 children received Ferfol. All the participants in the study have been investigated for gastric pathology by two methods: fibrogastroduodenoscopy and gastric biopsy.

Results: Subjective and objective data were considerably improved after antianemic treatment. Peripheral blood indices were reestablished the same after all three drugs. We have ascertained a pathogenic mechanism of gastric pathology influence on anemia evolution.

Conclusions: One of the anemia causes is the lack of an efficient treatment of functional as well as morphological changes that occur in the digestive tract.

Key words: iron deficiency anemia, antianemic remedies, gastric pathology, children.

Aprecierea comparativă a eficienței remediilor medicamentoase antianemice și corelația dintre anemia fierodificitară și patologia gastrică la copii

Introducere

Problema tratamentului anemiilor deficitare la copii se soluționează în dependență de evoluția, caracterul maladiei, statutul pacientului, particularitățile lui și, în cea mai mare măsură, de posibilitățile terapeutice.

Anemiile carentiale, constituind un grup de patologii relativ bine cunoscute, cu posibilități diagnostice clare, continuă să fie un obiect de studiu, inclusiv în aspectul curativ al acestora. Având un istoric destul de vast, începând cu anul 1852, când Pierre Bloud pentru prima dată a propus utilizarea sulfatului de fier în terapia anemiei, apoi experiența de aproximativ 160 de ani de administrare și cercetare a diferitor forme ale sărurilor de fier – sulfatul, lactatul, gluconatul, fumaratul, succinatul de fier, hematologia necesită imperativ noi tehnologii și noi remedii medicamentoase [1].

Administrarea de durată a sărurilor de fier a constatat un procent mic de asimilare a elementului de către organism. Pe atunci, sărurile de fier erau unica posibilitate de recuperare a deficienței de fier. Pe lângă eficiența relativă, remediile medicamentoase sub formă de săruri de fier mai au un dezavantaj – în procesul de absorbție și metabolizare, sărurile simple de fier formează ioni liberi de fier, așa numiții radicali liberi. Ultimii și sunt responsabili de toate carențele asociate terapiei cu "fierocomponenți", afectând imaginea nu numai prin frecvența intoxicațiilor (datele statistice din USA le plasează pe primul loc), dar și prin consecințele acestora (inclusiv până la cazuri de deces).

Și, bineînțeles, apare întrebarea: "ce urmează?" sau "care este soluția?"

Răspunsul este cunoscut – noile tehnologii și noile remedii. Cercetările de peste 30 de ani, efectuate în peste 50 de studii clinice și experimentale randomizate, s-au soldat cu elaborarea și promovarea unei forme, principial noi, a preparatelor de fier – hidroxidul de Fe^{+++} cu polimaltoză sau zaharoză.

Hidroxidul de Fe^{+++} cu polimaltoză reprezintă hidroxidul de fier, înconjurat de molecule de maltoză, având o structură spațială similară feritinei plasmatică, fiind stabil în condiții fiziologice și, spre deosebire de sărurile bivalente de fier, absorbția lui este activă, pe contul schimbului concurent al ligandelor cu transferina, fără difuzie pasivă a ionilor liberi ceea ce, pe de o parte, micșorează de cca 10 ori toxicitatea preparatelor de fier și, pe de altă parte, poate fi prezentat în diferite forme medicamentoase – picături, sirop, pastile, în combinație cu vitamine și microelemente și poate fi administrat femeilor gravide și persoanelor de vârstă înaintată.

Scopul lucrării:

- Evaluarea eficienței complexului hidroxid de fier cu polimaltoză "Hemoglovit", comparativ cu remediile medicamentoase Sorbifer și Ferfol.
- Determinarea corelației dintre anemia fierodificitară și patologia gastrică la copii.

Material și metode

În studiu au fost incluse rezultatele eficienței terapiei a trei preparate – remedii de fier: Sorbifer Durules (sulfat de fier suplimentat cu acid ascorbic, polividon, magneziu stearat, titaniu dioxid), Ferfol (fiecare capsulă conține câte 150

mg sulfat de fier (echivalentul 47 mg fier activ) și 500 mcg de acid folic) și Hemoglovit (200 ml sirop conține substanța activă complexul de hidroxid de fier (III) cu polimaltoză). Interesul principal al cercetării a constat în evaluarea comparativă a eficacității a două săruri de fier – sulfat de fier (Sorbifer, Ferfol) și a unui preparat nou elaborat – polimaltozatul de fier precum și evaluarea interrelației dintre anemia fierodificitară și patologia gastrică la copii.

Pacienții au fost selectați aleator în trei grupuri: 32 de copii au beneficiat de terapie antianemică cu Hemoglovit, 18 pacienți au primit în calitate de terapie Sorbifer Durules și 10 bolnavi au fost tratați cu Ferfol. Vârsta medie a pacienților a constituit $13,1 \pm 0,8$ ani. Diagnosticul de anemie carențială a fost confirmat prin determinarea cantității de hemoglobină (g/l), numărului de eritrocite, indicelui de culoare, a fierului seric ($\mu\text{mol/l}$) și a cantității de feritină ($\mu\text{g/l}$). Parametrii clinici subiectivi au prezentat acuze de tip general (slăbiciuni generale, fatigabilitate, scăderea capacității de muncă) și specifice pentru sistemele: gastrointestinal (lipsa apetitului, disfagie, dispepsie); nervos (excitabilitate, apatie, cefalee, lipotemie, vertij, acufene); cardiovascular (dispnee, palpitații, cardialgii). Datele obiective studiate au inclus 8 parametri: starea generală, aspectul exterior, tegumentele, părul, unghiile, mucoasele, dinții, zgomotele cardiace, care au prezentat o ameliorare a tabloului obiectiv după tratamentul cu preparate de fier.

Aprecierea acuzelor subiective ale pacientului cât și datele obiective s-au efectuat conform scalei:

0- lipsa simptomului;

1- expresia nesemnificativă a simptomului;

2- exprimarea moderată a simptomului;

3- expresia semnificativă a simptomului.

Drept criterii de includere în grupul de studiu au servit: reducerea hemoglobinei < 90 g/l, indicele de culoare $< 0,95$, reducerea fierului seric $< 11 \mu\text{mol/l}$. În calitate de criterii de excludere din cercetare se enumeră leucopenia, leucocitoza, reticulocitoza, trombocitopenia, VSH majorat și terapie cu efect de asimilare a fierului [2].

Eficacitatea preparatelor s-a evaluat cu următorii parametri:

- Gradul de diminuare a acuzelor subiective ale bolnavului.
- Dinamica procesului conform datelor analizelor de laborator.
- Dinamica rezultatelor examenelor instrumentale.

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici s-a efectuat la 10 zile, 2 și 5 luni de terapie în doza recomandată de producător și în conformitate cu cerințele Protocolului național „Anemia feriprivă la copii” [3].

După recuperarea clinică, tratamentul a fost continuat în doză profilactică, până la 4-5 luni, în dependență de gradul de anemizare [2].

Acești copii, de asemenea, au fost evaluați prin intermediul a două investigații sofisticate: fibroesofagogastroduodenoscopia și biopsia gastrică, pentru a determina prezența patologiei gastrice la copiii cu anemie fierodificitară. Interdependența dintre ele a fost determinată prin intermediul formulei Bravais-Pearson.

Formula de calcul este următoarea:

$$r_{xy} = \pm \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \sum d_y^2}}$$

unde:

r_{xy} – coeficientul de corelație;

$\sum d_x d_y$ – suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene (x și y) ce se corelează;

$\sum d_x^2$ – suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului x;

$\sum d_y^2$ – suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului y.

Rezultate și discuții

Indicii sângelui periferic și ai componentilor plasmatici de metabolizare a fierului în toate 3 grupuri de cercetare sunt ilustrați în tabelul 1 și 2.

Tabelul 1

Valorile medii ale parametrilor sângelui periferic la copiii incluși în studiu (până la terapie)

(1) Hemoglovit			(2) Sorbifer			(3) Ferfol		
Hb	Eritrocite	IC	Hb	Eritrocite	IC	Hb	Eritrocite	IC
77,2 ± 3,2	2,51 ± 0,09	0,9 ± 0,01	74,1 ± 3,1	2,5 ± 0,1	0,87 ± 0,1	72,7 ± 4,8	2,46 ± 0,16	0,87 ± 0,02
$P_{1,2,3} > 0,05$								

Tabelul 2

Indicii plasmatici ai asimilării fierului la copiii cu AF (până la terapie)

(1) Hemoglovit		(2) Sorbifer		(3) Ferfol	
Fier seric	Feritină	Fier seric	Feritină	Fier seric	Feritină
10,4 ± 4,4	62,7 ± 6,6	7,3 ± 1,04	26,1 ± 4,5	16,5 ± 1,5	41,3 ± 10,6
		$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$		
		$p_{1-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$		
		$p_{2-3} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$		

Reieșind din formarea aleatorie a grupurilor de cercetare, indicii sângelui periferic sunt comparabili, cu excepția diferenței conținutului de feritină în cadrul grupului cu ferfol.

Tabloul clinic al anemiei l-au constituit datele subiective și cele obiective colectate de la acest lot de copii. Parametrii subiectivi au fost reprezentați de acuzele pacienților de tip general, specifice tractului gastrointestinal, aparatului cardiovascular și sistemului nervos [4]. Aceste acuze s-au apreciat înainte de inițierea terapiei cu preparate de fier și după 10 zile, 2 și 5 luni de la terapie. Ele au fost evaluate conform scalei de eficacitate menționate anterior, cu rezultate evidente. Înainte de terapie, acuzele erau apreciate cel mai frecvent cu 3, 2 și 1, iar după 10 zile, aceste cifre se coboară la 2, 1 și 0.

Pacienții au fost evaluați și în funcție de prezența *Helicobacter pylori* și a helminților. Cercetările au demonstrat că eficiența tratamentului la bolnavii cu rezultate pozitive, precum și la cei cu rezultate negative este la fel de bună, iar indicii sângelui periferic s-au îmbunătățit considerabil după tratament [5].

Unul din preparatele contemporane cu hidroxid de fier și polimaltoză, administrate în acest tratament este Hemoglovit, sirop, preparat autohton, produs de ÎM moldo-

americană „Vitapharm – Com” SRL, Republica Moldova, în corespundere cu terapia standard, conform Protocolului Clinic Național „Anemia feriprivă la copii” (PCN 111, registrul MS al RM) [3].

Compoziția preparatului: 200 ml sirop conține substanța activă complex de hidroxid de fier (III) cu polimaltoză 3,5 g; extract de semințe de viță de vie 0,7 g; substanțe auxiliare – apă purificată, sorbat de potasiu, sirop din suc de struguri de viță de vie. Mod de administrare: copiii până la 12 ani câte 5 ml de sirop pe zi; 12-15 ani câte 10 ml de sirop pe zi; 16-18 ani câte 15 ml de sirop pe zi.

În cadrul lotului de studiu, s-au apreciat 18 acuze subiective înainte de inițierea terapiei și după 10 zile de terapie cu Hemoglovit, Sorbifer Durules și Ferfol. Rezultatele obținute relevă un tablou clinic ameliorat. Spre exemplu, simptomul de „slăbiciune generală” s-a manifestat la copiii de cca $2,62 \pm 0,78$ înainte de inițierea terapiei, ceea ce dovedește că pacienții cu anemie feriprivă prezintă această acuză mai des și cu o expresie semnificativă a simptomului decât după tratamentul de 10 zile, în care valoarea medie scade până la $1,5 \pm 0,08$, $p < 0,01$. Prezența „fatigabilității”, înainte de tratament reprezenta în medie $2,32 \pm 0,12$, iar după terapia de

Tabelul 3

Indicii sângelui periferic (hemoglobină, eritrocite) în terapia cu Hemoglovit până la tratament, după 10 zile și după 2 și 5 luni de tratament

	Hemoglobina				Eritrocite			
	Până la terapie (1)	După 10 zile (2)	La 2 luni (3)	La 5 luni (4)	Până la terapie (1)	După 10 zile (2)	La 2 luni (3)	La 5 luni (4)
	$77,2 \pm 3,2$	$90,1 \pm 3,1$	$106,6 \pm 2,2$	$124,2 \pm 3,7$	$2,5 \pm 0,09$	$3,0 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,07$	$3,6 \pm 0,1$
P_{1-2}	$< 0,01$				$< 0,001$			
P_{1-3}	$< 0,001$				$< 0,001$			
P_{1-4}	$< 0,001$				$< 0,001$			
P_{2-3}	$< 0,005$				$> 0,05$			
P_{2-4}	$< 0,05$				$< 0,05$			
P_{3-4}	$< 0,05$				$> 0,05$			

Tabelul 4

Indicii sângelui periferic (indicele de culoare, fierul seric, feritina) în terapia cu Hemoglovit până la tratament, după 10 zile și după 2 și 5 luni de tratament

Indice de culoare				Fier seric				Feritina				
Până la terapie (1)	După 10 zile (2)	La 2 luni (3)	La 5 luni (4)	Până la terapie (1)	După 10 zile (2)	La 2 luni (3)	La 5 luni (4)	Până la terapie (1)	La 2 ore	După 10 zile (2)	La 2 luni (3)	La 5 luni (4)
$0,9 \pm 0,001$	$0,9 \pm 0,001$	$0,92 \pm 0,004$	$0,93 \pm 0,005$	$10,4 \pm 2,4$	$25,1 \pm 6,5$	$14,7 \pm 4,6$	$17,2 \pm 3,1$	$62,7 \pm 66$	$94,0 \pm 9,0$	$82,7 \pm 7,5$	$101,5 \pm 7,3$	$108,3 \pm 6,2$
$> 0,05$				$< 0,05$				$< 0,05$				
$> 0,05$				$> 0,05$				$> 0,05$				
$> 0,05$				$> 0,05$				$< 0,01$				
$> 0,05$				$> 0,05$				$> 0,05$				
$> 0,05$				$> 0,05$				$> 0,05$				
$> 0,05$				$> 0,05$				$> 0,05$				

10 zile – $1,35 \pm 0,98$, $p < 0,01$. Alte fenomene importante cum ar fi „scăderea capacității de muncă”, „cefaleea”, „lipotemia” au înregistrat, de asemenea, schimbări evidente, în primul caz media fiind egală cu $0,95 \pm 0,13$, iar după tratament $0,5 \pm 0,08$, în al doilea caz $1,65 \pm 0,18$, iar după $0,75 \pm 0,11$, $p < 0,01$, respectiv, la ultimul simptom enumerat $0,17 \pm 0,07$, după tratament $0,07 \pm 0,04$, $p > 0,05$.

Prin urmare, putem afirma că terapia cu acest preparat este eficientă, iar tabloul clinic confirmă acest lucru. Acest lucru se observă și la evaluarea indicilor sângelui periferic, reprezentați în tabelele 3 și 4:

Scopul studiului prezintă interes în ceea ce privește efi-

cacitatea terapiei și dinamica majorării indicilor principali ai sângelui în tratamentul cu Hemoglovit.

Ca parametru de eficiență și ca indice de posibilitate în administrare, la acești bolnavi se constată o permanentă creștere a indicilor sângelui periferic, inclusiv și după două ore de administrare. Acest mod de terapie denotă o creștere lentă, dar permanentă a tuturor parametrilor ce caracterizează anemia feriprivă.

Alt preparat evaluat în cadrul studiului nostru este Sorbifer Durules, comprimate filmate cu acțiune prelungită (tab. 5).

Compoziția preparatului: fiecare comprimat conține sul-

Tabelul 5

Indicii sângelui periferic în terapia cu Sorbifer

Hemoglobina			Eritrocite			Indice de culoare			Fier seric			Feritina		
(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni
74,1 ± 3,1	93,3 ± 3,5	117,8 ± 2,5	2,5 ± 0,11	2,9 ± 0,1	3,6 ± 0,07	0,87 ± 0,1	0,9 ± 0,01	0,95 ± 0,01	7,3 ± 1,04	15,1 ± 1,9	20,8 ± 1,3	26,1 ± 4,5	64,1 ± 7,0	103,5 ± 7,8
$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$			$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$			$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$		

*p/t- până la terapie.

Tabelul 6

Indicii sângelui periferic în terapia cu Ferfol

Hemoglobina			Eritrocite			Indice de culoare			Fier seric			Feritina		
(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni	P/t	10 zile	2 luni
72,7 ± 4,8	92,4 ± 5,2	110,7 ± 2,9	2,5 ± 0,16	2,9 ± 0,11	3,5 ± 0,07	0,9 ± 0,02	0,92 ± 0,01	0,93 ± 0,01	5,5 ± 1,1	10,9 ± 1,4	16,5 ± 1,5	41,3 ± 10,6	78,7 ± 13,2	100,9 ± 14,03
$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$			$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$			$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$		

*p/t- până la terapie.

fat de fier bivalent câte 320 mg, echivalentul a 100 mg de fier activ. Substanțe auxiliare – acid ascorbic, polividon, pulbere de polietilenă, carbomer 934 p, magneziu stearat, parafină dură, hidromeloză, macrogol 6000, titanu dioxid, fier oxid galben. Mod de administrare: la copiii mai mari de 12 ani, câte 2/3 din comprimat de 2 ori pe zi, dimineața și seara.

Al treilea preparat – Ferfolul, a fost studiat conform aceluiași principii, iar rezultatele au arătat eficacitatea preparatului asupra diminuării simptomelor clinice și creșterea indicilor sângelui periferic (tab. 6).

Compoziția preparatului: fiecare capsulă conține câte 150 mg sulfat de fier (echivalentul a 47 mg fier activ) și 500 mcg de acid folic. Mod de administrare: câte o capsulă, o dată pe zi.

În terapia cu Sorbifer și Ferfol se confirmă aceleași legături de majorare a hemoglobinei, eritrocitelor și indicelui de culoare.

Indicii morfologici și plasmatici în toate cele trei grupuri denotă o eficiență echivalentă a celor trei remedii medicamentoase antianemice atât după 10 zile de tratament precum și după 2 luni.

Tabelul 7

Valorile medii ale parametrilor sângelui periferic la copiii incluși în studiu (după 10 zile de terapie)

	Hemoglovit (1)	Sorbifer (2)	Ferfol (3)
Hb	90,1 ± 3,1	93,3 ± 3,5	92,4 ± 5,2
Eritrocite	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,9 ± 0,11
IC	0,9 ± 0,001	0,9 ± 0,1	0,92 ± 0,01
Fier seric	25,1 ± 6,5	15,1 ± 1,9	10,9 ± 1,4
Feritină	82,7 ± 7,5	64,1 ± 7,0	78,7 ± 13,2

* Hb –hemoglobină; IC –indicele de culoare.

Datele expuse în tabelul 7 de mai sus demonstrează, că indicii sângelui periferic se îmbunătățesc în prealabil cu aceiași succes în toate cele trei grupuri fără o diferențiere statistic semnificativă după cele 10 zile de tratament cu preparatele antianemice respective.

Tabelul 8

Valorile medii ale parametrilor sângelui periferic la copiii incluși în studiu (după 2 luni de terapie)

	Hemoglovit (1)	Sorbifer (2)	Ferfol (3)
Hb	106,6 ± 2,2	117,8 ± 2,5	110,7 ± 2,9
Eritrocite	3,4 ± 0,07	3,6 ± 0,07	3,5 ± 0,07
IC	0,92 ± 0,004	0,95 ± 0,01	0,93 ± 0,01
Fier seric	14,7 ± 4,6	20,8 ± 1,3	16,5 ± 1,5
Feritină	101,5 ± 7,3	103,5 ± 7,8	100,9 ± 14,03

*Hb – hemoglobină; IC – indice de culoare.

Valorile redată în tabelul 8 relevă o evoluție diferită a indicilor sângelui periferic, după 2 luni de tratament, în cele trei grupuri. Observăm o creștere a indicilor sângelui periferic în toate cele trei grupuri, ceea ce demonstrează eficiența preparatelor antianemice studiate.

Paralel cu evaluarea preparatelor antianemice, am constatat corelația dintre patologia hematologică și cea gastrică prin intermediul a două investigații contemporane: fibrogastroduodenoscopia și biopsia gastrică [6]. Rezultatele obținute au arătat, că patologia gastrică s-a depistat la 80% dintre copiii examinați cu anemie fierodeficientă. Aceste investigații au demonstrat că între patologia gastrică și anemia feriprivă există o corelație [6]. Interdependența dintre simptomatologia anemiei și patologia gastrică, intensitatea acesteia am stabilit-o cu ajutorul coeficientului de corelație simplă, Bravais-Pearson [7]. Între anemia feriprivă și patologia gastrică se denotă o corelație puternică, o legătură de tip direct, adică odată cu creșterea frecvenței anemiei feriprive are loc și creșterea frecvenței patologiei gastrice, respectiv, $r_{xy} = 0,7$ [8]. Pentru a demonstra că coeficientul de corelație corespunde legăturii caracteristice pentru totalitatea generală, calculăm eroarea medie a coeficientului de corelație: $mr_{xy} = 0,08$.

Constatarea unui mecanism patogenetic al influenței patologiei gastrice asupra evoluției anemiei feriprive combină elementele comune presupuse în aceste patologii și indică principiul de corecție al acestora – terapia antiinflamato-

re, reparatorie asociată cu corecția asimilării și metabolizării fierului, element esențial în starea anemică [9, 10]. Putem constata că clinica și evoluția anemiei fierodeficientă este polimorfă și prezintă un nucleu, în jurul căruia se instalează un șir de tulburări ale tractului gastrointestinal, tocmai de aceea s-a depistat o corelație între aceste două fenomene [11]. Odată cu progresarea anemiei fierodeficientă se intensifică și dereglările la nivelul sistemului digestiv și viceversa, astfel că suntem plasați într-un cerc vicios.

Concluzii

1. Una din cauzele principale ale anemizării este starea funcțională și morfologică dereglată a sistemului gastrointestinal.

2. Preparatelor antianemice actuale cu polimaltoză sunt la fel de eficiente ca și sărurile de fier, însă fără efecte adverse (radicali liberi), sunt mai diversificate în ceea ce privește formele medicamentoase, dețin un dozaj pediatric exact.

3. Între anemia fierodeficientă și patologia gastrică există o corelație puternică, de tip direct.

Referințe

- Voloc Alexandru, Țurea Valentin. Dezvoltarea copilului și conduita în maladiile nutriționale [Child development and behavior at nutritional disease]. Chișinău, 2007.
- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309-16.
- Protocolul național „Anemia fierodeficientă la copil” [Child iron deficiency anemia]. Chișinău, 2013.
- Corcimaru I. Hematologie [Hematology]. Chișinău, 2007.
- McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anemia [see comment]. *Gut*. 1993;34:1102-1107.
- Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, et al. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:469-472.
- Davidson WMB, Markson JL. The gastric mucosa in iron deficiency anemia. *Lancet*. 1955;2:639.
- Tentiuc D, Grossu I. Sănătate publică și management [Public health and management]. Chișinău. 2007;30-53.
- Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases.
- Bayraktar Ulas D, Bayraktar Soley. *World J Gastroenterol*. 2010.
- Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993.
- Hallberg L, Ryttinger L, Sölvell L. Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand Suppl*.
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4659-4665.

Evaluation of immunomodulatory effect of Pacovirin in women vaccinated against hepatitis B

*C. Spinu, M. Isac, O. Sajen, V. Guriev, Ig. Spinu, P. Scoferta, A. Donos, P. Cristalov

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova
Center of Public Health, Orhei, the Republic of Moldova

*Corresponding author: lehv@cnsnp.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted April 15, 2014

Abstract

Background: In the article have been shown the results of the use of the autochthonous vegetal product *Pacovirin* with antiviral, immunomodulatory and antioxidant effects in women of reproductive age with immune deficiency, vaccinated against hepatitis B, to increase the process of immunogenesis and protective titers of antibodies to hepatitis B.

Material and methods: The immune status has been assessed on the basis of the ratio *Th indicator Th (CD4ml/Ts (CD8ml)*. Totaly, the study has included 80 women of reproductive age including 40 in the experimental group and 40 in the control group. To determine the presence of antibodies to the virus of hepatitis B the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) has been used with the specifics of 99.5% and the sensitivity of 99.8%, manufacturer – the company Bio-Rad, France. Subclasses of T-lymphocytes (Th, CD4 and Ts CD8) have been identified and evaluated through Capcellia test and the method of sockets in the presence of theophylline

Results: Overall in the experimental group we achieved an immune response in $95.0 \pm 3.4\%$ of the cases and in the control group only $67.5 \pm 7.4\%$ of women developed an immune response durable. The results of this study may serve in the future as an important element in the change of the strategy of vaccination of persons with immune deficiency, especially the women of childbearing age – with the vaccine against viral hepatitis B, where *Pacovirin* will serve as a supplement with immunomodulatory effect. These results will be implemented in the course of the new National Program for the struggle against viral hepatitis B, C and D in the period of 2012-2016, approved by Government Decree № 90 dated by 13.02.2012.

Conclusions: Vaccination against HBV of women of childbearing age with compromised immune status, with concomitant administration of *Pacovirin* significantly increases efficiency and minimizes risk to get sick with HBV in the category of women said.

Key words: vaccine against hepatitis B, *Pacovirin*, antibodies, women of reproductive age.

Evaluarea efectului imunomodulator al Pacovirinei la femeile vaccinate contra hepatitei virale B

Introducere

Hepatitele virale și sechelele lor, care includ hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul primar hepatic reprezintă o problemă social-medicală la nivel mondial. Conform datelor OMS, circa 2 miliarde de persoane au contactat infecția cu virusul hepatitei virale B (HVB), iar 350 de mln de indivizi au rămas purtători cronici de AgHBs, care pot servi ca sursă de infecție cu HVB și au un risc potențial de a se infecta cu virusul hepatitei virale D (VHD). În urma complicațiilor acestor maladii, în fiecare an decedază circa 1 mln de persoane, ceea ce reprezintă a 9-a cauză de deces în lume și a 2-a cauză de mortalitate prin cancer după fumat [1, 2, 3].

Republica Moldova încă mai face parte din regiunile cu endemicitate medie, în pofida realizărilor obținute în revenirea cazurilor de îmbolnăvire prin HVB acută. Problema HVB rămâne actuală, în țară, din cauza persistenței continue a riscului înalt de transmitere a infecției, determinat de nivelul înalt de portaj al AgHBs (2-8%) în populația generală și prevalența înaltă a persoanelor cu HVB cronică, ce reprezintă sursa principală de transmitere a infecției. În acest context, o actualitate deosebită îi revine răspândirii HVB printre persoanele expuse unui risc sporit de infectare și, în special, femeile de vârstă fertilă care sunt parte componentă a păturii sexual active a societății, în care persistă riscul transmiterii infecției cu virusul hepatitei B pe cale sexuală. Cercetările în domeniu, atât la nivel internațional, cât și în Republica Moldova, au scos în evidență faptul că circa 25-50% din ca-

zurile de hepatite virale parenterale la adulți se datorează căii sexuale de transmitere.

În conformitate cu datele OMS, în regiunile cu endemicitate înaltă, principala cale de transmitere a infecției cu VHB este calea perinatală și 70-80% din copiii infectați contractează virusul hepatitei B pe această cale. În același timp, la circa 90% dintre acești copii se va dezvolta infecția cronică cu VHB, care se va manifesta, foarte probabil, peste 10-15 ani. Rata de cronicizare a infecțiilor virale hepatice, provocate de virusul B, se estimează la 15-25%. Infecțiozitatea VHB este de 100 de ori mai mare față de virusul hepatitei C (VHC) și virusul imunodeficienței umane (HIV), însă evoluția infecției cu VHB depinde în mare măsură de vârstă. Astfel, cea mai mare probabilitate de a dezvolta o hepatită cronică cu VHB o au copiii infectați în primul an de viață, riscul constituind circa 90%, copiii infectați la vârsta de până la cinci ani au un risc de cronicizare între 30-50%, iar adulții de circa 25,0%.

Actualmente, cea mai efectivă măsură profilactică în combaterea și prevenirea hepatitei virale B este vaccinarea, în primul rând, a persoanelor din grupurile cu risc sporit de infectare. Prioritățile principale ale vaccinării contra hepatitei virale B sunt:

- Vaccinul contra HVB este primul și la moment unicul care poate preveni un număr mare din cazurile de cancer hepatic și ciroze hepatice la om.
- Vaccinarea contra HVB este o metodă eficace de prevenire și pentru HVD.

– Majoritatea vaccinurilor utilizate astăzi au o imunogenitate înaltă cu o rată nesemnificativă de reacții adverse indesezirabile.

Totodată, tot mai mulți cercetători s-au avântat în obținerea unui „vaccin” și a unei „metode de vaccinare ideale”, care ar conține o substanță puternic imunogenă, cu eficacitate totală într-o singură inoculare, neproducând reacții adverse de niciun fel, determinând o protecție postvaccinală puternică și durabilă pentru toată viața, la 100% dintre recipienți. Succesele obținute în realizarea unei protecții postvaccinale specifice și eficiente pe termen lung au stimulat cercetările în vederea perfecționării vaccinurilor și metodelor de utilizare a acestora pentru obținerea unui nivel maxim posibil de răspuns imun, fără vreun risc, ușor de administrat și la un preț accesibil pentru orice categorie socială. Eficacitatea metodei de vaccinare a persoanelor din grupurile cu risc sporit contra HVB depinde de o gamă extinsă de factori determinanți. Factorii care reduc din imunogenitate sunt: vârsta mai mare de 40 de ani, obezitatea, factorii genetici, hemodializa, patologii preexistente inclusiv HIV, tabagismul, păstrarea și introducerea incorectă a vaccinului (inocularea subcutană sau în fesă, congelarea vaccinului, accelerarea schemei de vaccinare), supresia și deficitul imun ca urmare a diverselor patologii, în special, de genăz infecțioasă, care se înregistrează la o parte considerabilă dintre pacienții spitalizați în secțiile de hemodializă, hematologie etc. Riscul infectării cu virusul HVB a persoanelor imunocompromise după vaccinare constituie până la 16,3%. Este cunoscut faptul, că circa 5,0-10,0% dintre indivizii sănătoși și 30,0-35,0% dintre persoanele cu deficit imun, nu răspund sau au un nivel redus de anticorpi specifici față de HVB (anti-HBs) la administrarea vaccinului contra HVB [4, 5, 6, 7]. Conform standardelor internaționale titrul protectiv de anticorpi anti-HBs este de 10 UI/l și mai mare. De menționat că persoanele care răspund cu un titru de anticorpi mai mic de 10 UI/l rămân susceptibile la infecția cu VHB, în aceste cazuri fiind recomandată administrarea unei *booster* doze de vaccin. Referitor la administrarea dozelor *booster*, Organizația Mondială a Sănătății constată că până la momentul n-a fost raportat niciun caz de HVB acută la persoanele vaccinate (care au avut un titru protectiv al anti-HBs mai mare de 10 UI/l). Memoria imunologică induce un răspuns anamnezic rapid la expunerea repetată la VHB și astfel nu permite dezvoltarea infecției. Au fost declarate cazuri de manifestare clinică numai la persoanele, care în rezultatul contractării infecției au produs seroconversia numai anti-HBc nu și anti-HBs. Reieșind din cele menționate mai sus, revaccinarea persoanelor care au răspuns la vaccin prin seroconversie înaltă a anti-HBs nu este recomandată.

Drept alternativă metodei de sporire a procesului de imunogenează la persoanele imunocompromise și vaccinate contra hepatitei virale B prin utilizarea *booster* dozelor de vaccin servesc produsele medicamentoase, inclusiv unii adjuvanți cu acțiune imunomodulatoare.

Așadar, reieșind din cele expuse, actualmente, un deosebit interes prezintă cercetările științifice consacrate statutului imun al persoanelor imunocompromise prin utilizarea

adjuvanților, inclusiv a produselor cu acțiune imunomodulatoare. Utilizarea acestor produse modifică substanțial procesul de imunogenează, având un impact pozitiv asupra dezvoltării unui nivel protector de anti-HBs semnificativ.

Acestea sunt premisele care au stat la baza inițierii prezentului studiu cu utilizarea produsului medicamentos autohton Pacovirina cu acțiune antivirală, imunomodulatoare și antioxidantă pe parcursul vaccinării contra hepatitei virale B a femeilor de vârstă fertilă imunocompromise.

Material și metode

Probele de sânge pentru examinarea la anticorpii anti-HBs au fost colectate de la 80 de femei de vârstă fertilă (18 și 29 de ani) incluse în studiu, care au fost divizate în două loturi experimentale și martor. Astfel, în lotul experimental au fost incluse 40 de femei de vârstă fertilă cu deficit imun, anti-HBs negative, iar în grupul martor a fost inclus același număr de femei anti-HBs negative.

Pentru determinarea prezenței anticorpilor față de virusul hepatitei virale B a fost folosită metoda imunofermantativă (ELISA) cu specificitate 99,5% și sensibilitate 99,8%, implicit kituri pentru diagnostic produse de firma Bio-Rad, Franța [1]. Metoda ELISA constă în depistarea calitativă și cantitativă a markerilor corespunzători (antigene sau anticorpi), bazată pe principiul „sandwich”.

Rezultatele au fost măsurate în baza densității optice și calculate în dependență de *cut-off*-ul rezultat al fiecărei reacții. Titrul cantitativ anti-HBs a fost exprimat în unități internaționale UI/l și calculat în baza serurilor standard de referință din fiecare trusă respectivă. Subclasele de T-limfocite (Th, CD4 și Ts CD8) au fost determinate și evaluate prin testul *Capcellia* și metoda rozetelor în prezența teofilinei. Celulele T-helper au fost considerate limfocitele teofilinrezistente, iar celulele T-supresoare cele teofilinsensibile. Toate investigațiile de laborator au fost efectuate conform instrucțiunilor anexate la trusele de diagnostic respective. Din arsenalul bogat de metode epidemiologice și statistice în studiul de față au fost utilizate următoarele: analiza epidemiologică descriptivă, screeningul serologic, statistică, matematică, computerizată, analitică etc. Persoanele incluse în studiu au fost selectate în mod randomizat, iar pentru studiul produsului medicamentos Pacovirina a fost folosită metoda dublu orb.

Rezultate obținute

Studiul preconizat a fost focusat asupra utilizării produsului medicamentos autohton de origine vegetală Pacovirină, cu efecte antivirale, imunomodulatoare și antioxidante de femeile de vârstă fertilă, cu deficit imun, vaccinate contra hepatitei virale B întru sporirea procesului de imunogenează și ca urmare a majorării semnificative a titrului de anticorpi protectivi anti-HBs. Statusul imun a fost apreciat în baza indicatorului Th (CD4ml)/Ts (CD8ml). Pentru evaluarea răspunsului imun ca rezultat al vaccinării contra HVB, în dependență de administrarea preparatului Pacovirină, au fost selectate două loturi de femei de vârstă fertilă (între 19 și 29 de ani) din or. Orhei cu deficit imun: experimental

și martor. Astfel, în grupul experimental au fost selectate 40 de femei de vârstă fertilă cu deficit imun, anti-HBs negative, iar în grupul martor a fost inclus același număr de femei anti-HBs negative, în baza acordului informat. Toate persoanele incluse în studiu au fost vaccinate contra HVB cu vaccin recombinant Euvax-B, care constă din particule neinfecțioase de antigen de suprafață a virusului hepatitei B înalt purificate și adsorbite pe sare de aluminiu cu adjuvant, conservate cu timerosal, care corespunde cerințelor OMS pentru vaccinurile recombinante. Vaccinul a fost administrat intramuscular, în mușchiul delatoid, în doză de 2,0 ml (μg de AgHVs) conform schemei 0, 1, 2 și 12 luni, la persoanele cu imunodeficiență din contingentele cu risc sporit de infectare din lotul experimental. Același algoritm de administrare a vaccinului contra hepatitei virale B a fost utilizat și pentru persoanele din lotul martor. Subiecților din lotul experimental, concomitent cu vaccinul, li s-a administrat și preparatul Pacovirină în doză de 50,0 mg în pastile, câte o pastilă pe zi, dimineața, cu 30 min. înainte de dejun, timp de 30 de zile, începând cu prima zi de administrare a vaccinului contra HVB. La pacienții vaccinați contra hepatitei virale B, pe fonul aplicării preparatului Pacovirină pentru stimularea răspunsului imun, vaccinul contra HVB a avut o acțiune evident benefică în lotul experimental, comparativ cu lotul martor (tab. 1) [6].

În tabelul 1 sunt prezentate rezultatele determinării răs-

punsului imun la femeile de vârstă fertilă, incluse în lotul experimental și martor. Lotul experimental a inclus femei de vârstă fertilă cu deficit imun, vaccinate contra HVB cu administrarea Pacovirinei, iar lotul martor – femei de vârstă fertilă cu deficit imun, vaccinate în absența adaptogenului natural Pacovirină.

Rezultatele investigațiilor demonstrează că ponderea anticorpilor specifici anti-HBs după vaccinarea completă contra HVB în lotul experimental constituie 95,0%, ori din totalul de 40 persoane vaccinate, 38 s-au dovedit a fi respondente la vaccinarea contra hepatitei virale B cu administrarea concomitentă a preparatului Pacovirină, dintre acestea cu titrul anticorpilor anti-HBs de 10-50 UI/l nu a fost identificată nicio persoană, cu titrul anticorpilor anti-HBs de 51-100 UI/l au fost 3 persoane sau $7,9 \pm 4,4\%$, iar cu titrul anti-HBs > 250 UI/l 35 persoane – $92,1 \pm 4,4\%$. Aceste rezultate sunt total diferite de cele obținute în rândul persoanelor incluse în lotul martor (care au primit doar vaccin contra HVB), la care doar 27 au dezvoltat răspuns imun, ceea ce constituie 67,5%. Dintre acestea, la 5 persoane titrul anticorpilor anti-HBs a fost de 10-50 UI/l, adică o pondere de $18,5 \pm 7,4\%$, la alte 8 persoane titrul anticorpilor anti-HBs a fost cuprins între 51-100 UI/l ori o pondere de $29,6 \pm 8,8\%$, în timp ce în cazul a 14 persoane din lotul martor s-a stabilit un titru al anti-HBs de > 250 UI/l ceea ce reprezintă o pondere de $51,9 \pm 9,6\%$. Rezultatele menționate

Tabelul 1

Răspunsul imun după vaccinarea contra hepatitei virale B cu administrarea preparatului Pacovirină

Lotul	Total persoane	Pozitive la anti-HBs			Titru protector						
		Abs.	%	p	10-50 UI/l						p
					Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Experimental (vaccinul contra HVB+pacovirină)	40	38	$95,0 \pm 3,4$	p < 0,05	0	0	3	$7,9 \pm 4,4$	35	$92,1 \pm 4,4$	p < 0,05
Martor (vaccinul contra HVB)	40	27	$67,5 \pm 7,4$		5	$18,5 \pm 7,4$	8	$29,6 \pm 8,8$	14	$51,9 \pm 9,6$	

denotă faptul că există o diferență statistică semnificativă ($p < 0,05$) între rezultatele obținute în cele 2 loturi, astfel *per total* în lotul experimental s-a obținut un răspuns imun în $95,0 \pm 3,4\%$ din cazuri, iar în lotul martor doar $67,5 \pm 7,4\%$ din subiecți au dezvoltat un răspuns imun durabil. Diferența este și mai semnificativă ($p < 0,05$) între numărul de persoane din ambele loturi care au obținut ca urmare a vaccinării un titru protector de anti-HBs > 250 UI/l, astfel printre femeile de vârstă fertilă din primul grup (experimental) această valoare a fost de $92,1 \pm 4,4\%$, în timp ce printre persoanele din grupul al doilea (martor) acest indice a fost de $51,9 \pm 9,6\%$.

De asemenea, este de menționat faptul că și nivelul titrului anti-HBs și valorile T-helper ale subclaselor de T-limfocite s-au dovedit a fi mai sporite în lotul experimental ($p < 0,05$). Astfel, s-a constatat că în rezultatul administrării Pacovirinei în lotul experimental, ponderea persoanelor, care au răspuns cu titru de anti-HBs mai mare de 251 UI/l a constituit 92,1%,

iar în lotul martor astfel de valori au fost înregistrate numai la 51,8% persoane vaccinate. De menționat faptul că a sporit esențial și valoarea indicelui T-helper limfocite de la $403 \pm 138,9$ la $654 \pm 279 \times 10^6$ celule/L, unde raportul CD4/CD8 a evoluat de la 0,6 la 1,5.

Discuții

Vaccinarea contra hepatitei virale B are un nivel excelent de siguranță și eficacitate. Din 1982, peste un miliard de doze de vaccin contra hepatitei virale B, au fost utilizate în întreaga lume. În multe țări, în care aproximativ 8-15% din copii erau infectați cronic cu virusul hepatitei B, vaccinarea a redus rata de infecție cronică la mai puțin de 1% în rândul copiilor imunizați.

Din iulie 2011, 179 de state membre ale OMS practică vaccinarea copiilor împotriva hepatitei B, ca parte din programele lor de vaccinare. Aceasta este o creștere majoră în comparație cu 31 de țări în 1992, anul în care Adunarea

Mondială a Sănătății a adoptat o rezoluție pentru a recomanda vaccinarea la nivel global față de hepatita virală B. În plus, din iulie 2011, 93 de state membre au introdus vaccinarea la naștere contra hepatitei virale B [8].

O atenție deosebită a fost și este acordată potențierii răspunsului imun la vaccinul contra hepatitei B, în special la persoanele non respondente cu risc, cum ar fi pacienții tratați prin hemodializă, beneficiari de transplant de organe, persoane infectate cu HIV, pacienții oncologici și persoanele în vârstă care răspund slab la vaccinurile existente și au nevoie de vaccinuri înalt imunogene sau regimuri optimizate de vaccinare. În această ordine de idei, un interes deosebit îl prezintă adjuvanții, care pot crește potențialul vaccinării [9], prin stimularea procesului de imunogeneză.

Actualmente, semnificativ a crescut ponderea adjuvanților ce împărtășesc ideea de a extinde lista adjuvanților, utilizați în imunizarea populației umane. Timp îndelungat, în calitate de adjuvant în vaccinurile umane era folosit hidroxidul și fosfatul de aluminiu. S-a constatat însă că pentru majoritatea antigenilor acești adjuvanți manifestau o acțiune imunomodulatoare modestă. În viziunea unor savanți [10, 11, 12], un neajuns serios al adjuvanților preparați în baza derivaților de aluminiu se reduce la incapacitatea lor de a activa celulele T-helper, producerea interleukinei și interferonului – γ . Este important de menționat că mulți din adjuvanții nelicențiați s-au dovedit a fi efectiv superiori celor cunoscuți în stimularea imunogenezei umorale și celulare.

În prezent sunt inițiate noi studii privind utilizarea adjuvanților de nouă generație, lipsiți de toxicitate, cu potențial sporit de stimulare a imunogenezei în calitate de componenți ai vaccinului [1]. În pofida faptului că saponinele (componenta de bază a Pacovirinei) posedă proprietăți exprimate de adjuvant, totuși utilizarea lor în practica medicală este limitată din cauza studierii limitate și substituirii lor cu unele preparate comerciale de acest gen, dar de altă origine. Este cunoscut faptul că proprietățile imunostimulatoare ale saponinelor variază în dependență de structura moleculară, ulterior în dependență de poziția agliconilor, fapt confirmat de noi în studiile inițiale de selectare a saponinelor – candidați utilizați pentru obținerea produsului medicamentos Pacovirina [13].

Potrivit concepțiilor actuale, sistemul imun reprezintă un complicat sistem alcătuit din mai multe componente aflate în strânsă interacțiune. Aceste componente formează de fapt o unitate funcțională complexă în care se disting: 1. factori de rezistență naturală; 2. răspunsul indus precoce; 3. factorii imunității dobândite [14, 15, 16]. Această problemă este deosebit de importantă pentru contingentele de populație cu status imun compromis, care influențează negativ imunizarea populației, în special și vaccinarea contra hepatitei virale B [1]. Rezultatele obținute pe parcursul vaccinării contra hepatitei virale B a femeilor de vârstă fertilă pe fundalul aplicării Pacovirinei, demonstrează rezultate superioare în comparație cu metoda tradițională. Astfel, datele evaluate confirmă acțiunea imunomodulatoare a Pacovirinei, manifestată prin revenirea la normă a procesului de formare a anti-HBs față

de antigenul de suprafață a virusului hepatitei B și indicelui imunoreglator T helperi/supresori.

Rezultatele obținute relevă importanța studierii în continuare a potențierii răspunsului imun la vaccinul contra hepatitei B prin administrarea concomitentă a preparatului imunomodulator autohton Pacovirina, în special în continentele de populație cu statut imun compromis, fapt care în continuare va reduce semnificativ riscul de contractare a infecției cu virusurile hepatitelor virale B, C și D.

Concluzii

1. S-a demonstrat sporirea eficacității imunizării prin stimularea răspunsului imun la vaccinul contra HVB, la administrarea concomitentă a vaccinului și produsului medicamentos Pacovirină, care sporește evident titrul de anticorpi și reduce numărul de persoane imunorefractare la vaccinul contra hepatitei virale B Euvax-B în rândul femeilor de vârstă fertilă.

2. Vaccinarea contra HVB a femeilor de vârstă fertilă cu statut imun compromis, cu administrarea concomitentă a Pacovirinei sporește semnificativ eficacitatea imunizării, reducând la minimum riscul apariției cazurilor de HVB în categoria de femei menționată.

3. Rezultatele acestui studiu pot servi în viitor drept un element important în modificarea strategiei acoperirii vaccinale a persoanelor cu deficit imun, în special a femeilor de vârstă fertilă cu vaccin contra hepatitei virale B, unde Pacovirina ar servi ca adjuvant cu acțiune imunomodulatoare întru repararea statusului imun. Aceste rezultate vor fi implementate pe parcursul realizării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru perioada 2012-2016, aprobat prin Hotărârea de Guvern nr. 90 din 13.02.2012. Algoritmul vaccinării persoanelor cu deficit imun contra hepatitei virale B pe fundal de stimulare a procesului de imunogeneză a fost patentat prin Brevet de invenție (nr. 4177 din 28.02.2013) „Metodă de vaccinare contra hepatitei virale B a persoanelor imunocompromise”.

References

- Spînu I, Spînu C. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale [Actualities in the treatment and prophylaxis of viral infections]. Chișinău, 2012.
- Papatheodoridis G, Buti M, Gornberg M, et al. EASL Clinical Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012;57:167-185.
- Mauss S, Berg, Rockstroh J, et al. *Hepatology a clinical textbook*. 2012.
- Spînu C, Holban T, Guriev V, et al. Hepatite virale și HIV (aspecte etiologice, epidemiologice, clinice, diagnostic de laborator, tratament și profilaxie). Chișinău: Tipografia AȘM, 2013;296.
- Baldy JL, De Lima CZ, Morimoto HK, et al. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2004;46(2):103-7.
- Spînu C, Isac M, Chintea P, et al. Metodă de vaccinare contra hepatitei virale B a persoanelor imunocompromise. Brevet de invenție nr. 4177 din 28.02.2013 [Method of vaccination of immunocompromised persons against the viral hepatitis B. Patent nr. 4177 of 28.02.2013].
- CDC. Hepatitis B vaccination among high-risk adolescents and adults – San-Diego, California 1998-2001. *MMWR Weekly*. 2002;51(28):618-621.
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

9. Joshi N, Kumar A. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2000;19(4):172-183.
10. Bernstein D, Edwards K, Dekker C, et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *J. Infect. Dis.* 2008;197:667-675.
11. Eliasson D, Bakkouri K, Sehon K, et al. CTA1-M2e-DD: A novel mucosal adjuvant targeted influenza vaccine. *Vaccine*. 2008;26:1243-1252.
12. Gendor YuZ, Markushin SG, Krivtsov GG, et al. Chitozan as an adjuvant for parenteral inactivated influenza vaccines. *Problems of virology*. 2008;5:14-19.
13. Vorobjit V. Studiul și aprecierea activității antivirale și imunomodulatoare a tomatozidei: autoref. tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 1997;26.
14. Petrov RV, Khaitov RM, Masternyak TB, et al. Korrektsiya immunodefitsytnykh sostoyaniy s pomoshchyu immunomodulyatora polioksidoniy. *Allergiya, astma i klin. immunol.* 2009;9:3-7.
15. Semyonov BV, Vorobyova AA, Egorova NB. Ozhidaemye perspektivy vaksinologii do 2020 g. Fundamentalnye napravleniya molekulyarnoy meditsiny. SPb, 2005;328-392.
16. Semyonov BV, Zverev VV. Kontsepsiya sozdaniya immunologicheskoy zashity ot patogenov. *Zhurnal mikrobiologii*. 2007;4:93-100.

Clinical and immunological correlation in patients with anti-tuberculosis treatment failure

E. Lesnic, S. Ghinda, V. Zlepca

Department of Pneumophysiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received November 15, 2013; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Tuberculosis is a multipathogenetic disease, the treatment response of which is influenced by the degree of the immune disturbances. The acute progressive evolution of this disease with extensive destructions and dissemination causes the lowest treatment results and in most of the cases is influenced by the heterogeneous immune response.

Material and methods: Clinical and immunological data obtained before and after a standard antituberculosis treatment of 54 new pulmonary TB cases with the failed treatment and of 34 new pulmonary successfully treated TB cases have been compared with the data of 50 healthy individuals.

Results: It has been established that despite the similar distribution of patients by gender and age in the groups and the similar prevalence of risk factors among the patients (active smoking, alcohol consumption, associated diseases) the patients with treatment failure had much longer hospitalisation period due to the persistence of clinical signs (cough, expectorations, chest pain, hemoptysis, dyspnoea, asthenia, anorexia, weight loss, fever, night sweats), which have been directly correlated with the severity of the immune disturbances. The patients with antituberculosis treatment failure have had the severe deficiency of all lymphocytes, T subpopulations, the increased level of lymphocytes B, the increased level of all types of immune globulines, the less evident sensibilisation to bacterial antigens (staphylococcus, streptococcus, pneumococcus) and micobacterial antigens; the intoxication indices have increased and the preimmune resistance indices have reduced.

Conclusions: All the immune disturbances revealed can be considered as the predictors of antituberculosis treatment failure. On the contrary, the successfully treated patients have had less evident immune disturbances of cellular, humoral and preimmune resistance, and some of the indices have returned to a normal level due to the antituberculosis treatment.

Key words: tuberculosis, antituberculosis treatment failure, immunity.

Corelația clinică și imunologică la pacienții cu eșec al tratamentului tuberculozei

Actualitatea temei

Tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament este determinat de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman [2]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilizare întârziată este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogeniei, tabloului clinic și evoluției bolii [10]. S-a constatat că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimoase extinse și multiple focare de diseminare, au rezultate scăzute la tratamentul antituberculos și, în majoritatea cazurilor, este determinată de perturbările sistemului imun [7]. U. Demkow a demonstrat că manifestările clinice variate în tuberculoză reflectă dezechilibrul dintre agresivitatea micobacteriilor și mecanismele de apărare imună ale organismului infectat [1]. Celulele sistemului macrofagal (neutrofilele, macrofagele alveolare și celulele dendritice)

sunt inițiatoarele răspunsului imun în tuberculoză, a căror activitate începe cu protecția imună nespecifică – endocitoza micobacteriilor [2]. Celulele sistemului macrofagic sunt responsabile de activarea limfocitelor T și B, prin prezentarea antigenelor micobacteriene pe suprafața lor, în asociere cu complexul de histocompatibilitate de clasa I, clasa II și moleculele de suprafață CD1 [10]. Formarea granulomului tuberculos constituie prima etapă pentru blocarea evoluției infecției tuberculoase în boală, iar imposibilitatea organizării granulomului tuberculos determină progresia bolii [2]. Rolul dominant în formarea granulomului tuberculos îl au macrofagele alveolare, însă cooperarea limfocitară este esențială în organizarea structurală a granulomului. Studiile în specialitate au constatat că citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-10, IFN- γ , TNF), produse de celulele sistemului macrofagal (celulele natural killer și celulele dendritice), în perioada precoce

a infecției tuberculoase, induc activarea macrofagelor, care vor activa consecutiv limfocitele CD1, CD3, CD4, CD8 și vor iniția organizarea granulomului [10]. Cantitatea scăzută a celulelor sistemului macrofagal și sinteza redusă a citokinelor proinflamatorii, constituie factorii agravanți ai evoluției bolii. Л. Шовкун a determinat reducerea marcată a limfocitelor CD4 în sângele periferic și scăderea producerii IFN- γ la bolnavii de tuberculoză pulmonară extinsă și cu eșec al tratamentului antituberculos [16]. Б. Е. Кноринг a stabilit scăderea numărului limfocitelor T, în special al subpopulației CD4 și reducerea sintezei IL-10 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară extinsă [11]. Cercetările imunologice au confirmat că limfopenia din formele avansate ale tuberculozei este determinată de secreția de către celulele sistemului macrofagal infectate ale citokinelor (IFN- γ și factorul de necroza tumorală), care provoacă apoptoza limfocitelor și agravarea imunosupresiei [3]. De asemenea, limfopenia este o consecință a acțiunii proapoptotice, manifestată de exotoxinele micobacteriene asupra limfocitelor și macrofagelor, prin intermediul căreia micobacteriile își perpetuează parazitismul intracelular și mențin infecția tuberculoasă latentă. Deși apoptoza macrofagală determină supresia replicării intracelulare a micobacteriilor, în același timp, provoacă dispersia lor prin ruperea membranei celulelor infectate și infecția celulelor vecine. S-a constatat deficitul protecției imune celulare, datorat limfopeniei limfocitelor T, la 60-100% dintre bolnavii de tuberculoză pulmonară [5, 14, 17, 18]. Studiul subpopulațiilor limfocitare la bolnavii de tuberculoză a determinat reducerea numărului limfocitelor T în sânge, în special a subpopulațiilor acestora (CD4, CD8, CD72), inversarea raportului limfocitelor T helper *versus* T supresor și creșterea moderată a monocitelor. Aceste modificări sunt mai grav pronunțate la bolnavii de TB co-infecțati HIV, care sunt considerate predictive pentru decesul precoce [7, 8, 19].

Expunerea la frig, agravată de suprainfecțiile bacteriene nespecifice, scade imunoreactivitatea organismului și crește morbiditatea și mortalitatea prin tuberculoză. Frigul este considerat un factor de risc pentru infectarea cu *M. tuberculosis*, evoluția infecției tuberculoase în boală și recidiva tuberculozei, iar bolnavii expuși frigului prezintă rezultate reduse ale tratamentului. Imunopatogenetic, s-a constatat că acțiunea combinată a frigului și antigenelor micobacteriene constă în inversarea raportului dintre limfocitele T helper 1/Thelper 2 și creșterea activității limfocitelor T helper 2, ceea ce determină progresia procesului tuberculos și extinderea distrucțiilor parenchimotoase [15].

S-a demonstrat că odată cu dezvoltarea hipersensibilității întârziate, au loc perturbări pronunțate ale răspunsului imun de tip III, numit imunitate umorală [2]. Н. А. Хонина a constatat că intensitatea răspunsului imun în tuberculoză este heterogenă, diferită la fiecare bolnav, care depinde de severitatea și extensia procesului specific și explică diferența rezultatelor terapeutice, în același tratament standard [8]. Utilizând tehnica ELISA pentru determinarea concentrației serice a anticorpilor împotriva antigenelor micobacteriene, s-au constatat concentrații foarte crescute ale IgG și IgA la bolnavii de tuberculoză infiltrativă pulmonară extinsă și

tuberculoză fibrocavitară [8]. Iar la persoanele cu răspuns imun sever diminuat și copiii de vârstă fragedă s-a constatat un titru scăzut al tuturor anticorpilor, ceea ce a fost considerat predictiv pentru prognosticul nefavorabil al bolii [11]. S-a constatat că *M. tuberculosis* determină alterarea gravă a barierei de protecție imună bronșică, fapt confirmat de depistarea unui titru înalt al anticorpilor IgG și IgA împotriva antigenelor proteice micobacteriene în secretul traheobronșic și lavajul bronho-alveolar [14]. Suprasolicitarea imunității umorale determină eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duc la progresarea procesului tuberculos, formarea distrucțiilor masive parenchimotoase și eșecul terapeutic [3].

La dezvoltarea eșecului terapeutic contribuie, pe lângă virulența agentului etiologic, și complexitatea tratamentului antituberculos. Tratamentul tuberculozei scade intoxicația endogenă și ameliorează starea clinică a bolnavului. Totuși, la bolnavii cu tulburări imune persistente, tratamentul antituberculos standard nu împiedică progresia tuberculozei. S-a determinat că în 2-20% din cazuri, tratamentul antituberculos exercită o acțiune negativă asupra sistemului imun prin hipersensibilizarea, pe care o induce [2]. Alergizarea organismului împotriva tratamentului antituberculos și antigenelor micobacteriene, rezultate în urma degradării micobacteriilor sub acțiunea preparatelor antituberculoase cu acțiune bactericidă, poate fi considerată predictivă pentru dezvoltarea imunodeficienței secundare [16]. Deficitul răspunsului imun celular secundar tratamentul antituberculos, crește durata tratamentului și expune riscului dezvoltării eșecului terapeutic [2].

S-a demonstrat faptul că, manifestările clinice severe sunt corelate cu riscul înalt al dezvoltării eșecului tratamentului antituberculos. Totuși, în prezent literatura de specialitate nu prezintă rezultatele corelației gradului perturbărilor imune cu riscul dezvoltării eșecului, ceea ce a constituit scopul prezentului studiu. Pentru realizarea acestui scop, au fost stabilite obiectivele: 1. Studiarea caracteristicilor generale și particularităților epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic. 2. Studiarea particularităților clinice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic. 3. Studiarea statutului imun al bolnavilor de tuberculoză pulmonară, în dependență de administrarea tratamentului antituberculos.

În pofida acestui fapt, manifestările clinice severe sunt corelate cu riscul înalt al dezvoltării eșecului tratamentului antituberculos, literatura de specialitate nu prezintă rezultatele corelației gradului perturbărilor imune cu riscul dezvoltării eșecului, ceea ce a constituit scopul prezentului studiu.

Material și metode

Lucrarea este un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, de tip caz-control, efectuat în baza a 88 de cazuri noi de tuberculoză pulmonară, distribuite în eșantionul de studiu, format din 54 bolnavi, care în cursul tratamentului antituberculos au dezvoltat eșec terapeutic și eșantionul de control, format din 34 bolnavi, care au finalizat cu succes tratamentul. Pentru comparație, a fost utilizat un eșantion martor, format din 50 indivizi sănătoși. Fișa individuală de lucru a pacientului a

constat din 3 compartimente: compartimentul social-epidemiologic (date generale despre identitate, vârstă, gen, deprinderi nocive, contact tuberculos); compartimentul clinic (motivele internării, anamneza, debutul bolii, manifestările clinice și durata lor, datele examenului obiectiv, diagnosticul clinic, patologii asociate); compartimentul imunologic (rezultatele investigațiilor imunologice).

Tehnici și indicatori imuni investigați: reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA) la antigenele micobacteriene (tuberculină), stafilococului, streptococului și pneumococului, care s-a utilizat pentru caracterizarea activității funcționale a limfocitelor T și a sensibilizării celulare specifice [6]. Reacția de formare a rozetelor s-a aplicat pentru estimarea cantitativă a conținutului limfocitelor T și B. Evaluarea titrului anticorpilor și imunoglobulinelor s-a efectuat prin analiza imunofermentativă pe suport solid. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a evaluat cu ajutorul testului reducerii nitroblue tetrazolium (NBT) [4].

Formula leucocitară include toate elementele celulare, care formează sistemul de protecție al organismului: neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocite, monocite. Aprecierea statutului imun după parametrii formulei leucocitare, permite recunoașterea și prognosticul evoluției diferitor maladii. Determinarea indicelui leucocitar de alergizare (ILA) apreciază predispoziția alergică a bolnavului prin determinarea devierilor, care s-au produs în leucograma sângelui (formula 1).

$$ILA = \frac{MIE + CP + NT + NN + NS}{(L + M) \times (E + B + 1)}, \quad (1)$$

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmatice, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile. Indicele mai mic de 0,5 indică prezența semnelor alergice. La persoanele sănătoase ILA este, în medie, de 0,96, cu variații admisibile de la 0,55 până la 1,39.

Determinarea indicelui leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILI_k) [9] s-a calculat după formula 2.

$$ILI_k = \frac{(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)}, \quad (2)$$

unde: MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, N – neutrofile

nesegmentate, S – neutrofile segmentate, CP – celule plasmatice, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile. Valorile normale $0,62 \pm 0,083$. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

Rezultate și discuții

Eșantionul de studiu, format din 54 bolnavi de TB pulmonară, care a evoluat cu eșec, a fost reprezentat de 43 (79,6%) bărbați și 11 (20,4%) femei, cu raportul bărbați/femei 3,91/1, predominarea bărbaților fiind concludentă statistic ($t = 7,64$; $p < 0,001$). Eșantionul control, format din 34 bolnavi de TB pulmonară care s-au vindecat, a fost reprezentat de 22 (64,7%) bărbați și 12 (35,3%) femei, cu raportul bărbați/femei de 1,83/1, predominând concludent bărbații ($t = 8,19$; $p < 0,001$). Deci, în ambele eșantioane au predominat semnificativ bărbații. Vârsta medie a bolnavilor investigați nu s-a diferentiat semnificativ între eșantioane. Durata medie a spitalizării a fost mai lungă semnificativ în eșantionul de studiu și a constituit în medie 64,8 zile/pat pentru bolnavii eșantionului de control și 101,0 zile/pat pentru bolnavii eșantionului de studiu ($t = 5,37$; $p < 0,001$). Vârsta pacienților eșantionului de studiu a variat de la 18 până la 71 ani, vârsta medie fiind $38,98 \pm 12,83$ ani, iar a pacienților eșantionului de control a variat de la 18 până la 72 ani, în medie fiind $40,35 \pm 13,58$ ani.

Studiul factorilor agravanți ai evoluției tuberculozei a constatat că loturile au fost omogene în privința tabagismului activ, consumului cronic de alcool, contactului tuberculos și bolilor asociate. Totuși, s-a constatat că în eșantionul care a evoluat cu eșec, au predominat, deși nesemnificativ, bolile aparatului gastrointestinal (BAGI), bolile cronice respiratorii nespecifice (BCRN) și diabetul zaharat (DZ), iar în eșantionul bolnavilor care s-au vindecat au predominat bolile aparatului cardiovascular. Datele sunt expuse în tabelul 1.

Studiul clinic a inclus distribuția pacienților conform simptomatologiei de debut și a evaluat prezența și durata acuzelor, ce aparțin sindromului de intoxicație și bronho-pulmonar pentru perioada spitalizării. S-a constatat că durata tuturor semnelor clinice bronho-pulmonare a fost mai lungă concludent în eșantionul de studiu: tusea ($t = 3,72$; $p < 0,001$), expectorațiile ($t = 4,41$; $p < 0,001$), dispneea ($t = 4,39$;

Tabelul 1

Distribuția pacienților în dependență de prezența factorilor agravanți

Indicatori	Eșantion control		Eșantion studiu		P
	N	M ± Es (%)	N	M ± Es (%)	
Consum de alcool	18	33,33 ± 6,41	8	23,52 ± 7,27	> 0,05
Tabagism	42	77,78 ± 5,65	25	73,52 ± 7,56	> 0,05
Contact TB	8	14,81 ± 4,83	6	17,64 ± 6,53	> 0,05
BAGI	24	44,44 ± 6m72	14	41,17 ± 8,44	> 0,05
BCRN	11	20,37 ± 5,48	6	17,64 ± 6,53	> 0,05
DZ	2	3,70 ± 2,57	1	2,94 ± 2,89	> 0,05
BACV	3	5,56 ± 3,17	2	5,88 ± 4,03	> 0,05
Alte boli	4	7,41 ± 3,56	2	5,88 ± 4,03	> 0,05

$p < 0,001$), durerile toracice ($t = 2,69$; $p < 0,01$). Rezultatele au demonstrat evoluția mai îndelungată și mai severă a procesului patologic la bolnavii eșantionului de studiu, comparativ cu bolnavii eșantionului de control. Rezultatele examenului clinic sunt oglindite în tabelul 2.

Tabelul 2

Componentele clinice și durata lor de evoluție în timpul spitalizării

Acuze	Eșantion control (N zile ± Es)	Eșantion studiu (N zile ± Es)
Astenie	18,2 ± 2,90	27,7 ± 2,42•
Scădere în greutate	5,8 ± 0,51	11,6 ± 0,64•
Inapetență	18,7 ± 3,87	37,4 ± 4,00•
Transpirații	13,0 ± 2,08	24,7 ± 1,92•
Febră	7,0 ± 1,22	14,6 ± 1,68•
Cefalee	14,8 ± 4,34	35,3 ± 5,93•
Irascibilitate	10,6 ± 1,86	16,7 ± 3,01
Tuse	28,2 ± 4,85	55,4 ± 5,47•
Expectorații	24,2 ± 3,95	52,7 ± 5,10•
Durere toracică	17,1 ± 3,62	30,6 ± 3,50•
Hemoptizii	13,2 ± 2,72	26,3 ± 3,41•
Dispnee	23,4 ± 5,16	53,7 ± 4,58•

Notă: • Diferență statistic semnificativă între eșantionul de studiu și eșantionul de control.

De asemenea, și durata componentelor sindromului de intoxicație au predominat, în eșantionul de studiu: febră ($t = 3,65$; $p < 0,001$), astenie ($t = 2,53$; $p < 0,05$), transpirații nocturne ($t = 4,14$; $p < 0,001$), inapetență ($t = 3,37$; $p < 0,01$), scădere în greutate ($t = 7,07$; $p < 0,001$), cefalee ($t = 2,78$;

$p < 0,01$). Irascibilitatea nu s-a diferențiat semnificativ între eșantioane, dar totuși în eșantionul de studiu a predominat. Sintetizând datele studiului clinic, constatăm omogenitatea eșantioanelor la repartizarea pe gen, vârstă, contact tuberculos, deprinderi nocive, boli asociate. Totuși, durata spitalizării semnificativ mai lungă și persistența simptomatologiei clinice au demonstrat severitatea evoluției tuberculozei în eșantionul de studiu. Toate aceste particularități se vor reflecta asupra reactivității imune și rezistenței preimune

Studiul răspunsului imun în dependență de administrarea tratamentului antituberculos

Imunitatea celulară a fost apreciată prin prisma activității funcționale a limfocitelor T, ponderii procentuale a limfocitelor T și subpopulațiilor acestora (limfocitele T helper și limfocitele supresor T), de asemenea prin evaluarea ponderii procentuale a limfocitelor B, ceea ce caracterizează și imunitatea umorală.

Activitatea funcțională a limfocitelor T, evaluate prin reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (RBTL cu PHA) până la tratament, la bolnavii eșantionului control a fost foarte redusă semnificativ statistic ($t = 8,57$; $p < 0,001$) față de același indicator evaluat după tratament. Acest indicator a fost mai redus, în comparație cu eșantionul martor de persoane sănătoase ($t = 13,4$; $p < 0,001$). Indicatorul activității funcționale a limfocitelor T în eșantionul de studiu, a fost semnificativ mai redus și comparativ cu bolnavii eșantionului de control ($t = 4,86$; $p < 0,001$). După tratament, indicatorul activității funcționale a limfocitelor în ambele eșantioane a crescut, însă mai important la bolnavii eșantionului control ($t = 3,03$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,25$; $p < 0,05$ pentru eșantionul studiu). După tratament, indicatorul activității funcționale a limfocitelor T la bolnavii eșantionului de studiu, a fost semnificativ mai redus decât

Tabelul 3

Caracteristica imunității celulare (M ± m)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
RTBL cu PHA	79,9 ± 1,16	65,1 ± 1,23•	68,9 ± 1,18•	56,3 ± 1,33•	61,7 ± 1,21♦
Limfocite T%	60,2 ± 0,75	63,3 ± 1,24•	68,5 ± 1,52♦	52,2 ± 0,94•	56,6 ± 0,78♦
Limfocite Th %	43,7 ± 0,85	42,3 ± 1,20	44,1 ± 1,39	34,1 ± 0,81•	36,7 ± 0,73♦
Limfocite Ts %	16,6 ± 0,72	20,9 ± 0,83•	24,4 ± 1,23♦	18,1 ± 0,64	19,8 ± 0,55♦
Limfocite B%	24,9 ± 0,70	26,8 ± 0,34•	23,5 ± 0,51♦	28,8 ± 0,71•	26,1 ± 0,58♦

Notă: • – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

la bolnavii eșantionului control ($t = 4,24$; $p < 0,001$) (tab. 3).

Cantitatea limfocitelor T până la tratament, la bolnavii eșantionului control, a fost semnificativ mai mare, decât la eșantionul martor ($t = 2,1$; $p < 0,05$), iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mic decât la eșantionul martor ($t = 6,65$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T în ambele eșantioane a crescut, însă semnificativ mai important la bolnavii eșantionului control ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 2,68$; $p < 0,01$

pentru eșantionul studiu). Dar și după tratament, cantitatea limfocitelor T în eșantionul de studiu a fost mai redus decât în eșantionul control ($t = 6,97$; $p < 0,001$).

Cantitatea limfocitelor T helper până la tratament, la bolnavii eșantionului control, a fost aproximativ similară cu cea a eșantionului martor, iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mic, comparativ cu eșantionul martor ($t = 8,18$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T helper în eșantionul control nu s-a modificat semnificativ,

însă la bolnavii eşantionului de studiu a crescut semnificativ ($t = 2,39$; $p < 0,01$). Totuşi, chiar şi după tratament, cantitatea limfocitelor T helper în eşantionul de studiu a rămas mai redus, decât la bolnavii eşantionului control ($t = 4,71$; $p < 0,001$).

Până la tratament, cantitatea limfocitelor T supresor la bolnavii eşantionului control, a fost semnificativ mai mare decât la eşantionul martor de persoane sănătoase ($t = 3,9$; $p < 0,001$) şi semnificativ mai mare decât la bolnavii eşantionului de studiu ($t = 2,72$; $p < 0,01$). Cantitatea limfocitelor T supresor la eşantionul martor, comparativ cu bolnavii eşantionului de studiu, nu s-a diferenţiat. După tratament, cantitatea limfocitelor T supresor în ambele eşantioane a crescut semnificativ, însă mai important la bolnavii eşantionului control ($t = 2,33$; $p < 0,05$ pentru eşantionul control şi $t = 2,07$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). Dar şi după tratament, cantitatea limfocitelor T supresor în eşantionul de studiu, a fost semnificativ mai redus, decât la bolnavii eşantionului control ($t = 3,37$; $p < 0,01$). Aceste rezultate au demonstrat un deficit mai sever şi rigid al reactivităţii limfocitelor T în eşantionul de studiu şi o reducere mai puţin importantă a reactivităţii şi cantităţii limfocitelor T la bolnavii eşantionului control.

Cantitatea limfocitelor B până la tratament în ambele eşantioane a fost semnificativ mai mare, comparativ cu eşantionul martor ($t = 2,4$; $p < 0,05$ pentru eşantionul control şi $t = 3,9$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). După tratament, cantitatea limfocitelor B s-a redus, însă mai important în eşantionul control ($t = 5,4$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 2,96$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). Concomitent, cantitatea limfocitelor B la bolnavii eşantionului control a fost semnificativ mai redusă, decât la bolnavii eşantionului de studiu, atât până la tratament, cât şi după tratament ($t = 2,51$; $p < 0,05$ până la tratament şi $t = 3,36$; $p < 0,01$ după tratament). Aceste rezultate demonstrează activarea mai importantă a imunităţii limfocitelor B la bolnavii eşantionului de studiu.

Cantitatea IgG în ambele eşantioane până la tratament,

a fost semnificativ mai mare decât la eşantionul martor, de asemenea s-a constatat mai mare la bolnavii eşantionului de studiu, comparativ cu eşantionul de control ($t = 11,0$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 14,0$ $p < 0,001$ pentru eşantionul studiu). După tratament, s-a determinat reducerea semnificativă în ambele eşantioane a cantităţii IgG ($t = 2,48$; $p < 0,01$ pentru eşantionul control şi $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). Totuşi, chiar şi după tratament, cantitatea IgG în eşantionul de studiu s-a constatat a fi mai mare, decât la bolnavii eşantionului control ($t = 2,48$; $p < 0,05$).

Cantitatea IgA în ambele eşantioane, până la tratament a fost semnificativ mai mare decât la eşantionul martor, de asemenea s-a constatat a fi mai mare la bolnavii eşantionului de studiu, comparativ cu bolnavii eşantionului de control ($t = 4,0$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 5,8$; $p < 0,001$ pentru eşantionul studiu). După tratament, în ambele eşantioane, s-a determinat reducerea semnificativă a IgA ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). De asemenea, chiar şi după tratament, cantitatea IgA în eşantionul de studiu, a rămas semnificativ mai mare, decât în eşantionul control ($t = 3,55$; $p < 0,001$).

Cantitatea IgM în eşantionul control până la tratament nu s-a deosebit de acelaşi indicator în lotul martor, iar la bolnavii eşantionului de studiu, cantitatea IgM a fost semnificativ mai mare, comparativ cu eşantionul martor ($t = 6,4$; $p < 0,001$ pentru eşantionul studiu). După tratament, în ambele eşantioane s-a determinat reducerea semnificativă a cantităţii IgM ($t = 3,19$; $p < 0,01$ pentru eşantionul control şi $t = 2,11$; $p < 0,05$ pentru eşantionul studiu). De asemenea, cantitatea IgM la bolnavii eşantionului control a fost semnificativ mai redusă, decât la bolnavii eşantionului de studiu, atât până la tratament, cât şi după tratament ($t = 3,96$; $p < 0,001$ până la tratament şi $t = 5,11$; $p < 0,001$ după tratament). Aceasta demonstrează o activare mai importantă a imunităţii limfocitelor B în eşantionul de studiu (tab. 4).

Tabelul 4

Caracteristica imunităţii umorale a bolnavilor eşantioanelor cercetate ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoşi	Eşantion control		Eşantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
IgG g/l	12,3 ± 0,27	17,2 ± 0,33•	15,7 ± 0,40♦	18,2 ± 0,31•	17,1 ± 0,31♦
IgA g/l	2,6 ± 0,10	3,2 ± 0,11•	2,6 ± 0,13♦	3,6 ± 0,14•	3,2 ± 0,11♦
IgM g/l	1,4 ± 0,06	1,6 ± 0,09	1,2 ± 0,07♦	2,2 ± 0,11•	1,9 ± 0,10♦
Ac naturali u.d.o.	2,5 ± 0,08	1,7 ± 0,10•	2,1 ± 0,11♦	1,3 ± 0,09•	1,7 ± 0,09♦

Notă: • – diferenţă statistic semnificativă în comparaţie cu eşantionul persoanelor sănătoase.

♦ – diferenţă statistic semnificativă între subeşantioane înainte şi după tratament.

Cantitatea anticorpilor naturali la bolnavii ambelor eşantioane, până la tratament a fost mai redusă decât la eşantionul martor ($t = 6,64$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 10,4$; $p < 0,001$ pentru eşantionul de studiu). La bolnavii ambelor eşantioane, după tratament s-a indentificat creşterea cantităţii anticorpilor naturali ($t = 2,6$; $p < 0,01$ pentru eşantionul control şi $t = 2,91$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). De asemenea, cantitatea anticorpilor naturali la bolnavii eşanti-

onului control a fost semnificativ mai înaltă, decât la bolnavii eşantionului de studiu, atât până la tratament, cât şi după tratament ($t = 3,28$; $p < 0,01$ până la tratament şi $t = 3,09$; $p < 0,01$ după tratament). Aceasta demonstrează utilizarea mai rapidă a anticorpilor naturali circulanţi la bolnavii eşantionului de studiu, probabil datorită numărului mai mare al antigenelor circulante în sânge.

Analiza sensibilizării celulare şi umorale la diferite anti-

gene utilizate, realizată prin reacția de transformare blastică a limfocitelor până la tratament, a stabilit că sensibilizarea la antigenele micobacteriene (RBTL cu Ag MBT), a fost semnificativ mai înaltă la bolnavii ambelor eșantioane, decât la eșantionul martor ($t = 3,0$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 3,7$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, în ambele eșantioane s-a identificat creșterea sensibilizării la antigenele micobacteriene ($t = 3,27$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,89$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu), date oglindite în tabelul 5.

Nivelul sensibilizării la antigenele stafilococice evaluate prin RTBL (RBTL cu Ag staf.), până la tratament a fost semnificativ mai înalt doar la bolnavii eșantionului control, comparativ cu eșantionul martor ($t = 2,3$; $p < 0,05$). După tratament, nivelul sensibilizării la antigenele stafilococice în eșantionul control a crescut semnificativ, comparativ cu eșantionul de studiu ($t = 2,21$; $p < 0,05$).

Nivelul sensibilizării la antigenele streptococice evaluate prin RTBL (RBTL cu Ag strept.) până la tratament, în ambele eșantioane nu s-a diferențiat de indicatorul analog al

Tabelul 5

Caracteristica unor indicatori ai hipersensibilizării celulare și umorale ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
RBTL cu Ag MBT%	$2,0 \pm 0,21$	$3,4 \pm 0,42 \bullet$	$5,6 \pm 0,54 \bullet$	$3,3 \pm 0,28 \bullet$	$4,4 \pm 0,28 \bullet$
RBTL cu Ag stafiloc. %	$1,7 \pm 0,21$	$2,6 \pm 0,34 \bullet$	$4,3 \pm 0,47 \bullet$	$2,1 \pm 0,19 \bullet$	$3,1 \pm 0,24 \bullet$
RBTL cu Ag streptoc. %	$1,3 \pm 0,18$	$1,6 \pm 0,28$	$2,7 \pm 0,26 \bullet$	$1,3 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,20 \bullet$
RBTL cu Ag pneumoc. %	$0,7 \pm 0,12$	$0,5 \pm 0,11$	$1,0 \pm 0,15 \bullet$	$0,5 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,08 \bullet$
Ac anti-MBT u.d.o.	$2,3 \pm 0,09$	$4,5 \pm 0,25 \bullet$	$3,6 \pm 0,27 \bullet$	$5,4 \pm 0,33 \bullet$	$5,0 \pm 0,31$
IgE - total IU/ml	$17,4 \pm 1,28$	$98 \pm 11,0 \bullet$	$51 \pm 6,9 \bullet$	$118 \pm 13,6 \bullet$	$74 \pm 9,6 \bullet$
ILA u.c.	$10,19 \pm 0,061$	$00,81 \pm 0,161 \bullet$	$00,29 \pm 0,051 \bullet$	$00,83 \pm 0,115 \bullet$	$0,72 \pm 0,104$

Notă: \bullet - diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

\blacklozenge - diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

eșantionului martor. După tratament, în ambele eșantioane s-a determinat o creștere a sensibilizării la antigenele streptococice ($t = 2,72$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 3,16$ și $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu).

Nivelul sensibilizării la antigenele pneumococice evaluate prin RTBL (RBTL cu Ag pneum.) până la tratament, în ambele eșantioane nu s-a diferențiat de indicatorul analog al eșantionului martor. După tratament, în ambele eșantioane s-a determinat o creștere a sensibilizării la antigenele pneumococice ($t = 2,79$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,82$ și $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu).

Rezultatele expuse în tabelul 5 au demonstrat prezența unui nivel mai înalt al sensibilizării celulare, la bolnavii eșantionului control în comparație cu eșantionul de studiu, o păstrare mai bună a sistemului imun în eșantionul de control și o diminuare mai severă a reactivității imune în eșantionul de studiu.

Cantitatea anticorpilor antituberculoși până la tratament (Ac anti MBT), în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mare, decât la eșantionul martor ($t = 8,3$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 9,1$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). De asemenea, la bolnavii eșantionului studiu, cantitatea anticorpilor antituberculoși a fost semnificativ mai mare ($t = 2,2$; $p < 0,05$) și comparativ cu indicatorul înregistrat la bolnavii eșantionului control. După tratament, s-a identificat reducerea anticorpilor antituberculoși la bolnavii ambelor eșantioane, însă doar la bolnavii eșantionului control, această reducere a fost semnificativă statistic ($t = 2,94$; $p < 0,01$). Cantitatea anticorpilor antituberculoși în eșantionul de

studiu după tratament, a rămas semnificativ mai mare decât în eșantionul control ($t = 3,44$; $p < 0,01$). Acest rezultat a demonstrat activarea mai importantă a imunității umorale la bolnavii eșantionului de studiu, ca rezultat al reducerii imunității celulare.

Cantitatea IgE-total în ambele eșantioane până la tratament, a fost semnificativ mai mare, comparativ cu eșantionul martor ($t = 3,3$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 7,4$ și $p < 0,001$ pentru eșantionul control). După tratament, s-a determinat reducerea IgE-total la bolnavii ambelor eșantioane ($t = 3,67$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 2,68$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu), dar mai importantă la bolnavii eșantionului control.

Indicele leucocitar de alergizare (ILA) până la tratament a fost mai mare în ambele eșantioane ($t = 2,21$; $p < 0,05$ pentru eșantionul control și $t = 2,99$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu), comparativ cu eșantionul martor. După tratament, s-a determinat reducerea ILA, însă doar la bolnavii eșantionului control această diminuare a atins pragul semnificației statistice ($t = 3,08$; $p < 0,01$), ceea ce a demonstrat o păstrare mai bună a reactivității imune a bolnavilor eșantionului control.

Analiza unor indicatori, care demonstrează intoxicația organismului a semnalat că cantitatea complexelor imune circulante, până la tratament în eșantionul control, nu s-a diferențiat de indicatorul analog al eșantionului martor, iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mare ($t = 7,9$; $p < 0,001$), decât la eșantionul martor. După tratament, s-a determinat reducerea cantității complexelor imune circulante în ambele eșantioane ($t = 3,35$; $p < 0,01$ pentru

eșantionul control și $t = 2,94$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu). Totuși, cantitatea complexelor imune circulante, după tratament la bolnavii eșantionului de studiu a rămas mai mare, decât la eșantionul martor ($t = 8,2$; $p < 0,001$), ceea ce denotă prezența unei intoxicații mai severe a bolnavilor eșantionului de studiu, atât înainte, cât și după tratament.

Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif nu s-a diferențiat între eșantioanele de bolnavi și eșantionul martor, însă a crescut după tratament doar la bolnavii eșantionului control ($t = 3,05$; $p < 0,01$). Datele sunt expuse în tabelul 6.

Reactivitatea preimună a fost apreciată, evaluându-se activitatea funcțională a neutrofilelor, apreciind prin testul de reducere al nitroblue tetrasolium (NBT), calculându-se numărul și indicele fagocitar.

Activitatea funcțională a neutrofilelor evaluată prin testul de reducere al nitroblue tetrasolium (NBT) până la tratament, la bolnavii eșantionului control a fost identică cu același indicator obținut în eșantionul martor. La bolnavii eșantionului de studiu, activitatea funcțională a neutrofilelor, a fost semnificativ mai redusă ($t = 2,51$; $p < 0,05$), decât la eșantionul

Tabelul 6

Caracteristica unor indicatori ai intoxicației ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
CIC%	49,3 ± 2,38	52,2 ± 4,53	33,8 ± 3,10♦	97,3 ± 5,55•	76,8 ± 4,23♦
Indicele Kalf-Kalif u.c.	0,9 ± 0,04	0,9 ± 0,18	0,3 ± 0,06♦	0,9 ± 0,13	0,8 ± 0,11

Notă: • – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

martor. După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, s-a determinat creșterea activității funcționale a neutrofilelor ($t = 2,66$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,15$; $p < 0,05$ pentru eșantionul studiu). Astfel, am demonstrat că activitatea funcțională a neutrofilelor, înainte de tratament nu a fost modificată, dar după tratament s-a activat mai eficient și statistic concludent în eșantionul control.

Activitatea fagocitară, apreciată prin indicele fagocitar (IF) până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane nu s-a diferențiat semnificativ de același indicator, calculat pentru eșantionul martor. Dar s-a evidențiat tendința de reducere a indicelui fagocitar, la bolnavii eșantionului de studiu și de creștere a indicelui fagocitar la bolnavii eșantionului de control. După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, a crescut activitatea fagocitară ($t = 3,5$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 2,86$; $p < 0,01$ pentru eșantionul de studiu). Însă la bolnavii eșantionului de studiu, atât până la tratament, cât și după, activitatea fagocitară a fost semnificativ mai redusă ($t = 2,41$; $p < 0,05$ până la tratament și $t = 4,93$; $p < 0,001$ după tratament). Datele obținute au demonstrat că la bolnavii eșantionului de control, activitatea fagocitară a fost practic nemodificată înaintea începerii tratamentului, iar după tratament, a crescut semnificativ, în comparație cu bolnavii eșantionului de studiu.

Cantitatea neutrofilelor capabile să fagociteze (numărul fagocitar – Nr F%) a fost semnificativ mai redusă la bolnavii ambelor eșantioane, comparativ cu același indicator al eșantionului martor. Totuși, s-a constatat tendința spre reducere mai bine exprimată la bolnavii eșantionului de studiu. După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane s-a demonstrat creșterea capacității fagocitare ($t = 4,24$; $p < 0,001$ pentru eșantionul de control și $t = 4,48$; $p < 0,05$ pentru eșantionul de studiu). Însă la bolnavii eșantionului de studiu, atât până, cât și după tratament, numărul fagocitar a fost semnificativ mai redus ($t = 2,4$; $p < 0,05$ până la tratament și $t = 2,01$; $p < 0,05$ după tratament). Astfel, am demonstrat că la bolnavii eșantionului de control, numărul fagocitar de la debut a fost practic nemodificat, iar după tratament a crescut semnificativ, comparativ cu bolnavii eșantionului de studiu. Rezultatele sunt expuse în tabelul 7.

Analiza de ansamblu al indicatorilor rezistenței preimune, a demonstrat că acești indicatori la bolnavii eșantionului control, pretratament au fost nemodificați, dar după tratament, s-au activat mai eficient, iar la bolnavii eșantionului de studiu, activarea rezistenței preimune a decurs mai lent, probabil datorită prezenței sindromului de intoxicație la bolnavii acestui eșantion.

Tabelul 7

Caracteristica unor indicatori ai rezistenței preimune ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
NBT u.c.	0,14 ± 0,006	0,14 ± 0,008	0,17 ± 0,008♦	0,12 ± 0,005•	0,17 ± 0,023♦
Nr F%	76,9 ± 0,86	77,9 ± 1,08	85,2 ± 1,31♦	73,9 ± 1,25•	81,6 ± 1,17♦
IF u.c.	4,61 ± 0,17	5,1 ± 0,23	6,2 ± 0,21♦	4,4 ± 0,16	5,0 ± 0,13♦

Notă: • – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul martor.

♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

Concluzii

Sinteza rezultatelor studiului clinic, a constatat:

- Omogenitatea eşantioanelor în repartiția bolnavilor pe gen, vîrstă, contact tuberculos, deprinderi nocive și boli asociate. Totuși s-a constatat că durata medie a spitalizării a fost mai lungă în eşantionul de studiu (64,8 zile/pat pentru bolnavii eşantionului de control și 101,0 zile/pat pentru bolnavii eşantionului de studiu ($t = 5,37$; $p < 0,001$)
- Torpiditatea evoluției sindromului de intoxicație (febra, astenia, transpirațiile nocturne, inapetența, scăderea în greutate, cefaleea) și bronho-pulmonar la bolnavii eşantionului de studiu (tusea, expectorațiile, dispneea, durerile toracice, hemoptiziile)
- Deficitul răspunsului imun celular la bolnavii eşantionului de studiu și o activare mai eficientă a imunității limfocitelor T la bolnavii eşantionului control. Analiza sensibilizării limfocitelor T la antigene streptococice, pneumococice și stafilococice a determinat un nivel al sensibilizării mai înalt la bolnavii eşantionului control, în comparație cu bolnavii eşantionului de studiu, ceea ce a demonstrat o prezervare mai bună a imunității la bolnavii eşantionului control.
- Activarea mai importantă a răspunsului imun umoral la bolnavii eşantionului de studiu. Analiza cantitativă a limfocitelor B, a imunoglobulinelor IgG, IgA, IgM și a anticorpilor antituberculoși în dinamică, a demonstrat activarea mai importantă a limfocitelor B la bolnavii eşantionului de studiu. De menționat faptul, că la nivelul normal, acești indicatori nu s-au întors. Cantitatea mărită a imunoglobulinelor IgE-total și scăderea indicelui leucocitar de alergizare după tratament, au demonstrat alergizarea mai severă a bolnavilor eşantionului de control.
- Nivelul mai înalt al intoxicației specifice la bolnavii eşantionului de studiu, fenomen demonstrat prin cantitatea crescută a complexelor imune circulante în serul sanguin și indicele leucocitar al intoxicației Kalf-Kalif mărit.
- Reactivitatea preimună mai eficientă la bolnavii eşantionului control și mai lentă la bolnavii eşantionul de studiu, consecutiv gradului mai înalt al intoxicației tuberculoase.

În consecință, concluzionăm că gravitatea evoluției clinice a tuberculozei, se reflectă direct gradul perturbărilor imune. De aceea, recomandăm planul individual de investigații imunologice, sub coordonarea specialistului imunolog, la bolnavii cu tablou clinic sever și persistent, pentru identificarea perturbărilor imune asociate. Apreciera gradului imunodepresiei primare și secundare tratamentului antituberculos, permite inițierea tratamentului imunopatogenetic pentru creșterea randamentului tratamentului antituberculos.

References

1. Demkow U. et al. Heterogeneity of antibody response to myobacterial antigens in different clinical manifestations of pulmonary tuberculosis. *J. Physiology Pharmacology*. 2007;58:117-127.
2. Drannik GH. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. Kiev, 2010;552.
3. Ferraz JC, Melo FB, Albuquerque MF. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Brazilian J. Med. Biological Research*. 2006;39(11):1387-1397.
4. Ghinda SS. Modifikatsiya mikrometoda reaktzii blasttransformatsii limfotsitov [Modification of micro method of lymphocyte blast transformation]. *Laboratornoye delo [Laboratory matter]*. 1982;2:23-25.
5. Ghinda S, Lesnic E, Chiroșca V, et al. Endogenous intoxication in patients with failure of lung tuberculosis treatment. In: IV-th National Congress of Phthysiopneumology. Thesis. Chisinau, 2009;103.
6. Ghinda S. Nitro blue tetrazolium test modification. Innovation certificate Nr 4, registered IFP 20.11.1997.
7. Haertonova IM. Klinicheskie proyavleniya i pokazateli immuniteta u bolnikh tuberkulozom na fone HIV-infektsii [Clinical manifestations and immunological indices in pulmonary TB patients with HIV infection]. *Allergology and immunology*. 2010;246-249.
8. Honina NA, Nikonov SD. Osobennosti immuniteta u bolnikh razlichnymi formami tuberkuloza legkikh [Immune features in patients with different forms of pulmonary tuberculosis]. *Prob. tub. i bolezney legkikh [TB and pulmonary diseases problems]*. 2000;1:30-32.
9. Kalf-Kalif Iala. O leykotsitarnom indekse intoksikatsiy i ego klinicheskoy znachenii [About intoxication index and its clinical importance]. *Vrachebnoye delo [Medical matter]*. 1941;1:31-36.
10. Karaulov AV. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. *Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo [Medical information agency]*. 2002;650.
11. Knoring BE. Osobennosti immunogo statusa bolnykh tuberkulozom i ego roli v diagnostike [Features of the immune status of patients with tuberculosis and its role in the diagnosis]. PhD thesis. Sankt Petersburg, 1996;25.
12. Nivotskiy VV, Strelis AK, Serebryakova VA, et al. Immuni status bolnykh infiltrativnym tuberkulozom legkikh na fone protivotuberkuloznoy khimioterapii [Immune status of the patients with infiltrative tuberculosis on the basis of antituberculosis treatment]. *Immunologiya [Immunology]*. 2007;27-30.
13. Novikov DC, Freidlin IS. Meditsinskaya immunologiya [Medical immunology]. Minsk: Visshaya shkola [High school], 2005;301.
14. Popov AV. Kliniko-immunologicheskie osobennosti manifestatsii infiltrativnogo tuberkuloza legkikh [Clinical and immunological features of infiltrative pulmonary tuberculosis]: PhD degree thesis. Moscow, 2002;108.
15. Popov AV, Suhovey IuG, Kostolomova EG. Nekotorye dannye o vozmozhnom mekhanizme vliyaniya pereokhlazhdeniya na reaktivatsiyu tuberkuloznoy infektsii [Some data about possible mechanism of cold influence on the reactivation of tuberculous infection]. *Allergology and immunology*. 2003;4:97.
16. Shovkun LA. Osobennosti kliniko-laboratornikh proyavlenii infiltrativnogo tuberkuloza legkikh pri ispolzovanii kombinirovannykh metodov terapii [Clinical laboratory features of infiltrative tuberculosis while using the combined methods of therapy]. PhD degree thesis. Moscow, 2010;210.
17. Shovkun L, Romantseva E. Characteristics of the immune response among the patients with newly detected disseminated tuberculosis and relapse. *Bull. Acad. Science Moldova. Medical Sciences*. 2011;4(32):66-69.
18. Tashpulatova FK. Effektivnost khimioterapii destruktivnogo tuberkuloza legkikh s uchiotom geneticheskogo fonda [Efficiency of chemical treatment of destructive tuberculosis in relation with a genetic fond]. *Prob. tub. i bolezney legkikh. [TB and pulmonary diseases problems]*. 2006;127-128.
19. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type I disease. *J. Infectious Diseases*. 2003;188(8):1146-1155.

Quality of life of patients with chronic kidney disease under treatment by hemodialysis

*V. Calancea¹, A. Tanase², S. Gaibu¹

¹Department of Urology, Republican Clinical Hospital, ²Department of Urology and Surgical Nephrology Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: v.calancea@yandex.ru. Manuscript received January 10, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: In this study were evaluated quality parameters of life, depression, mental status, cognitive sphere and scope of psychosocial features of patients with chronic kidney disease VK/DOQI, undergoing hemodialysis treatment subsequently examined for inclusion in the renal transplant waiting list in Center of Hemodialysis and Kidney Transplantation of the Republican Teaching Hospital.

Material and methods: For the research we used the questionnaire: Examination of cognitive functions, Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) version 1.3; Mini Mental State Examination, Beck Depression Inventory, Psychosocial assessment in hemodialysis patients noncompliant with liquid regime.

Results: In the performed study, we determined that: the average values of quality of life indices pointing out the roles of physical and emotional status, physical functioning are lower due to tutorials BCR symptoms, BCR impact in st. V dialytic on work status, sexual function, self-assessment of general health, muscle pain, cramps, itchy skin, dry skin, shortness of breath, lack of appetite, chronic fatigue, numbness, stomach problems are nearly always present, symptoms of stress factors are present more often than it would be desirable by these patients, sexual function is preserved below the possible average level and drowsiness present in 70% of patients.

Conclusions: It is necessary for the medical personal of dialysis section to pay a special attention to such patients, demonstrate emotional support and encouragement to increase their satisfaction by the received medical care. They must use alternative methods of treatment to decrease the symptoms which worry and constantly present with such patients.

Key words: chronic kidney disease, quality of life, depression, hemodialysis, mental state.

Calitatea vieții pacienților cu boală cronică renală aflați la tratament prin hemodializă

Actualitatea problemei

Atitudinea bolnavului somatic față de suferință este diferențiată. Ea este legată de tipul de reacție, de nivelul de inteligență și cultură, de educația generală a acestuia. Unii indivizi trec cu ușurință peste suferințe, alții caută să disimuleze afecțiunile de care suferă [4]. Afecțiunile somatice sunt însoțite de modificări ale stării emoțional-afective sau chiar de reacții nevrotice, în raport cu durata evoluției bolii și cu gravitatea „imaginii” acesteia. Imaginea bolii are mai multe componente. Ea este, în primul rând, produsul imaginației bolnavului. În al doilea rând, este legată de atitudinea anturajului bolnavului, mai ales a familiei, și a celor apropiați. În al treilea rând, ea este produsul medicinei. În această privință, un rol important îl au următorii factori: consultațiile medicale repetate la diferiți specialiști și părerile variate, contradictorii ale acestora; numeroase investigații, schimbarea diagnosticului, tatonările terapeutice etc. [7].

Imaginea bolii este însoțită de un sentiment de neliniște, de insecuritate, legat de pericolul ce amenință sănătatea, integritatea și, în fine, însăși viața bolnavului respectiv. Toate acestea creează, pe lângă boala reală, o a doua suferință, psihică, de tip reactiv, provocată de trăirea subiectivă a propriei boli [13].

Cele mai frecvente manifestări psihiatrice, care pot apărea în dinamica unor boli somatice cu evoluție trenantă sau cronică, severe, sunt stările de anxietate, panică patologică, depresie, insomnii, idei de suicid, de multe ori duse până la realizare etc. Un domeniu deosebit de important în această privință îl reprezintă studiul psihologiei bolnavului [4]. O

contribuție remarcabilă în analiza acestei probleme este cea a lui E. Kübler-Ross, care a studiat psihologia bolnavului și modificările sale, începând din momentul șocului aflării diagnosticului până în faza terminală a bolii. Este cazul afecțiunilor grave, invalidante, sau al bolilor cronice incurabile, cu sfârșit letal. Excluzând atitudinea clinică existentă, care protejea moralul bolnavului de șocul aflării realității bolii sale, ascunzându-i adevărul referitor la cauza bolii și pronosticul fatal, E. Kübler-Ross încearcă, prin metode psihoterapeutice adecvate, să redea echilibrul psihic și să restabilească starea de sănătate mintală a bolnavilor cu afecțiuni cronice incurabile și sfârșit letal. Studiind psihologia acestor bolnavi, indiferent de natura afecțiunii acestora, E. Kübler-Ross evidențiază existența a cinci stadii, prin care trec aceștia din momentul aflării diagnosticului: faza de negare, în care diagnosticul stabilit este refuzat ca nefiind cel real; faza de frică, în care anxietatea invadează bolnavul, în legătură cu diagnosticul și pronosticul bolii; faza de tocmeală, în care bolnavul încearcă diferite formule de rezolvare colaterală a afecțiunii sale; faza de depresie, ca o decompensare reactivă și de epuizare a mecanismelor de apărare ale Eu-lui bolnavului, cu instalarea unei stări depresive; faza de acceptare, când bolnavul se dezarmează, acceptând resemnat împlinirea destinului [6]. Calitatea vieții rezultă din percepțiile indivizilor asupra situației lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile necesități, standarde și aspirații [3]. Prin *calitatea vieții* în medicină se înțelege bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană.

O definiție utilitaristă este propusă de Revicki & Kaplan [8]: calitatea vieții reflectă preferințele pentru anumite stări ale sănătății ce permit ameliorări ale morbidității și mortalității, care se exprimă printr-un singur indice ponderat – ani de viață standardizați, în funcție de calitatea vieții.

În contextul activității din domeniul medical, se impune găsirea unor criterii operaționale pentru măsurarea calității vieții pacienților [1]. Printre modelele existente, se pot aminti: modelul celor 14 nevoi fundamentale ale pacientului, sistematizate de Virginia Henderson: respirație normală; alimentație (a bea și mânca) adecvată; eliminarea excrețiilor corporale; mișcarea și menținerea unor poziții corporale dorite; somnul și odihna; selectarea unor articole de îmbrăcăminte potrivite – îmbrăcare și dezbrăcare; menținerea unei temperaturi corporale normale, prin adaptarea îmbrăcăminte și modificarea mediului ambiant; menținerea curățeniei corporale și protejarea tegumentelor; evitarea pericolelor din mediul de viață și evitarea rănirii/traumatizării altora; comunicarea cu semenii prin exprimarea emoțiilor, necesităților, temerilor și opiniilor; practicarea cultului religios la care aparține; munca, ce dă sens și valoare vieții; jocul și participarea la activități distractive; învățarea, descoperirea, satisfacerea curiozității și folosirea serviciilor medicale accesibile și/sau disponibile [5] și cele 12 activități cotidiene esențiale pentru un pacient conform teoriei lui Roper Nancy: menținerea unui mediu de viață sigur și sănătos; comunicarea cu semenii; respirația; hrana și băutura/satisfacerea minimului de hrană și apă; eliminarea excrețiilor (urină și materii fecale); îmbrăcarea și curățenia corporală; controlul temperaturii corporale; mobilitatea corporală; munca și jocul; exprimarea sexualității; somnul; moartea/decesul [9].

Calitatea vieții determină: gradul în care speranțele și ambițiile proprii se realizează în viața cotidiană; percepția poziției în viață a persoanei, în contextul cultural și axiologic, în care trăiește și în raport cu scopurile, aspirațiile, standardele și preocupările proprii; evaluarea stării proprii de sănătate, prin raportare la un model ideal [2].

Scopul studiului: determinarea calității vieții unui grup de pacienți cu boală cronică de rinichi V K/DOQI, supuși tratamentului prin hemodializă, ulterior examinați pentru înscrierea în lista de așteptare a transplantului renal.

Obiective: evaluarea parametrilor calității vieții, depresiei, stării mentale, particularităților sferei cognitive și sferei psihosociale a pacienților cu Boală Cronică de Rinichi în secția Hemodializă și Transplant Renal, IMSP Spitalul Clinic Republican.

Material și metode

În studiul de față au participat pacienți aflați la tratament prin hemodializă timp de mai mult de 3 luni. Pentru cercetare am utilizat chestionarele: *Examenul funcțiilor cognitive*; *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™)*, versiunea 1.3; *Examinarea Minimă a Stării Mentale (Mini Mental State Examination)*; *Inventarul de depresie Beck*; *Evaluarea psihosocială a pacienților hemodializați incomplianți la regimul de lichide*. Metodele de cercetare le-am aplicat pe un lot de 25 de

persoane: 76% au fost bărbați, 24% femei cu vârsta medie de 42 ± 2,7 ani. Etiologia IRC: 52% glomerulonefrită cronică, 24% pielonefrită cronică, 12% diabet zaharat, 4% nefropatie ereditară, 4% stare renoprivă, 4% nefrită tubulo-interstițială cronică. Durata tratamentului prin dializă: 12% – până la 1 an; 32% – 1-2 ani; 4% – 2-3 ani; 8% – 4 ani; 4% – 4-5 ani; 36% – mai mult de 5 ani. S-a utilizat metoda de calculare a mediei valorilor și corelației Pearson cu ajutorul programului statistic SPSS – 17.

Rezultate

În urma prelucrării rezultatelor chestionarelor am elaborat un profil de comparație al mediei parametrilor cercetați la pacienții aflați la tratament prin hemodializă.

În conformitate cu rezultatele obținute, putem estima că funcția cognitivă la pacienții evaluați este păstrată în medie la 75% (18,68 din max 25) pacienți; este prezentă depresia moderată cu indicele 18 (16-23 moderat); starea generală (GH) este apreciată ca fiind satisfăcătoare la nivel mediu (49%); rolul fizicului (PF) este evident (70,2%); starea fizică (RP) și starea emoțională (RE) sunt evaluate ca fiind mai jos de nivelul mediu (36% și respectiv 39%); activismul social (SF) în medie este 63%; durerea (BP) 50%; vitalitatea (VT) sau dorința de viață, este estimată la 73,5%; sănătatea psihică (MHp) 65%; componenta fizică (PH) este autoapreciată ca fiind mai scăzută 42,7%; componenta mentală (MH) s-a constatat că în rândurile celor prezenți la cercetare este în limitele mediei 59,24%; MMSE – 17,4 din max 25; (fig. 1).

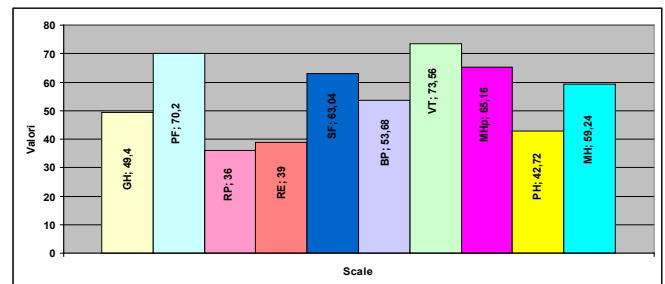


Fig. 1. Parametrii calității vieții, SF-36.

Simptomele specifice Bolii Cronice de Rinichi în st. V și factorilor de stres sunt prezente mai des decât și-ar fi dorit pacienții (62,53%); efectul BCR dialitică la nivel mediu (47,74%); impactul BCR dialitică a fost major și este perceput ca o inadaptare la boală (25%); statutul de muncă scăzut maximal (12%).

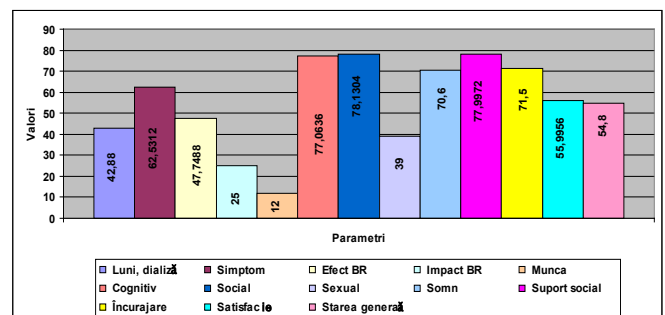


Fig. 2. Evaluarea psihosocială.

Pacienții cu BCR, supuși tratamentului prin hemodializă, încearcă să-și mențină relațiile cu societatea (78%); funcția sexuală este păstrată la nivel mai jos de mediu (39%); somnul și somnolența sunt prezente în simptomatologia acestor pacienți (70%); au nevoie de suport social 78%; încurajare din partea personalului medical primesc 71%; satisfacția pacienților față de asistența medicală în secția de dializă este estimată la nivel mai sus de medie (56%) (fig. 2).

Rezultatele obținute în urma calculării valorilor medii și indicilor validării la simptomele și factorii de stres, prezenți în tratamentul prin hemodializă, putem estima că la pacienții cu BCR st. V, supuși tratamentului prin hemodializă, durerile în mușchi, crampele, mâncărimile de piele, pielea uscată, lipsa de aer curat, inapetența, oboseala cronică, amorțelile, problemele stomacale sunt prezente aproximativ în permanență și necesită cunoașterea metodelor de tratament alternative pentru diminuarea acestor simptome deranjante și obsesive (fig. 3).

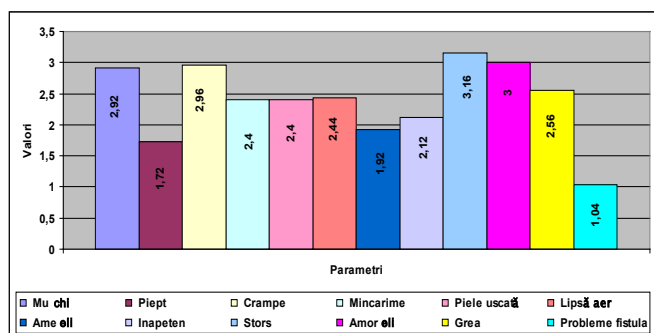


Fig. 3. Simptome și factori de stres.

Rezultatele obținute conform fișei de evaluare a incompatibilității la lichide a pacienților dializați au scos în evidență câțiva parametri, atât starea socială cât și frecvența utilizării substanțelor nocive, care includ fumatul, folosirea alcoolului (fig. 4).

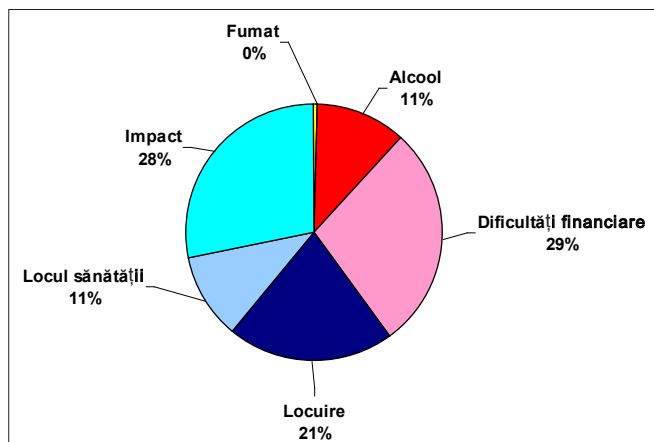


Fig. 4. Starea socială.

Din figura 4 putem observa, că indicele pentru fumători este practic egal cu zero (răspuns mediu 0,04), iar pentru utilizarea alcoolului este 11%, unii dintre pacienți explicând că nu vor să fie chiar „cicioare albe” la întâlnirile cu cunoscuții și prietenii. Dificultățile financiare la majoritatea dintre ei sunt

moderate, fiind ajutați de rudele apropiate și de copii, fără de care nu s-ar fi isprăvit nici cu necesitățile elementare. Din lotul experimental, doar câteva persoane locuiesc singure, restul fiind împreună cu familia. În ceea ce privește, locul ocupat de sănătate în ordinea priorităților – doar 11% din subiecți nu i-au acordat locul întâi. În timpul studiului, pacienții fiind încurajați de faptul că se află în lista de așteptare pentru transplant, au evaluat impactul dializei asupra vieții de zi cu zi la nivel moderat, fiind convinși că, cu cât se vor simți mai bine, cu atât mai repede se va apropia evenimentul așteptat.

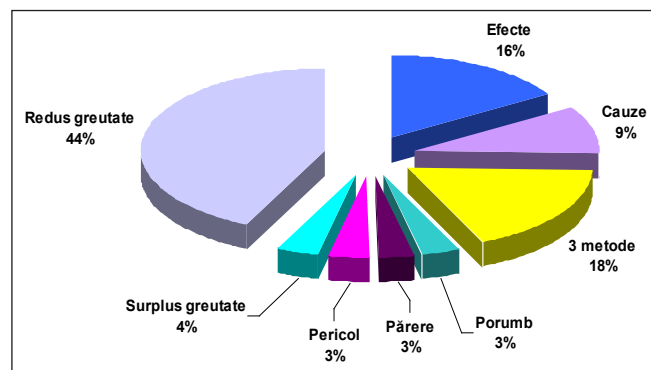


Fig. 5. Relația cauză-efect.

La evaluarea cunoștințelor despre regimul de lichide, pacienții au răspuns la întrebările legate de greutate, pericolul surplusului de greutate, opiniile proprii despre metodele alternative de rezistență la folosirea lichidelor (fig. 5). La întrebarea despre sporul interdialitic în greutate în cadrul ultimelor 3 ședințe, răspunsul mediu a fost $m = 1-2$ litri, iar la întrebarea despre greutatea admisă între două dialize $m = 3-3,5$ litri. Efectele nerespectării regimului de lichide s-a dovedit a fi prezent în 16% cazuri; efectul consumului de lichide l-au considerat dăunător pentru sănătate în 16% cazuri. Cauzele creșterii în greutate, între două dialize, peste nivelul admis este menționată alimentația în 9% cazuri, restul fiind atribuite nerespectării regimului de lichide. La rugămintea de a enumera 3 metode prin care se poate „păcăli” senzația de sete, 18% din respondenți au enumerat: clătirea cavității bucale cu apă rece, apă cu gheață, ceai fierbinte fără zahăr, lămâia. La întrebarea, de ce un bob de porumb ținut în gură poate alunga senzația de sete, doar 3% au dat răspuns că, mestecându-l este înghițită saliva proprie și diminuează senzația de sete. Metodele populare pentru cuparea senzației de sete sunt utilizate cu succes de 3% dintre pacienții cercetați.

Autoaprecierea la subiectul susceptibilității și severității bolii a estimat următoarele rezultate: pericolul din cauza greutății cu care vin între două dialize – 3% respondenți, simptome din cauza surplusului în greutate le simt 4% dintre ei (înădușeală, greutate la mișcare, hipertensiune, dureri de inimă). Atunci când au fost întrebați cât de important li se pare la moment reducerea greutății interdialitice – 44% respondenți au ales acest parametru ca fiind valoros pentru ei. Evaluarea succesului personal perceput în ceea ce privește limitarea consumului de lichide a fost apreciat cu 26% de către pacienți; măsura în care cred ei că succesul se datorează eforturilor personale (30%); șansele de a rezista consumului

de lichide chiar și atunci când le este foarte sete – 20%; măsura în care sunt preocupați de restricția de lichide – 19%; măsura în care au apelat la ajutorul altor persoane pentru a reuși să limiteze consumul de lichide – 5% (fig. 6).

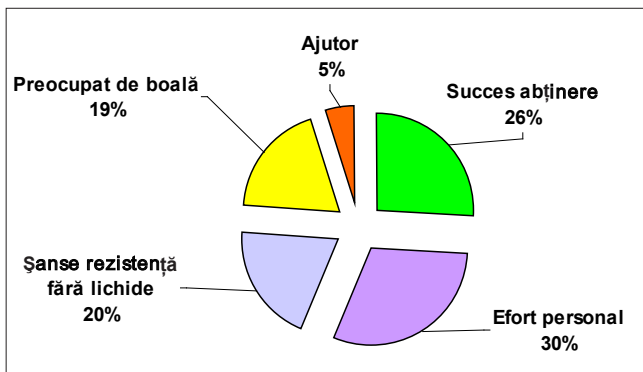


Fig. 6. Complianța la lichide.

Referitor la raportul costuri-beneficii, respondenții au presupus că efortul depus pentru limitarea consumului de lichide ar fi de la moderat (3 puncte) până la dificil (4 puncte), excluzând total varianta – foarte dificil (5 puncte); timpul necesar pentru a se adapta la limitarea lichidelor ar fi la nivel moderat (3 puncte), unii răspunzând cu valori și mai mici – deloc (1) sau puțin (2). La întrebarea, în ce măsură consideră că limitarea consumului de lichide este benefică pentru sănătatea lor și dacă merită efortul, majoritatea au răspuns afirmativ (max 1). Estimarea diferenței, dacă ar veni cu greutatea recomandată de medic pe termen scurt și lung – majoritatea au ales varianta de răspuns – schimbări moderate spre bine. Evaluarea cost-beneficiu pe scala de la 1 la 10, rezultatele au fost 5,4 și respectiv 7,4, ceea ce dovedește faptul că limitarea consumului de lichide ca cost este la un nivel mai scăzut, iar ca beneficiu este semnificativ (fig. 7).

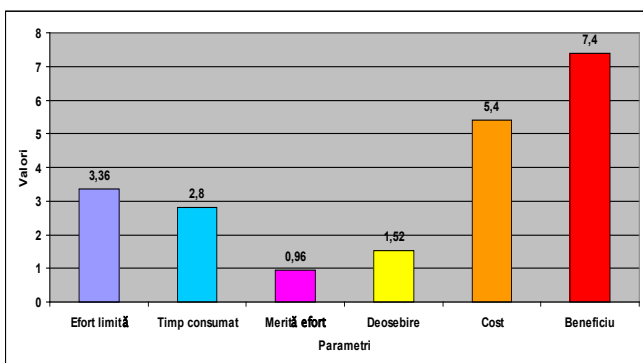


Fig. 7. Cost-beneficiu.

Analiza statistică, pentru concretizarea influenței BCR st. V dialitică asupra calității vieții pacienților în caz de tratament prin hemodializă a fost efectuată prin intermediul programului statistic SPSS-09 cu aplicarea metodelor statistice, coeficientul de corelație Pearson și Spearman.

Există corelații negative statistic semnificative între depresie și parametrii calității vieții conform scalelor, incluse în chestionarul KDQOL-SF™: PF – funcționalitatea fizică; RP – starea fizică; RE – starea emoțională; SF – funcționa-

litatea socială; BP – nivelul durerii; VT – vitalitatea; MHp – sănătatea psihică; PH – componenta fizică; MH – sănătatea mintală (fig. 8).

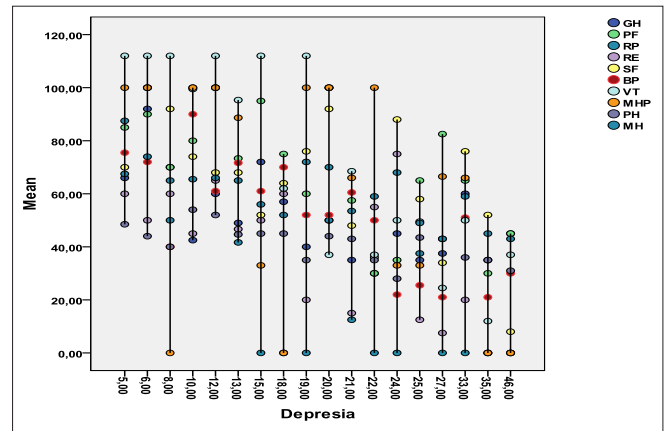


Fig. 8. Corelații: depresia și parametrii calității vieții.

Între unii parametri ai calității vieții există corelații pozitive statistic semnificative: GH – sănătatea generală; RE – starea emoțională; SF – funcționalitatea socială; VT – vitalitatea scade; MH – sănătatea mintală; PF – funcționalitatea fizică; RP – starea fizică; MHp – sănătatea psihică; PH – componenta fizică; BP – nivelul durerii (fig. 9).

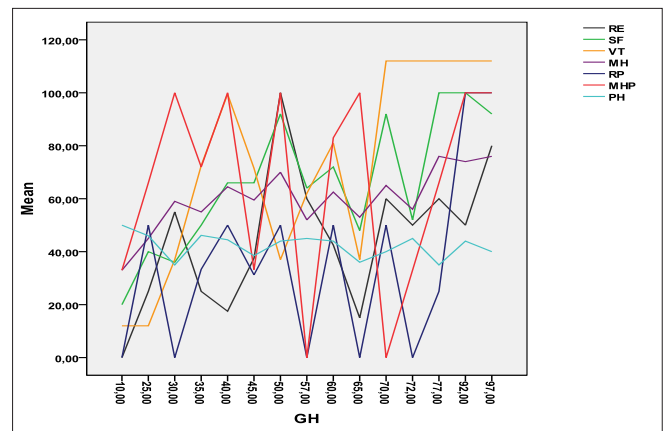


Fig. 9. Corelații între parametrii calității vieții.

Nu există corelații de niciun fel între funcțiile cognitive și ceilalți parametri cercetați. Evaluarea influenței simptomelor BCR a stabilit faptul că nu depinde câte luni, ca valoare de timp, se află pacientul la tratament prin hemodializă, impactul Bolii Renale Cronice este foarte mare $p = 0,902$ (fig. 10).

Estimarea efectului BCR a evidențiat corelații pozitive cu impactul Bolii Renale, funcționarea proceselor cognitive, interacțiunea socială a acestor pacienți; satisfacția față de tratament, corelând pozitiv cu frecvența încurajărilor primite de către pacienți de la personalul medical din secția de dializă. Cu cât impactul Bolii Renale Cronice este mai influent, cu atât este mai grav efectul acesteia în autoaprecierea pacientului; există o corelație negativă statistic semnificativă, care constată faptul, că cu cât pacienții sunt mai tineri, frecvența simptomelor de stres este mai mare (fig. 11).

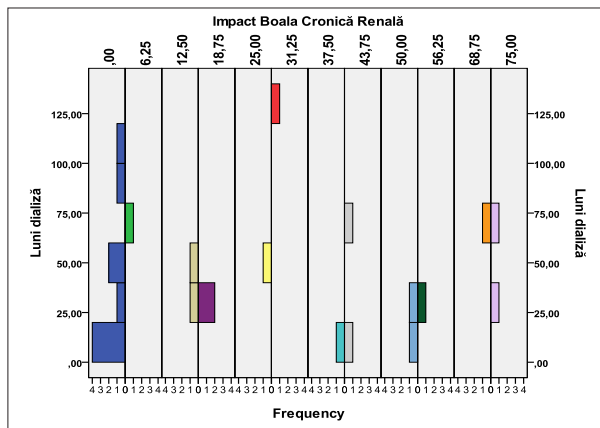


Fig. 10. Corelații între impactul Bolii Cronice Renale și timpul petrecut la dializă.

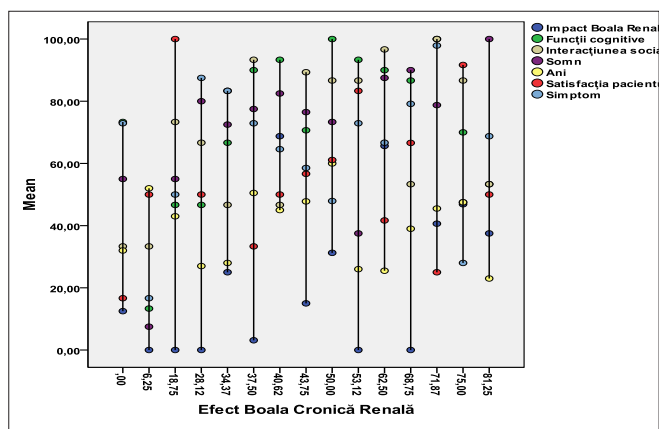


Fig. 11. Corelații între impactul și efectul Bolii Cronice Renale.

Pentru simptome specifice BCR există corelații pozitive statistic semnificative între parametrii: dureri musculare, crampe, mâncărime, lipsă de aer, amorțeli, dureri în piept, grețuri, piele uscată, sincopă, inapetență (fig. 12).

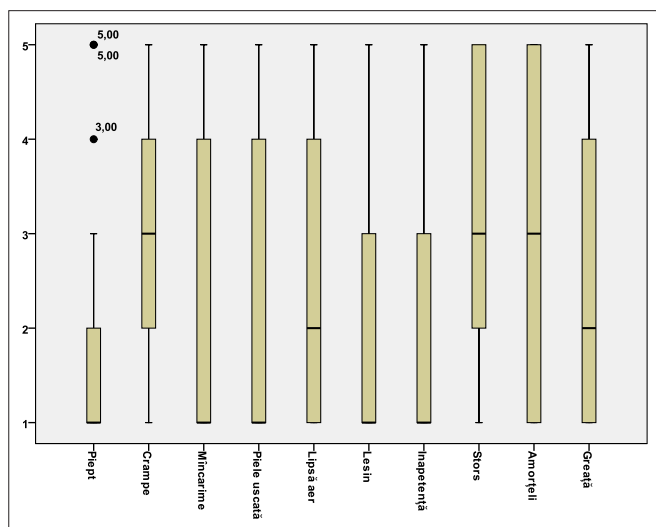


Fig. 12. Corelații între simptomele Bolii Cronice Renale.

În rezultatul calculului efectuate, putem constata că există corelații negative statistic semnificative între durerile musculare ca simptome specifice BCR cu starea emoțională

și activismul social ca factori ai calității vieții conform SF-36 (fig. 13). Nu există nici o corelație între durerile în piept și parametrii calității vieții.

Între celelalte simptome fizice, caracteristice BCR și restul parametrilor autoevaluării calității vieții, s-au determinat corelații negative statistice, care scot în evidență faptul, că atunci când simptomele fizice se manifestă cu o intensitate mai mare, calitatea vieții acestor pacienți scade vădit de la $r = -0,401$ până la $r = -0,617$ pentru $p < 0,05$.

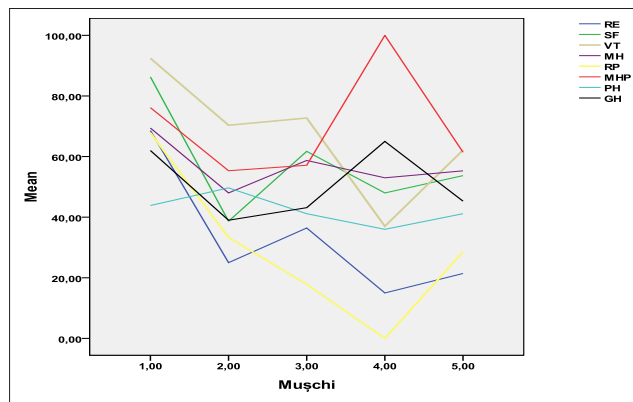


Fig. 13. Corelații între durerile musculare și parametrii calității vieții.

Corelația Pearson pentru factorii SF-36 și evaluarea psihosocială a determinat prezența corelațiilor pozitive statistice între câțiva parametri, care estimează că autoaprecierea nivelului de sănătate generală corelează cu starea generală a sănătății, îndeplinirea rolurilor cu status emoțional, activismul social, componentul mental/psihic al sănătății; nu corelează absolut factorul îndeplinirii rolurilor cu status fizic și funcționarea fizică.

Discuții

Prezența problemelor psihologice la pacienții cu BCR, aflați la tratament prin dializă, conform datelor din literatura de specialitate, este confirmată la 80% dintre pacienți [13, 15].

Tipul reacției inițiale a pacientului în fața diagnosticului de BCR poate fi: șoc, supărare (pierdere, lipsă de ajutor, disperare), negare și, finalmente, acceptare. De asemenea, pacienții înțeleg, adesea nu de la început, că dializa nu este curativă. Incidența depresiei variază între 5-60%. Depresia clinică adevărată este mult mai puțin frecventă decât „sentimentul de tristețe”. Depresia este legată de pierdere: pierderea funcțiilor renale, a capacităților fizice și cognitive, a funcției sexuale, a rolului în familie, muncă și viața comunitară, fiind declanșată de boala medicală severă. Simptomele includ: stare sufletească depresivă, pierderea interesului, modificarea apetitului (crescut sau scăzut), dereglări ale somnului, oboseală, dureri diverse, dificultăți în concentrare, ideea suicidară, sentiment de vinovăție, agitație sau întârziere psiho-motorie. Bineînțeles, o parte dintre acestea pot fi și consecința sindromului uremic. Anxietatea este raportată la 50-70% dintre pacienți și este legată de status-ul social, muncă, sănătate pe termen lung, mortalitate, condiții financiare, acces la dializă. Suportul social pentru acești pacienți este puternic legat de supraviețuire în

numeroase boli cronice. Problemele familiale sunt frecvente la pacientul cu BCR. Imaginea corporală este strâns asociată cu respectul de sine, fiind frecvent perturbată în BCR și poate provoca o serie de reacții emoționale. Disfuncția sexuală este frecventă la pacientul cu BCR. Până la 65% dintre pacienți nu au niciodată contact sexual, deși jumătate dintre aceștia și-ar dori. Se asociază depresiei și anxietății, dar și unor particularități medicale specifice acestei boli. Un al factor, la fel de important, este non-complianța, identificată la 50% dintre pacienți. Se datorează adeseori unor convingeri ale pacientului privind eficiența tratamentului, lipsa cunoștințelor și instruirii sau unor efecte adverse neplăcute. Se asociază cu un risc crescut de deces. Poate fi ameliorată prin îmbunătățirea comunicării și informarea pacientului. Este crucial determinată de relația dintre pacient și echipa de lucru din secția de dializă. BCR st. V dialitică afectează capacitatea pacienților de a călători, de a avea vacanțe, de a obține asigurare de viață, credite bancare etc. Toate aceste probleme nu sunt, de obicei, luate în considerație de echipa secției dializă, dar pot constitui o problemă serioasă pentru pacient. De asemenea, adeseori sunt trecute cu vederea efectele BCR la pacienții dializați cronic asupra familiei pacientului, importante atât pentru sănătatea fizică și psihică/mentală a pacientului, cât și a familiei însăși. În fine, starea de bine fizică și mentală a personalului medical poate afecta pacientul și poate fi afectată de cea a pacientului.

Factorii psihosociali, mai ales depresia și lipsa suportului, se asociază la pacienții dializați cu o serie de probleme: creșterea mortalității, scăderea adecvării dializei, accesul limitat al pacientului la îngrijirea medicală, scăderea complianței la tratamentul medicamentos și dializă, modificarea status-ului nutrițional și a obiceiurilor alimentare, dereglări din partea altor sisteme și organe. Din contra, adaptarea psihosocială este crucială pentru supraviețuirea pe termen lung. În ceea ce privește modificările psihocomportamentale la pacientul cu BCR st. V dialitic, pre-transplantul și impactul acestora asupra supraviețuirii și morbidității pe termen lung, acestea au fost mult mai puțin studiate.

Concluzii

În baza studiului efectuat am determinat:

1. Rata medie a valorilor calității vieții, evidențiind indicii de îndeplinire a rolurilor cu status fizic și emoțional, funcționarea fizică, este mai scăzută din cauza simptomelor specifice BCR, impactul BCR în st. V dialitic asupra statusului de muncă, funcțiilor sexuale, autoaprecierea stării de sănătate generală.
2. Durerile musculare, crampele, pruritul, pielea uscată, lipsa de aer, inapetența, oboseala cronică, amorțelile, problemele stomacale sunt prezente aproximativ în permanență.
3. Simptomele factorilor de stres sunt prezente mai des decât și-ar fi dorit acești pacienți.
4. Funcția sexuală este păstrată la nivel mai jos de media posibilă.
5. Somnolența este prezentă la 70% dintre pacienți.
6. Necesitatea încurajării din partea personalului medical.

7. Cauzele creșterii în greutate, între două dialize, peste nivelul admis sunt atribuite nerespectării regimului de lichide.

8. Metode alternative de luptă cu setea sunt utilizate de 3% dintre respondenți.

9. Majoritatea parametrilor studiați se intersectează la diferite niveluri și au o influență majoră asupra calității vieții pacienților cu Boală Cronică de Rinichi st. V dialitic și atunci când se reduce manifestarea unuia apar schimbări și la celelalte simptome și particularități specifice.

Recomandări

1. Acordarea unei atenții deosebite din partea personalului din secția dializă ca suport emoțional și încurajarea acestor pacienți pentru a le ridica nivelul satisfacției față de îngrijirea medicală primită.

2. Utilizarea metodelor de tratament alternative pentru diminuarea simptomelor deranjante și obsesive prezente la acești pacienți, cum ar fi: dureri musculare, crampe, amorțeli, furnicături, stare de oboseală cronică.

3. Elaborarea și aplicarea în practică a unui set de tehnici ale terapiei de grup pentru pacienții supuși tratamentului prin dializă.

4. Calitatea vieții pacienților aflați în lista de așteptare pentru transplant renal și supuși tratamentului prin hemodializă poate fi îmbunătățită prin realizarea consultațiilor și consilierilor psihologice pentru conștientizarea problemei, școlarizarea în legătură cu metodele alternative pentru „a păcăli” setea și pericolul în rezultatul alimentației incorecte, evaluarea precoce a dereglărilor la nivel psihic-mental, terapie cognitiv-comportamentală, tehnici de reducere a stresului, pentru a recurge cât mai rar posibil la tratament medicamentos a acestor stări.

References

1. Adam E. To be a nurse. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991;458.
2. Carr A, Higginson I. Measuring quality of life: are quality of life measures patient centered? *British Medical Journal*. 2001;322:1357-1360.
3. De Haes J, Van Knippenberg F. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *British Journal of Cancer*. 1990;62:1034-1038.
4. Enăchescu C. Tratat de igienă mintală [Treatise of Mental Hygiene]. Iași: Polirom, 2004;408.
5. Henderson V. The nature of nursing. New York: Macmillan, 1996;380.
6. Kübler-Ross E. On death and dying. New York: Elena Francisc, 2008;435.
7. Popescu S. Elemente de psihopatologie și psihologie clinică [Elements of psychopathology and clinical psychology]. Târgu-Mureș: Dmitrie Cantemir, 2003;335.
8. Revicki D, Kaplan R. Relationships between psychometric and utility-based approaches to the measurements of health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 1993;2:477-487.
9. Roper N, Winifred W. The elements of nursing. A model of nursing based on a model of living. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991;224.
10. Tanase A, Cepoia P. Modificările evolutive ale calității vieții la pacienții dializați [Evolutionary changes of life quality of dialysis patients]. *Arta Medica*. Ediție specială. Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. 2011;45(2):239-241.
11. Tanase A, Chepoyda P. Otsenka kachestva zhizni patsientov na khronicheskom dialize [Evaluation of the quality of life of the patients on chronic dialysis]. Nefrologicheski seminar 2010. Sbornik trudov XVIII ezhegodnogo Sankt-Peterburgskogo nefrologicheskogo seminar. Tezisy

- i doklady [Nephrology seminar 2010. Proceedings of the XVIII annual St. Petersburg nephrology seminar. Abstracts and Reports]. 2010;50-52.
12. Tanase A, Cepoida P, Evdokimov L, et al. Insuficiența renală cronică terminală sub dializă [Terminal chronic renal failure on dialysis]. Protocol clinic național [National Clinical Protocol]. Chișinău, 2009;128.
13. Sidorov PI, Parnyakov AV. Vvedenie v klinicheskuyu psikhologiyu [Introduction to clinical psychology]. Tom I [Volume I]. Moskva [Moscow]: Академический Проект [Academic Project], 2000;416.
14. Guide de practică medicală pentru reabilitare și intervenție psihologică la pacientul cu boala cronică renală [Medical practice guideline for rehabilita-

- tion and psychological intervention in patients with chronic kidney disease]. <http://www.lege-online.ro/Ir-GHID-din-2010-%28129068%29.html>
15. Ghidul pacientului hemodializat [Guide for hemodialysis patients]. http://www.fresenius.ro/the_admin/attach/Ghidul%20Pacientului%20Hemodializat.pdf
16. Vasileva IA. K otsenke kachestva zhizni bolnykh s terminalnoy pochechnoy nedostatochnostyu [About assessing the quality of life of patients with end stage renal failure]. <http://cyberleninka.ru/article/n/k-otsenke-kachestva-zhizni-bolnyh-s-terminalnoy-pocheknoy-nedostatochnostyu>

Morphology of the spinal cord of human fetuses 35-36 weeks of intrauterine development

V. S. Shkolnikov

Department of Human Anatomy, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

Corresponding author: v.shkolnikov@gmail.com. Manuscript received April 14, 2014, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: The fetal viability till the birth moment and subsequent development of a child depend on the features of the processes of human prenatal development. The embryogenesis and formation of structures of the central nervous system are of the crucial importance in the chain of processes of prenatal period.

Material and methods: The spinal cord of human fetuses aged 35-36 weeks of fetal development was studied with the help of anatomical, common histological, morphometric and statistical methods. Causes of stillbirths as a result of diseases of CNS structures were excluded.

Results: As a result of this work morphometric parameters of the structures of the spinal cord segments were established. The topography of gray and white matter was studied. The groups of neurons in the cervical thoracic, lumbar and sacral parts of the spinal cord, as well as the nature of their differentiation were investigated. Specific properties of the histological structure of the ependymal (matrix) layer and its share in the gray matter were established.

Conclusions: Segments that make up the cervical and lumbosacral thickenings have the greatest morphometric parameters. Lower sacral segments have the lowest parameters. The area of white matter prevails over the area of the gray matter, with the exception of the sacral segments. Motor neurons are the largest and most differentiated, after them associative neurons, autonomic neurons being the smallest and less differentiated. The thickness of ependymal (matrix) layer of all segments decreases in the dorsal direction, the thickness of the basal membrane varies depending on the part of spinal cord.

Key words: spinal cord, gray matter, white matter, ependymal layer, neural stem cells.

Морфология спинного мозга плода человека 35-36 недель внутриутробного развития

Введение

Исследование дифференцировки органов и тканей относится к одному из ведущих направлений современной биологии и медицины, важнейшим аспектом которого является всестороннее изучение пренатального онтогенеза [9]. От особенностей протекания процессов внутриутробного развития человека зависит жизнеспособность плода к моменту рождения и последующее развитие ребенка [6]. Доминантным звеном в цепи процессов пренатального периода является эмбриогенез и становление структур центральной нервной системы [7].

Спинальный мозг – важный центр регуляции функций внутренних органов и сомы – характеризуется рядом закономерностей развития и строения как в фило-, так и в онтогенезе [10]. Современные работы по морфологии спинного мозга единичны и посвящены изучению отдельных вопросов и, как правило, они касаются лабораторных животных. Отсутствуют нормативные показатели и морфометрический анализ структур спинного моз-

га человека в пренатальном онтогенезе, нет упорядоченной, четкой архитектоники функционально различных нейронных комплексов в сером веществе на различных уровнях, фактически отсутствуют научные сообщения о трансформации невральных стволовых клеток в нейробласты или глиобласты.

Таким образом, целью настоящего исследования стало морфометрическое изучение структур сегментов спинного мозга плода человека 35-36 недель внутриутробного развития на разных уровнях, а также установление характера архитектоники и дифференцировки клеток серого вещества. Данная работа является фрагментом научно-исследовательской работы, который касается комплексного анатомо-гистологического исследования спинного мозга человека на протяжении пренатального периода развития. Полученные результаты будут сравнены с аналогичными у плодов человека с аномалиями развития спинного мозга.

Материал и методы

Проведено анатомо-гистологическое исследование спинного мозга 12 плодов человека возрастом 35-36 недель внутриутробного периода онтогенеза теменно-копчиковой длиной $35,8 \pm 3,7$ см и весом $2925,4 \pm 174,8$ г (аномалии развития отсутствовали).

Материал для исследования был получен в результате мертворождения. Причины мертворождения от заболеваний структур ЦНС были исключены. Фиксация материала производилась в 10% нейтральном растворе формалина. В последующем изготавливались целлоидиновые и парафиновые блоки для выполнения серийных срезов спинного мозга толщиной 8-10 мкм. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, толуидиновым синим, по Ван-Гизону и импрегнацией серебром по Бильшовскому.

Полученные препараты оценивали визуально при помощи микроскопа Micromed XS 5520, видеозахват осуществляли камерой ScienceLab DCM 520. Были использованы увеличения $\times 2$, $\times 4$, $\times 10$ и $\times 40$. Во время морфометрического исследования спинного мозга была применена компьютерная гистометрия (Photo M 1.21).

Статистическая обработка цифровых данных производилась с помощью стандартного программного пакета «Statistica 8.0» фирмы Statsoft. Оценивалась правильность распределения признаков в полученном вариационном ряду средние значения по каждому признаку, а также стандартные отклонения.

Результаты исследования

В процессе исследования нами установлено, что длина спинного мозга плода человека 35-36 недель внутриутробного периода развития составила $150,2 \pm 4,2$ мм. Чётко различаются утолщения, а также относительно хорошо выражены передняя срединная щель и борозды спинного мозга (рис. 1). Диаметр в месте перехода спинного мозга в продолговатый равен $6,0 \pm 0,4$ мм. Длина шейного утолщения – $34,0 \pm 3,3$ мм, ширина – $6,5 \pm 0,5$ мм. Диаметр грудных сегментов в узкой части составил $4,0 \pm 0,5$ мм. Длина пояснично-крестцового утолщения равна $23,0 \pm 2,6$ мм и ширина – $5,5 \pm 0,5$ мм.

При исследовании получены следующие линейные

морфометрические параметры структур шейных сегментов на уровне C_6-C_7 : передне-задний размер составил $4,2 \pm 0,2$ мм, поперечный размер – $6,4 \pm 0,3$ мм.

Площадь серого вещества равна $8,8 \pm 0,5$ мм². Само серое вещество на горизонтальном срезе имеет четкое разделение на передние и задние рога (рис. 2). Ширина передних и задних рогов соответственно составляет $1,7 \pm 0,2$ мм и $1,0 \pm 0,2$ мм. Обе половины серого вещества сегмента соединены между собой перемычкой в центре которой располагается центральный канал, разделяя ее на переднюю и заднюю серые спайки. Толщина передней серой спайки равна $161,1 \pm 7,5$ мкм, толщина задней серой спайки $135,5 \pm 4,4$ мкм. В переднем роге располагаются передне-медиальное, передне-латеральное и задне-латеральное ядра, которые представлены крупными двигательными нейронами на различных стадиях дифференцировки (рис. 3). Наиболее дифференцированные двигательные нейроны, составляющие вышеуказанные группы клеток, имеют вытянутую форму, средние размеры – $67,2 \pm 2,8 \times 18,8 \pm 0,7$ мкм и общей площадью в $915,6 \pm 29,6$ мкм². Относительно крупные ядра нейронов располагаются ближе к аксональному холмику. Площадь такого ядра равна $195,6 \pm$ мкм², размеры – $18,7 \pm 0,6 \times 15,3 \pm 0,5$ мкм. Также, критерием более дифференцированных нейронов служит наличие относительно большого количества цитоплазмы (занимает 78,0% всей площади), которая заполнена мелкими гранулами эндоплазматического ретикулума (субстанция Ниссля).

Стенка центрального канала представлена эпендимным (матричным) слоем, который состоит из невральных стволовых клеток (НСК) продолговатой формы. Следует заметить, что выйдя в мантийный слой, НСК имеют овальную или круглую форму. Морфометрические параметры НСК нами получены следующие: площадь составляет $31,0 \pm 2,8$ мкм², линейные размеры – $3,6 \pm 0,5 \times 9,7 \pm 0,7$ мкм. Наиболее ранние НСК располагаются у базальной мембраны, толщина которой равна $4,1 \pm 0,4$ мкм. Толщина эпендимного слоя уменьшается в дорсальном направлении. Так, толщина его в передней серой спайке составила $37,2 \pm 1,3$ мкм, в боковой части – $33,8 \pm 1,1$ мкм и в задней серой спайке – $25,9 \pm 0,8$ мкм.



Рис. 1. А - общий вид спинного мозга плода человека 35-36 недель внутриутробного периода развития. Вентральная поверхность. Б - шейное утолщение. Вентральная поверхность.

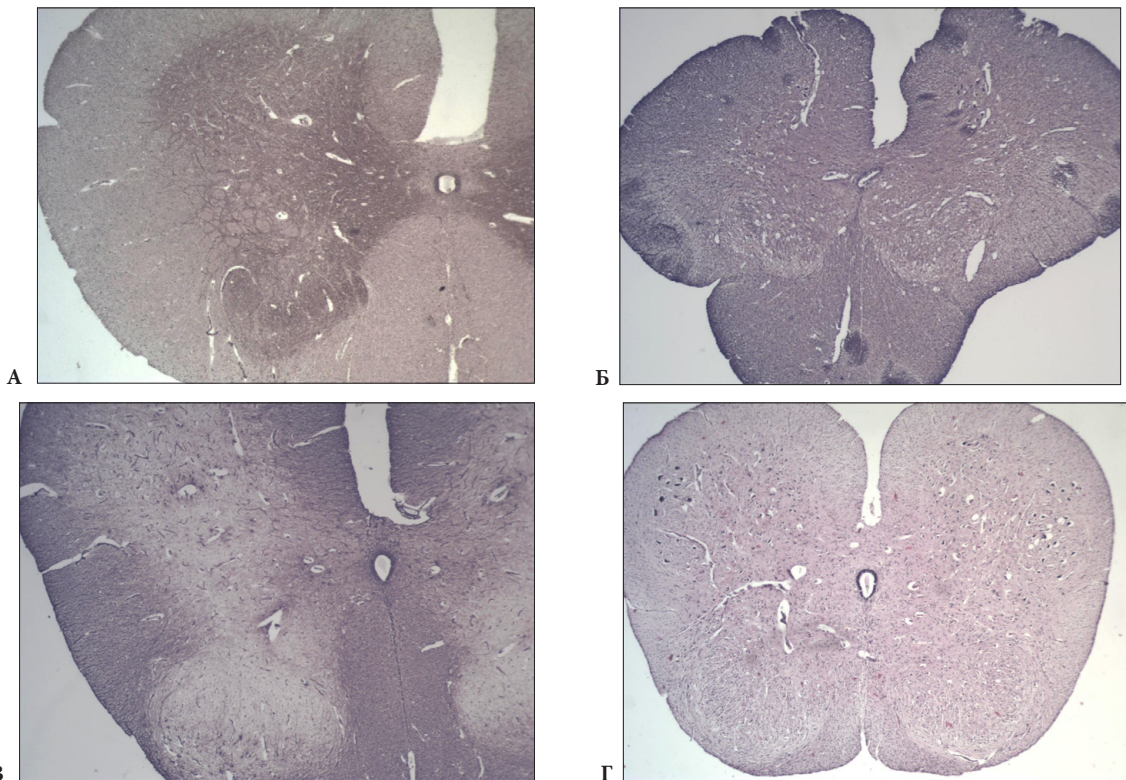


Рис. 2. А - шейные сегменты на уровне С₆-С₇. Окр.-синаптофизин. Ув. × 2. Б - грудные сегменты на уровне Th₇-Th₈. Окр.-S-100. Ув. × 2. В - поясничные сегменты на уровне L₃-L₄. Окр.-виментин. Ув. × 2. Г - крестцовые сегменты на уровне S₂-S₃. Окр.-гематоксилин-эозин. Ув. × 2. Lintro ad condiis erenam, untela ocae contes re comande faursum non

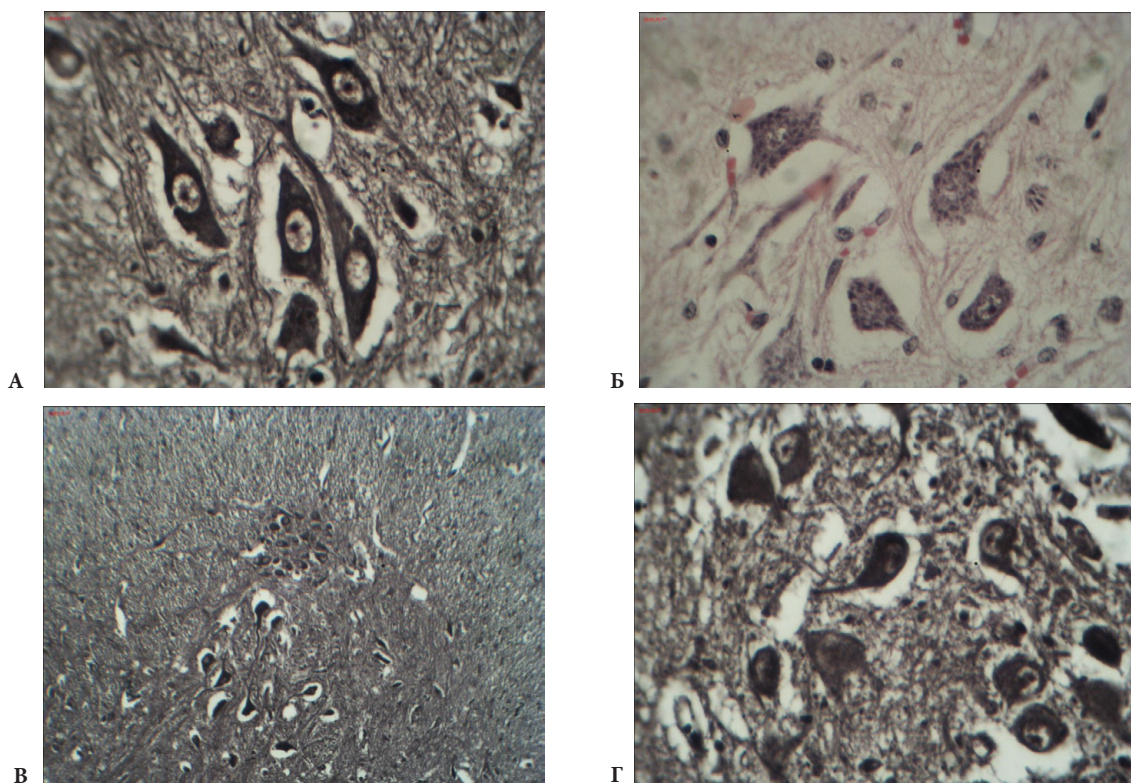


Рис. 3. А - нейроны передне-медиальной группы шейных сегментов. Окр. импрегнация серебром по Бильшовскому. Ув. × 40. Б - нейроны передне-латеральной группы шейных сегментов. Окр.-гематоксилин-эозин. Ув. × 40. В - границы бокового рога верхних грудных сегментов: промежуточно-латеральное ядро, состоящее из мелких нейронов и промежуточно-медиального ядра, состоящее из крупных нейронов. Окр. импрегнация серебром по Бильшовскому. Ув. × 10. Г - нижние грудные сегменты: нейроны грудного ядра. Окр. импрегнация серебром по Бильшовскому. Ув. × 40.

Площадь эпендимного слоя в целом составила $0,02 \pm 0,005 \text{ мм}^2$. Площадь центрального канала также равна $0,02 \pm 0,005 \text{ мм}^2$. Линейные размеры центрального канала: передне-задний размер – $144,2 \pm 5,9 \text{ мкм}$, поперечный размер – $139,8 \pm 4,7 \text{ мкм}$.

Площадь белого вещества шейных сегментов на уровне C_6 - C_7 равна $10,9 \pm 0,5 \text{ мм}^2$. Белое вещество, благодаря выраженным передней срединной щели и бороздам, четко разделяется на передний, боковой и задний канатики. Площадь и толщина переднего канатика составляют соответственно $0,9 \pm 0,1 \text{ мм}^2$ и $558,3 \pm 20,7 \text{ мкм}$. Площадь и толщина бокового канатика соответственно равны $3,2 \pm 0,3 \text{ мм}^2$ и $1,1 \pm 0,2 \text{ мм}$. Задний канатик состоит из тонкого и клиновидного пучков. Площадь тонкого пучка на данном уровне среза составила $0,6 \pm 0,1 \text{ мм}^2$, а площадь клиновидного пучка – $1,1 \pm 0,3 \text{ мм}^2$.

Морфометрические параметры грудных сегментов на уровне Th_7 - Th_8 имеют такие размеры: передне-задний – $2,8 \pm 0,1 \text{ мм}$ и поперечный – $3,9 \pm 0,2 \text{ мм}$.

Общая площадь серого вещества равна $3,8 \pm 0,4 \text{ мм}^2$. Серое вещество грудных сегментов также образует передние и задние рога (рис. 2). Ширина передних рогов равна $880,4 \pm 44,0 \text{ мкм}$, ширина задних рогов – $505,1 \pm 21,2 \text{ мкм}$. Боковые рога относительно лучше сформированы в верхних грудных сегментах, ниже представлены промежуточным веществом. В связи с этим, промежуточно-латеральная группа нейронов имеет выраженный характер в верхних грудных сегментах (рис. 3). Такие группы может составлять до 15 нейронов круглой или овальной формы. Средняя площадь нейрона равна $312,7 \pm 11,9 \text{ мкм}^2$, размерами $14,7 \pm 0,5 \times 22,5 \pm 0,7 \text{ мкм}$. Ядро располагается несколько дальше от аксонального холмика. Площадь ядра – $104,9 \pm 4,9 \text{ мкм}^2$, размеры – $9,5 \pm 0,7 \times 12,7 \pm 0,4 \text{ мкм}$. Количество цитоплазмы составляет 66,0% всей площади клетки.

В отличие от промежуточно-латеральной группы нейронов в нижних грудных сегментах четко выражено грудное ядро, состоящее из клеток преимущественно округлой формы (рис. 3). Средние морфометрические параметры нейронов следующие: площадь – $422,4 \pm 16,5 \text{ мкм}^2$, линейные размеры – $22,6 \pm 0,8 \times 26,1 \pm 0,5 \text{ мкм}$. Площадь ядра равна $129,9 \pm 5,3 \text{ мкм}^2$, размеры – $11,6 \pm 0,6 \times 13,3 \pm 0,8 \text{ мкм}$. Цитоплазма составляет 69,0% всей площади нейрона.

Нейроны, составляющие промежуточно-медиальную группу (рис. 3), имеют среднюю площадь $653,4 \pm 30,1 \text{ мкм}^2$ и размеры – $19,9 \pm 0,4 \times 29,5 \pm 0,4 \text{ мкм}$. Ядро имеет овальную форму, площадью в $101,8 \pm 4,0 \text{ мкм}^2$ и размерами $6,8 \pm 0,3 \times 13,6 \pm 0,6 \text{ мкм}$. Цитоплазма составляет 84,0% всей площади клетки.

Из двигательных комплексов клеток наиболее выражены медиальные группы нейронов, которые расположены на всем протяжении грудных сегментов. Площадь тела нейрона равна $691,4 \pm 36,6 \text{ мкм}^2$, размеры – $21,8 \pm 0,7 \times 40,1 \pm 0,5 \text{ мкм}$. Площадь ядра – $191,1 \pm 7,1 \text{ мкм}^2$, размеры – $14,1 \pm 0,4 \times 19,4 \pm 0,5 \text{ мкм}$. Цитоплазма составляет 72,0% всей площади клетки.

Часть серого вещества составляет эпендимный слой, толщина которого уменьшается в передне-заднем направлении. Толщина эпендимного слоя в вентральной части – $28,2 \pm 1,0 \text{ мкм}$, в боковом отделе – $17,8 \pm 0,7 \text{ мкм}$ и в дорсальной части – $14,6 \pm 0,3 \text{ мкм}$. НСК эпендимного слоя имеют веретеновидную форму. Средняя площадь НСК грудных сегментов равна $29,8 \pm 1,8 \text{ мкм}^2$, линейные размеры – $3,1 \pm 0,5 \times 9,2 \pm 0,6 \text{ мкм}$. Толщина базальной мембраны – $3,2 \pm 0,4 \text{ мкм}$. Средняя площадь эпендимного слоя на горизонтальном срезе грудных сегментов составила $0,01 \pm 0,005 \text{ мкм}^2$. Сам центральный канал имеет площадь $0,02 \pm 0,005 \text{ мм}^2$. Линейные размеры центрального канала: передне-задний размер – $190,4 \pm 9,1 \text{ мкм}$, поперечный размер – $93,3 \pm 4,9 \text{ мкм}$.

Площадь белого вещества грудных сегментов на уровне Th_7 - Th_8 равна $4,3 \pm 0,3 \text{ мм}^2$. Белое вещество имеет четкое гистологическое деление на канатики. Наибольшую площадь имеет боковой канатик – $1,2 \pm 0,2 \text{ мм}^2$. Площадь переднего канатика равна $0,5 \pm 0,1 \text{ мм}^2$. Задний канатик на данном уровне среза состоит из маловыраженного клиновидного пучка и тонкого пучка. Площадь тонкого пучка составила $0,5 \pm 0,1 \text{ мм}^2$, а площадь клиновидного пучка – $0,2 \pm 0,005 \text{ мм}^2$.

Линейные морфометрические размеры поясничных сегментов на уровне L_3 - L_4 были получены следующие: передне-задний размер – $4,1 \pm 0,1 \text{ мм}$, поперечный размер – $5,4 \pm 0,2 \text{ мм}$.

Площадь серого вещества составила $8,3 \pm 0,6 \text{ мм}^2$. Как и в предыдущих отделах спинного мозга серое вещество на горизонтальных срезах делится на передние и задние рога (рис. 2). Ширина передних рогов больше, чем ширина задних рогов, что в цифровом значении составило соответственно $1,3 \pm 0,3 \text{ мм}$ и $1,1 \pm 0,2 \text{ мм}$. В передних рогах наблюдаются медиальные и латеральные комплексы двигательных нейронов (рис. 4). При этом, морфометрические параметры нейронов, которые формируют передне- и задне-медиальные группы незначительно больше, чем нейроны передне- и задне-латеральных групп. В среднем площадь нейрона медиальной группы равна $909,1 \pm 31,8 \text{ мкм}^2$, размеры – $28,0 \pm 0,8 \times 40,1 \pm 1,2 \text{ мкм}$. Ядра располагаются ближе к аксональному холмику, окружены большим количеством цитоплазмы, и имеют относительно большие размеры – $13,9 \pm 0,5 \times 17,2 \pm 0,7 \text{ мкм}$. Площадь ядра составила $180,4 \pm 8,3 \text{ мкм}^2$. Цитоплазма содержит большое количество гранулярного эндоплазматического ретикулаума (рис. 4) и составляет 80,0% от всей площади нейрона.

Средняя площадь нейрона, входящего в состав латеральных нейронных комплексов равна $835,8 \pm 41,8 \text{ мкм}^2$, размеры его – $26,1 \pm 0,4 \times 34,5 \pm 0,5 \text{ мкм}$. Принцип расположения ядер аналогичный, как и у нейронов медиальной группы. Следует также заметить, что средняя площадь ядер одинаковая. Цитоплазма нейрона латерального комплекса составляет 78,0% всей площади.

Стенка центрального канала состоит из эпендимного слоя, площадью $0,02 \pm 0,005 \text{ мм}^2$. Толщина эпендимного слоя уменьшается в дорсальном направлении. Толщина

в пределах передней серой спайки – $39,6 \pm 1,7$ мкм, в боковой части – $23,7 \pm 1,3$ мкм и в пределах задней серой спайки – $20,3 \pm 0,8$ мкм. НСК эпэндимного слоя имеют продолговатую форму, выйдя в мантийный слой приобретают круглую или овальную форму. В среднем площадь одной НСК эпэндимного слоя равна $30,7 \pm 0,6$ мкм², размеры ее составили $3,5 \pm 0,4 \times 9,3 \pm 0,2$ мкм. Толщина базальной мембраны – $3,8 \pm 0,3$ мкм.

Центральный канал имеет форму “капли”, расширенный конец которой направлен вентрально (рис. 2). Площадь центрального канала – $0,02 \pm 0,005$ мм². Линейные размеры центрального канала: передне-задний размер – $190,4 \pm 8,4$ мкм, поперечный размер – $93,3 \pm 2,4$ мкм. Центральный канал делит перегородку между двумя половинами серого вещества сегмента на переднюю и заднюю серые спайки. Толщина передней и задней серой спайки соответственно равна $123,0 \pm 4,7$ мкм и $69,4 \pm 2,9$ мкм.

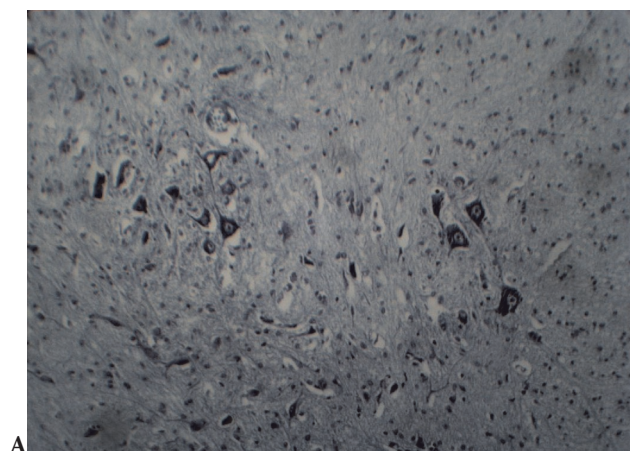
Площадь белого вещества поясничных сегментов на уровне L₃-L₄ равна $9,2 \pm 0,3$ мм². Благодаря передней срединной щели и бороздам спинного мозга белое вещество гистологически делится на передний, боковой и задний канатики. Площадь передних канатиков равна $1,3 \pm 0,2$

мм², площадь бокового канатика равна $1,8 \pm 0,3$ мм². Задний канатик представлен тонким пучком, площадь которого на данном уровне среза составила $0,7 \pm 0,1$ мм².

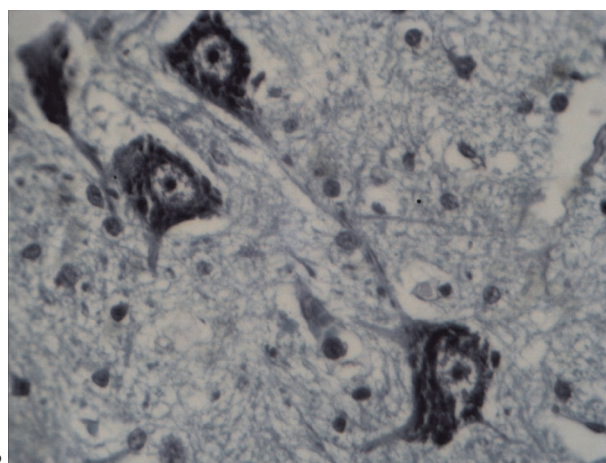
Крестцовые сегменты на уровне S₂-S₃ имеют следующие линейные морфометрические параметры: передне-задний – $2,5 \pm 0,1$ мм и поперечный – $3,4 \pm 0,2$ мм.

Серое вещество представлено передними и задними рогами (рис. 2). Ширина передних рогов незначительно превышает ширину задних рогов, что соответственно равно $933,0 \pm 45,7$ мкм и $727,2 \pm 32,7$ мкм. В верхних крестцовых сегментах сформированы боковые рога, содержащие мелкие вегетативные нейроны (рис. 4). Средняя площадь одного такого нейрона равна $297,4 \pm 12,2$ мкм², а размеры составили $13,6 \pm 0,4 \times 29,2 \pm 0,9$ мкм. Ядра в вегетативных нейронах располагаются несколько дальше от аксонального холмика, цитоплазма содержит большое количество хроматина. Площадь ядра равна $91,5 \pm 3,1$ мкм², размеры – $7,6 \pm 0,5 \times 13,1 \pm 0,4$ мкм. Цитоплазма составляет 69,0% от всей площади тела клетки.

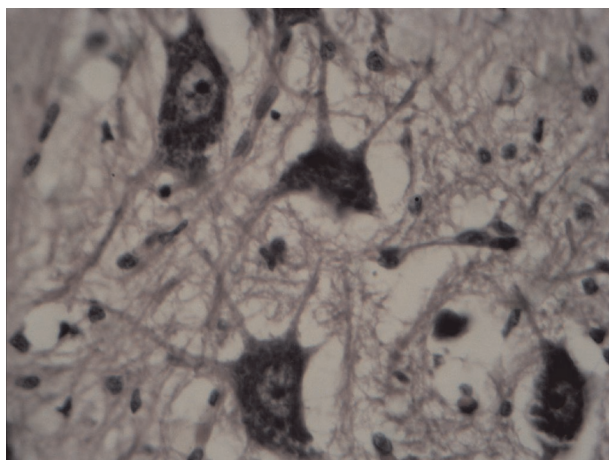
В передних рогах отмечаются скопления нейронов, которые формируют медиальные и латеральные комплексы (рис. 4). Тела нейронов этих комплексов и их ядра имеют фактически одинаковые размеры – $26,5 \pm 0,9 \times 48,8 \pm 2,0$



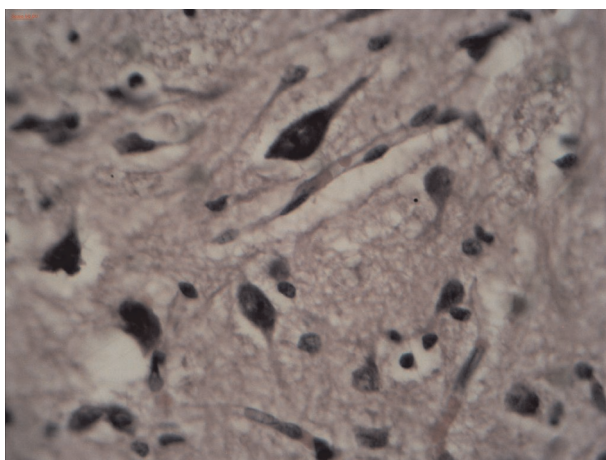
А



Б



В



Г

Рис. 4. А - латеральная и медиальная группа двигательных нейронов поясничных сегментов. Окр.-толуидиновый голубой. Ув. $\times 10$. Б - нейроны передне-медиального ядра поясничных сегментов. Окр.-толуидиновый голубой. Ув. $\times 40$. В - передне-латеральная группа двигательных нейронов крестцовых сегментов. Окр.-гематоксилин-эозин. Ув. $\times 40$. Г - вегетативные нейроны парасимпатического крестцового ядра. Окр.-гематоксилин-эозин. Ув. $\times 40$.

мкм и $12,5 \pm 0,3 \times 20,0 \pm 0,7$ мкм соответственно. Площадь тела нейрона составила $1205,3 \pm 60,6$ мкм², а площадь ядра – $249,6 \pm 8,5$ мкм². Ядра, как правило, занимают центральное положение и окружены большим количеством цитоплазмы, содержащей субстанцию Ниссля. Цитоплазма составляет 80,0% от всей площади.

Общая площадь серого вещества равна $4,3 \pm 0,2$ мм². В структуру серого вещества также входит и эпендимный слой, площадь которого составила $0,01 \pm 0,005$ мм². Толщина эпендимного слоя в вентральной части – $30,7 \pm 1,1$ мкм, в боковой части – $22,5 \pm 0,9$ мкм и в дорсальной – $18,7 \pm 0,8$ мкм. Сам эпендимный слой состоит из НСК веретеновидной формы, средняя площадь такой клетки равна $26,8 \pm 1,1$ мкм², размеры – $2,9 \pm 0,3 \times 8,7 \pm 0,4$ мкм.

Площадь центрального канала – $0,01 \pm 0,005$ мм². Линейные размеры центрального канала: передне-задний размер – $355,6 \pm 15,7$ мкм, поперечный размер – $255,0 \pm 9,9$ мкм. Сам центральный канал имеет форму “капли”, расширенный конец которой направлен вентрально (рис. 2). В полости центрального канала наблюдается скопление НСК.

Площадь белого вещества равна $3,5 \pm 0,3$ мм². Площадь переднего канатика составила $0,5 \pm 0,1$ мм², площадь бокового канатика – $0,6 \pm 0,01$ мм². Задний канатик представлен тонким пучком, площадь которого на данном уровне среза составила $0,4 \pm 0,005$ мм².

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что линейные морфометрические параметры спинного мозга плодов человека 35-36 недель внутриутробного развития наибольшие в шейных сегментах на уровне C_6-C_7 , что соответствует шейному утолщению. Поясничные сегменты на уровне L_3-L_4 (соответствует пояснично-крестцовому утолщению) имеют несколько меньшие размеры. Но они, в свою очередь, больше чем грудные сегменты на уровне Th_7-Th_8 – этот уровень соответствует минимальному диаметру всей грудной части спинного мозга. Меньшие линейные морфометрические параметры из вышеуказанных имеют крестцовые сегменты на уровне S_2-S_3 .

Гистологическое строение сегментов спинного мозга плодов человека 35-36 недель внутриутробного развития характеризуется четким делением его структур на серое и белое вещество. По данным Бурдей Г. Д. [1984] у плодов до 32-36 недель четкого подразделения спинного мозга на белое и серое вещество нет, как у взрослого, и поэтому на горизонтальных срезах спинной мозг имеет сплошь почти белую окраску [1]. В подтверждение наших исследований Егорова В. А. [1974] свидетельствует, что плоды человека 8-9 недель уже имеют четко выраженную дифференциацию на серое и белое вещество [4].

Кроме того, присутствует выраженная дифференциация серого вещества, при горизонтальных сечениях, на передние и задние рога во всех сегментах спинного мозга. При этом передние рога относительно шире, чем задние. В верхних грудных и в верхних крестцовых сегментах очерчиваются боковые рога. В целом следует отме-

тить, что площадь серого вещества имеет относительно меньшие размеры, чем площадь белого вещества на протяжении всего спинного мозга. Исследованиями Сутовой Н. С. [1974] доказано, что начиная с 28-ой недели, площадь серого вещества уменьшается, а площадь белого вещества увеличивается [12].

Как известно эпендимный (матричный) слой образует стенки центрального канала и дает начало НСК, а из НСК развиваются в последующем нейроны и клетки глии, которые мигрируют вдоль волокон радиальной глии (радиальная или тангенциальная миграция) заселяя мантийный слой, где и происходит их дальнейшая дифференциация [8]. Нами установлено, что в шейных и поясничных сегментах площадь эпендимного слоя в два раза больше, чем в грудном и крестцовом. Толщина же эпендимного слоя уменьшается в дорсальном направлении. Сам эпендимный слой состоит из веретеновидных клеток, размер которых относительно одинаковый во всех сегментах спинного мозга. После митотического деления такие клетки мигрируют в мантийный слой и приобретают круглую или овальную форму, занимая свое топографо-гистологическое место в определенных рогах спинного мозга. Следует заметить, что в сером веществе (мантийный слой) митотическому делению подвергаются только глиобласты, а нейробласты продолжают дифференцироваться.

В шейных сегментах на уровне C_6-C_7 в передних рогах спинного мозга плодов человека 35-36 недель внутриутробного развития располагаются передне-медиальная, передне-латеральная и задне-латеральная группа клеток, которые представлены крупными двигательными нейронами на различных стадиях дифференцировки. В то же время, К. В. Шулейкина [1959] в своих работах указывает, что к 32 неделям, уровень развития клеток изученных центров приближается к уровню зрелого нейрона [11]. На наш взгляд, наиболее дифференцированные нейроны имеют большие размеры, большее количество цитоплазмы и гранулярного эндоплазматического ретикула (субстанции Ниссля), а также развитые, но не миелинизированные отростки.

В грудных сегментах на всем протяжении в передних рогах располагаются медиальные группы нейронов. В верхних грудных сегментах отчетливо выражены боковые рога, где располагается промежуточно-боковое ядро, состоящее из самых мелких нейронов, ядра которых располагаются несколько дальше от аксонального холмика и содержат меньшее количество цитоплазмы. К периоду 32-35 недельного возраста плода боковые рога представлены в основном дифференцированными молодыми, а также созревающими и зрелыми нейронами промежуточно-бокового ядра [4]. В отличие от промежуточно-латеральной группы нейроны, составляющие промежуточно-медиальное ядро имеют относительно большие размеры, ядра овальной формы, располагающиеся ближе к аксональному холмику и содержащие большее количество цитоплазмы. В сегментах, где боковые рога не выражены, промежуточно-медиальное

ядро располагается в центральном промежуточном веществе. В нижних грудных сегментах в основании задних рогов четко выражено грудное ядро, состоящее из клеток преимущественно округлой формы. По данным М. Carpenter [1991] грудное ядро в таком возрастном периоде формируют до 10 нейронов различной степени дифференциации [3].

В передних рогах поясничных сегментов располагаются медиальные и латеральные комплексы двигательных нейронов. При этом нейроны, которые формируют передне- и задне-медиальные группы незначительно больших размеров, чем нейроны передне- и задне-латеральных групп. Ядра нейронов располагаются ближе к аксональному холмику и окружены большим количеством цитоплазмы, с содержанием большого количества гранулярного эндоплазматического ретикулума.

В верхних крестцовых сегментах сформированы боковые рога, содержащие мелкие вегетативные нейроны, которые образуют крестцовое парасимпатическое ядро. Ядра, как и в нейронах, входящих в состав промежуточно-латерального ядра, располагаются несколько дальше от аксонального холмика. Цитоплазма в вегетативных нейронах содержится относительно меньше, чем в двигательных и ассоциативных. В передних рогах отмечаются скопления нейронов, которые формируют передне-медиальные и латеральные комплексы. Следует отметить, что двигательные нейроны в крестцовых сегментах по сравнению с другими отделами спинного мозга имеют относительно большие размеры. Ядра наиболее дифференцированных нейронов занимают центральное положение.

Некоторыми авторами были описаны у новорожденных в крестцовых сегментах скопления нейронов, формирующие дорсо-медиальные ядра с обеих сторон в границах переднего рога, которые сливаются вместе по срединной линии, вентрально к центральному каналу [5]. Цанг Ю-чуан [1961] такой комплекс нейронов называл комиссуральным ядром [2]. Во время исследования нами такого формообразования дорсо-медиальных ядер не выявлено.

Выводы

1. Наибольшие линейные морфометрические параметры имеют шейные сегменты на уровне C_6-C_7 – уровень шейного утолщения. Несколько меньшие размеры имеют поясничные сегменты на уровне L_3-L_4 – уровень пояснично-крестцового утолщения, но они больше, чем грудные сегменты на уровне Th_7-Th_8 – этот уровень соответствует минимальному диаметру всей грудной части спинного мозга, и наименьшие линейные морфометрические параметры имеют крестцовые сегменты на уровне S_2-S_3 .

2. Площадь белого вещества преобладает над площадью серого вещества во всех сегментах, кроме крестцовых. Серое вещество четко дифференцировано на передние и задние рога. В верхних грудных и верхних крестцовых сегментах выражены боковые рога. Наибольшие морфометрические параметры имеют двигательные нейроны, они также наиболее дифференцированные, средние – ассоциативные и наименьшие размеры имеют вегетативные нейроны, они же и менее дифференцированные.

3. Площадь эпендимного (матричного) слоя большая в шейных и поясничных сегментах, что составило по $0,02 \pm 0,005 \text{ мм}^2$, меньшая – в грудных и крестцовых – по $0,01 \pm 0,005 \text{ мм}^2$. На горизонтальных срезах во всех сегментах толщина эпендимного слоя уменьшается в дорсальном направлении. НСК, составляющие эпендимный слой, на всем протяжении спинного мозга имеют сравнительно одинаковые морфометрические параметры, несколько меньшие – НСК эпендимного слоя крестцовых сегментов.

References

- Burdey GD. Spinoz mozg [The spinal cord]. Saratov, 1984;236.
- Cang U-chuan. O komissuralnom yadre v kreststovom otdele spinnogo mozga cheloveka [About commissural nucleus in the sacral spinal cord of human]. *Archiv anatomii, gistologii i embriologii [Archives of Anatomy, Histology and Embryology]*. 1961;10:41-44.
- Carpenter M. Core text of Neuroanatomy. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1991;70.
- Egorova VA. Kolichestvennaya otsenka osnovnykh priznakov, opredelyayushchikh stanovleniye serogo veshchestva bokovykh rogov spinnogo mozga cheloveka v prenatalnom ontogeneze [Quantitative evaluation of the main features that define the formation of lateral horns of the gray matter of the spinal cord in human prenatal ontogenesis]. *Morfogenez i sreda [Morphogenesis and the environment]*. Dnepropetrovsk, 1974;14.
- Gruener G. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. Philadelphia: Saunders, 2006;283.
- Kenneth S. Anatomy & Physiology The Unity of form and Function. New York: McGraw Hill, 2011;514.
- Kotova NV, Maychuk VO. Molekulyarno-genetychny osnovy etiopatogenezu ta profilaktiki vrodnykh defectiv nevrainoi trubki [Molecular and genetic basis etiopathogenesis and prevention of neural tube birth defects]. *Integrativna antropologia [Integrative anthropology]*. 2012;2: 44-50.
- Nadarajah B, Brunstorm J, Grutzender J, et al. Two modes of radial migration in early development of the cerebral cortex. *Nat. Neuroscience*. 2001;4:143-150.
- Nicolls D, Martin A, Vallas B, et al. Ot neyrona k mozgu [From neuron to brain]. M.: Editorial URSS, 2003;672.
- Pivchenko PG. Ekivalentnost organizatsii serogo veshchestva spinnogo mozga u cheloveka i laboratornykh zhyvotnykh [Equivalence organizing the gray matter of the spinal cord in humans and laboratory animals]. *Novosti sportivnoy i meditsinskoj antropologii [News sports medical anthropology]*. 1991;3:117-118.
- Shuleykina KV. Sravnitel'naya kharakteristika razvitiya dvigatelnykh tsentrov v sheynykh segmentakh spinnogo mozga cheloveka [Comparative characteristics of the development of motor centers in the cervical segments of the human spinal cord]. *Arkhir anatomii, gistologii i embriologii [Archives of Anatomy, Histology and Embryology]*, 1959;5:42-54.
- Sutulova NS. Materialy po razvitiyu neyronov perednego roga spinnogo mozga cheloveka [Materials on the development of neurons of the anterior horn of the human spinal cord]. *Embriogenez organov cheloveka [Embryogenesis in human organs]*. Volgograd, 1974;115-117.

Histo- and ultrastructural changes in testis after plastic surgery on posterior wall of inguinal canal in case of indirect inguinal hernia

M. I. Polyvkan

Department of Human and Animal Anatomy and Physiology
Vasiliu Stefanyk Precarpathian National University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Corresponding author: romulja1@ukr.net. Manuscript received April 17, 2014; accepted May 17, 2014

Abstract

Background: Most of the papers related to plastic surgery of inguinal canal do not pay attention to various post-operative complications that can be a cause of disturbances of spermatogenesis and infertility. Based on this, the aim of the study was to compare histological and ultrastructural modifications within the testis after herniotomy with those from testis in patients with non-operated indirect inguinal hernia

Material and methods: The methods of histology and electron microscopy were applied to 35 testis specimens (including 9 tissue samples obtained by biopsy), taken from men aged from 22 to 35 years old, who were ill with indirect inguinal hernia and underwent plastic surgery on posterior wall of inguinal canal by Bassini method 3-5 years before.

Results: It was established that after surgery the diameter of convoluted seminiferous tubules was (153.42 ± 5.44) μm versus (178.62 ± 11.25) μm for patients with hernia, the number of spermatocytes and spermatids was 83.22 ± 2.86 and 167.10 ± 5.38 versus 137.19 ± 4.32 and 285.61 ± 5.97 in case of indirect inguinal hernia. The volume of nuclei of interstitial cells was (73.99 ± 0.98) μm^3 versus (85.27 ± 3.11) μm^3 for patients with hernia. The ultrastructural changes in the proper tunic of convoluted seminiferous tubules and supporting epithelial cells, revealed in deformation of mitochondria, ultrastructures of the Golgi complex and endoplasmic reticulum, are more marked after plastic surgery on posterior wall of inguinal canal.

Conclusions: Thus, the obtained morphometric data on testis structures indicate that plastic surgery on inguinal canal is an additional trauma for the sex gland, requiring especially careful attitude to spermatic cord.

Key words: testis, indirect inguinal hernia, hernioplasty.

Гисто- и ультраструктурные изменения в яичке после пластики задней стенки пахового канала при косой паховой грыже

Введение

Проблема мужского бесплодия имеет выраженный социальный характер, так как является в 50% случаев причиной бесплодного брака [2, 3]. Вместе с тем, большинство работ, касающихся пластики пахового канала, посвящено надёжности того или иного способа в плане снижения возможного рецидива грыжи, не уделяя достаточно внимания различным послеоперационным осложнениям, которые могут стать причиной расстройств сперматогенеза и бесплодия. Этот вопрос дискутируется в литературе и в связи с этим, целью данной работы было сравнить гисто- и ультраструктурные изменения в яичке после грыжесечения с таковыми, имеющими место в яичке в условиях косой паховой грыжи [2, 5, 6, 7].

Материал и методы

Материалом для исследования послужили ткани яичка 35 мужчин 22-35 лет (из них 9 биоптатов), перенесших 3-5 лет назад пластику задней стенки пахового канала способом Бассини в связи с косой паховой грыжей. Контролем послужили препараты яичка 9 неоперированных мужчин с указанной патологией.

Для гистологического исследования ткани яичек фиксировали в растворе Буэна, срезы из парафиновых блоков толщиной 5-7 μm окрашивали гематоксилином и эозином. В гистологических микропрепаратах определяли диаметр извитых семенных канальцев, степень повреждения сперматогенного эпителия в них, количество развивающихся половых клеток на III стадии цикла, объём ядер интерстициальных эндокриноцитов с помо-

щью винтового окуляр-микрометра АМ – 2 (МОВ–1–15). Забор материала из биоптатов яичек для электронно-микроскопического исследования структур яичка проводили с общепринятыми правилами. На ультрамикротоме Tesla BS-490-A изготовляли ультратонкие срезы, монтировали их на медные бленды, контрастировали цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе ПЕМ – 125 К при увеличении от 4000 до 16000. Статистический анализ провели с помощью компьютерной системы STATISTICA for Windows®. Результаты сравнивали с применением методов непараметрического анализа и с использованием критерия Манна-Уитни. Разницу между показателями считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Комитет по вопросам биомедицинской этики Прикарпатского национального университета имени Василия Стефанюка, нарушений морально-этических норм при выполнении работы не обнаружил (протокол № 2 от 1.10.2013 г.).

Результаты и обсуждение

Спустя 3-5 лет после пластики задней стенки пахового канала по поводу косой паховой грыжи диаметр извитых семенных канальцев составляет $153,42 \pm 5,45$ μm . Только 27,6% семенных канальцев сохраняют несколько слоев клеток сперматогенного эпителия, среди которых насчитывается $83,22 \pm 2,86$ сперматоцитов и $167,10 \pm 5,38$ сперматид из расчёта на 100 поддерживающих эпителиоцитов. В других извитых семенных канальцах имеет место редукция слоев сперматогенного эпителия. Соб-

ственная оболочка семенных канальцев утолщена, между ними хорошо выраженные прослойки соединительной ткани с размещёнными по ходу кровеносных капилляров интерстициальными эндокриноцитами, объём ядер которых составляет $73,99 \pm 0,98$ мкм (рис. 1).

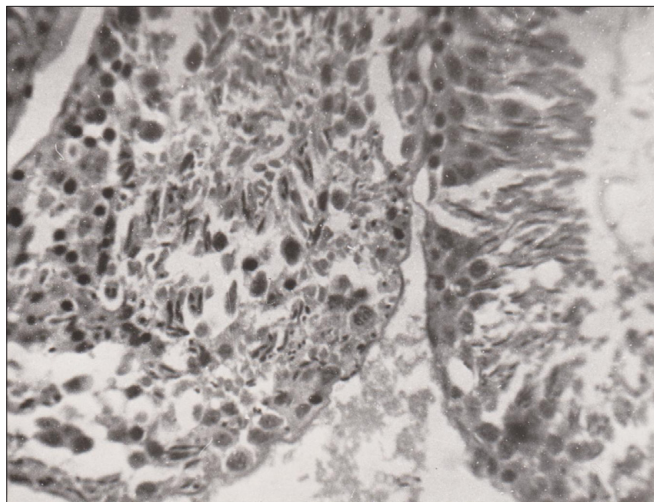


Рис. 1. Микрофотография. Деформация извитых семенных канальцев с редукцией слоёв клеток сперматогенного эпителия мужчины 30 лет после пластики пахового канала способом Бассини. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40, ок. 10.

Базальная мембрана собственной оболочки семенных канальцев многослойная. Местами она на различную глубину выпячивается в сторону сперматогенного эпителия. Между несколькими слоями миоидных клеток определяются волокнистые структуры, которых особенно много кнаружи от базальной мембраны собственной оболочки канальцев. В цитоплазматических отростках миоидных клеток определяется микропиноцитоз и вакуолизация цитоплазмы. Такого же характера изменения имеют место в цитоплазме поддерживающих эпителиоцитов. В митохондриях – редукция крист, матрикс гомогенизирован. Соединительный аппарат между поддерживающими эпителиоцитами сохраняет трёхкомпонентную структуру, но цистерны эндоплазматической сети здесь значительно расширены, а микрофиламенты редуцированы, расхождения цитомембран не наблюдаются. В ядрах интерстициальных эндокриноцитов – периферическое расположение хроматина, цитоплазма вакуолизована, матрикс митохондрий просветлён, кристы редуцированы.

По нашим наблюдениям в контрольной группе мужчин (наличие косой паховой грыжи до 5 лет) диаметр извитых семенных канальцев составляет $178,62 \pm 11,25$ мкм. Около 29% извитых семенных канальцев сохраняют строение, близкое к норме, у 20% извитых семенных канальцев имеют место тяжёлые расстройства сперматогенеза, собственная оболочка части из них гиалинизирована, количество сперматоцитов составляет $137,19 \pm 4,32$, а сперматид – $285,61 \pm 5,97$ (рис. 2).

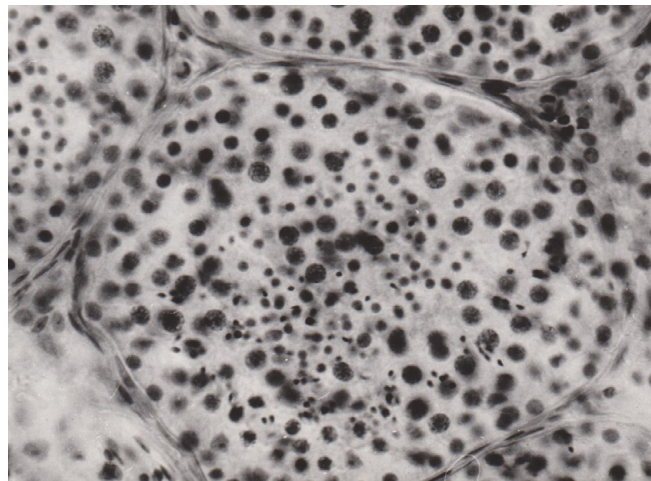


Рис. 2. Микрофотография. Картина смешанных канальцев в норме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40, ок. 10.

В интерстициальной ткани – отёк, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, объём ядер интерстициальных эндокриноцитов составляет $85,27 \pm 3,11$ мкм³. В этих условиях внутренний не клеточный слой семенных канальцев утолщен, ядра миоидных клеток деформированы, цитоплазма их светлая, в митохондриях – гомогенизация крист, вакуолизация их матрикса, набухание цистерн, деструкция мембран комплекса Гольджи и канальцев эндоплазматической сети.

В ядрах поддерживающих эпителиоцитов хроматин сконцентрирован возле кариолеммы, матрикс цитоплазмы светлый за счёт её везикуляции. В цитоплазме преобладают небольших размеров митохондрии с деструктивно изменёнными кристами и уплотнённым матриксом. Элементы эндоплазматической сети и комплекса Гольджи редуцированы, наблюдается накопление капель жира. В местах соединительного аппарата поддерживающих эпителиоцитов – сближение цитолемм и сгущение электронноплотного матрикса.

Ядра интерстициальных эндокриноцитов приобретают неправильную форму, хроматин расположен у кариолеммы, перинуклеарное пространство вакуолизовано. В цитоплазме неравномерное расширение канальцев эндоплазматической сети, дезорганизация крист митохондрий.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что после пластики задней стенки пахового канала по поводу косой паховой грыжи структурно-функциональные изменения в яичке являются более выраженными, нежели в яичке грыженосителей. В частности это касается диаметра извитых семенных канальцев $153,42 \pm 5,45$ мкм против $178,62 \pm 8,45$ мкм, количества сперматоцитов и сперматид $83,22 \pm 2,86$ и $167,10 \pm 5,38$ против $137,19 \pm 4,32$ и $285,61 \pm 5,97$ соответственно. Данные показатели являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Также после герниопластики уменьшен объём ядер интерстициальных эндокриноцитов $73,99 \pm$

0,98 мкм против $85,27 \pm 3,11$ мкм³, что косвенно свидетельствует о снижении их функциональной активности. Если в условиях косой паховой грыжи причиной гистоструктурных изменений в яичке является содержимое грыжевого мешка, которое периодически или постоянно давит на кровеносные сосуды семенного канатика, то после грыжесечения эти изменения в яичке могут возникнуть в результате тесного ушивания пахового канала, тромбоза сосудов семенного канатика или втягивание их в послеоперационный рубец.

References

1. Astrakhantsev AF, Aristakhov VA, Solovyov AA. Osobennosti gemodinamiki yaichek u bolnykh s pakhovymi gryzhami [Features of testicular hemodynamics of patients with inguinal hernia]. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya [Andrology and genital surgery]*. 2009;1:33-38.
2. Astrakhantsev AA, Solovyov AA, Popkova SV, et al. Osobennosti yaichkovogo krovotoka i patogenicheskie aspekty narusheniya fertynosti u patsientov s pakhovymi gryzhami [Features of testicular blood flow and pathogenetic aspects of impaired fertility of patients with inguinal hernias]. *Vesnik khirurgii im. I. I. Grekova [Surgery periodical I.I. Grekov]*. 2009;3:103-106.
3. Bushmelyov VA. Detskaya gerniologiya – grizhesecheniye ili grizheplastika [Children's herniology – hernia repair or hernioplasty]. *Detskaya khirurgiya [Children's surgery]*. 2009;6:50-53.
4. Gadimov SI, Irenashvili VV, Tkhangansoyeva RA. Muzhskoye besplodie: sovremennoye sostoyanie problemy [Male infertility: state of the art]. *Farmateka [Farmateka]*. 2009;9:12-17.
5. Hlodan OYa. Osoblyvosti strukturnykh zmin v yayechku pislya tymchasovogo utrymuvannya simyanogo kanatyka v trymaltsi [Features of structural changes in a testicle after temporary supporting of spermatic cord in a holder]. *Svit medytyny i biologiyi [World of medicine and biology]*. 2010;1:25-27.
6. Hrytsulyak BV, Hrytsulyak VB, Hallo OYe. Stan makro- i mikrocyrkulyatornogo rusla i parenkhimy yayechka u cholovikiv reproduktyvnogo viku v umovakh pryamoyi pakhovoyi gryzhi [State of macro- and microcirculation and testis parenchyma of men of reproductive age, having direct inguinal hernia]. *Galytskyi medychnyy visnyk [Halych medical periodical]*. 2010;17(1):26-27.
7. Fedoseyev AV, Muravyov SYu, Uspenskyi II, et al. Sostoyaniye soedinitelnoy tkani i krovotoka v semenom kanatike u gryzhenositeley kak faktory opredelyayushie khirurgicheskuyu taktiku lecheniya [State of connective tissue and blood flow in the spermatic cord of men having hernia as the factors, determining surgical treatment]. *Medico-biologicheskyy vestnik imeni Pavlova [Medical-biol. periodical named after I.P. Pavlov]*. 2012;4:123-129.

State of neonatal and remote mortality of children born with extremely low birth weight

D. Y. Vlasenko

Department of Pediatrics No 1, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

Corresponding author: vlasenkoda@gmail.com. Manuscript received April 17, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Infants born with weight less than 1000 g significantly affect the performance not only of neonatal mortality and morbidity, but also strongly influence the level of mortality among toddlers. The causes of their mortality varies considerably over the time and requires constant precision. **Material and methods:** Based on the results of post-mortem examinations, we analyzed the structure of mortality of 90 extremely preterm children born in 2007-2013 depending on the time of its occurrence: within the first 24 hours, in the early and late neonatal periods and during the 1st year of life. **Results:** About 20% of surveyed newborns died within the first day of life, every 3rd child – in the early neonatal period, almost 40% – after the 7th day, and 11% – during the 1st year of life. The main mortality reasons in the first hours of life were complicated respiratory distress syndrome (61.1%) and intraventricular hemorrhage III-IV grade (16.7%), in the early neonatal period – severe intraventricular hemorrhage (35.7%) and generalized intrauterine infection (25%). After the 7th day the leading role had both congenital and postnatal infection in the form of perinatal sepsis (56%). Death rate during the 1st year of life was due to consequences of cerebral hemorrhage (50%), decompensated bronchopulmonary dysplasia (30%) and acquired infections. **Conclusions:** During the last 7 years in structure of mortality of extremely premature infants significantly increased the proportion of infections with a tendency to decrease in respiratory distress and hypoxic brain damage.

Key words: premature infants, extremely low birth weight, mortality.

Состояние неонатальной и отдалённой летальности детей, рождённых с экстремально малой массой тела

Введение

1% всех младенцев, родившихся живыми – это новорожденные с экстремально малой массой тела (ЭММТ) [1]. Частота рождаемости таких детей в Украине составляет 0,3% от всех новорожденных [Справочник центра медицинской статистики МОЗ Украины, 2010].

Категория младенцев с ЭММТ существенно влияет на показатели не только неонатальной летальности и

заболеваемости, но и определяет уровень младенческой смертности среди детей раннего возраста. Так, глубоко недоношенные новорожденные, умирающие в течение первого года жизни, составляют 57,6% всех умерших детей в возрасте до 1 года [2].

Выживание данной категории детей имеет устойчивую тенденцию к росту, что подтверждается большим количеством научных исследований, как в развитых стра-

нах мира, так и в развивающихся [3, 4, 5]. Научный опыт показывает, что основными факторами риска летальных исходов среди экстремально недоношенных детей в раннем неонатальном периоде является гестационный возраст, инфекция во время беременности и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) [6, 7]. Вместе с тем, недостаточно освещенными остаются вопросы структуры и провоцирующих факторов отдаленной смертности в позднем неонатальном периоде, после выписки из стационара и на первом году жизни. Необходимо уточнить, как меняется структура смертности и факторы риска со временем и на что, в первую очередь, должны быть направлены меры профилактики.

Целью данного исследования был анализ структуры и причин возникновения летального исхода у детей с экстремально низкой массой тела от рождения до 1 года.

Материал и методы

В исследование было включено 90 экстремально недоношенных детей с массой тела при рождении < 1000 грамм (550-999) и сроком гестации ≤ 28 недель (23-28), которые находились на стационарном лечении в неонатальном центре Винницкой областной детской больницы и городском перинатальном центре «Центр матери и ребенка» в 2007-2013 годах. Дети были разделены на группы в зависимости от времени наступления летального исхода. Так, в I группу вошли 18 детей с досуточной летальностью (в период от 0 до 24 часов), II группу составили 28 новорожденных, которые умерли после суток в раннем неонатальном периоде (24-168 часов), III группа – 34 ребенка, смерть которых наступила после 7 суток жизни в период пребывания в неонатологическом стационаре. К IV группе были отнесены 10 детей, которые были выписаны в стабильном состоянии в постконцептуальном возрасте 36-42 недели и умерли до достижения скорректированного возраста 1 год.

Нами анализировались особенности течения ante- и неонатального периодов, заболеваемость новорожденных. Причины смерти регистрировали по результатам патологоанатомического исследования. Клинические диагнозы выставляли согласно международной классификации болезней X пересмотра.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных детей было 59 мальчиков и 31 девочка. Средняя масса тела при рождении составила $791,1 \pm 23,6$ грамм (550-999), средний гестационный возраст – $25,1 \pm 0,3$ недели (22-28 недель). 32,2% детей имели вес при рождении < 750 грамм. В I группе таких младенцев было 61,1%, во II – 21,4%, в III – 32,4%, в IV – 10%. Все дети родились при осложненной беременности и в трудных родах. Имели тяжелое или крайне тяжелое состояние при рождении, нуждаясь в полномасштабной кардиореспираторной реанимации. Доминирующими патологическими состояниями, сопровождавшими беременность, в 56,7% были угроза прерывания беременности, преэклампсия тяжелой степени, отслойка плаценты, истмико-цервикальная недостаточность. У 84,4% жен-

щин подтверждены инфекционные заболевания во время беременности (гнойный хориоамнионит, воспалительные заболевания мочевой системы, тяжелые респираторные инфекции с фебрильной лихорадкой, кольпит, сальпингоофорит, кандидоз половых путей). Следует отметить, что среди матерей обследованных детей, высокой была также частота предыдущих мертворождений, замерзших беременностей и самопроизвольных выкидышей в анамнезе (51,1%). 46,7% новорожденных с ЭММТ появились на свет путем кесарева сечения. 12 младенцев (13,3%) родились от многоплодной беременности.

Мы проанализировали основные причины смерти 90 новорожденных с ЭММТ в зависимости от времени наступления летального исхода (табл. 1).

Таблица 1

Структура причин смерти среди детей исследуемых групп, %

Нозологии	I группа, n = 18	II группа, n = 28	III группа, n = 34	IV группа, n = 10	Всего, n = 90
Респираторный дистресс-синдром	61,1	28,6	2,9	-	20
Тяжелая асфиксия	11,1	10,7	-	-	5,6
ВЖК III-IV ст.	16,7	35,7	17,6	50,0	26,7
Внутриутробная инфекция	11,1	25,0	38,2	20,0	26,7
Перинатальный сепсис	-	-	17,6	-	6,7
Тяжелая бронхолегочная дисплазия	-	-	11,8	30,0	7,8
Врожденные пороки сердца	-	-	8,8	-	3,3

Оказалось, что досуточную летальность у данной категории детей в более чем 60% случаев обуславливает тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС), который при патологоанатомическом исследовании имеет вид множественных первичных рассеянных ателектазов легких с гиалиновыми мембранами. У 36,4% этих младенцев имели место осложнения РДС в виде легочного кровотечения и/или синдрома утечки воздуха (напряженный пневмоторакс, пневмомедиастинум). 16,7% детей умерли в результате тяжелых кровоизлияний в желудочки мозга с их тампонадой или разрывом.

Досуточно 11,1% детей умерли от генерализированной внутриутробной инфекции неуточненной этиологии с развитием некротических менингоэнцефлита, миокардита, гепатита, панкреатита, энтероколита, нефрита, пневмонии. Последствиями такого поражения становились тотальная энцефаломалиция, перфоративные язвы кишечника, разлитой гнойно-фибринозный или каловый перитонит. Смерть еще такого же количества детей наступила в результате тяжелой асфиксии с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Патологоанатомическое исследование этих младенцев выявило отек головного мозга с дислокацией ствола в боль-

шое затылочное отверстие, постгипоксические кровоизлияния во внутренние органы, включая мозг и надпочечники, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, острую почечную недостаточность с развитием анасарки и полисерозита (гидроторакс, гидроперикард).

Стоит заметить, что все дети, которые умерли в первые 24 часа после рождения (в среднем, в возрасте $9,4 \pm 0,9$ часов), на вскрытии имели признаки глубокой морфофункциональной незрелости, а именно: фетальное строение и эритробластоз внутренних органов, эмбриональные клубочки в почках, субкортикальный и перивентрикулярный глиоз головного мозга.

У детей II группы (ранняя неонатальная смерть, в среднем, на $4,2 \pm 1,1$ сутки) имели место аналогичные причины летальности, что и в группе I, однако ведущими факторами смерти стали тяжелые внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) (35,7% против 16,7%, $p < 0,05$). Более чем вдвое уменьшилась частота РДС, как непосредственной причины смерти, однако, частота осложненных его форм возросла (62,5%). Каждый четвертый ребенок (25%) умер от генерализированной внутриутробной инфекции (ВУИ), из них у 14,3% – от врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). У остальных при бактериологическом исследовании препарата легких обнаружены возбудители *E. coli*, *St. epidermiditis*, *Pseudomonas stutzeri*, *Candida albicans*, *Str. viridians*, *Ent. faecalis*, *Ent. faecium*, что свидетельствует о возможной вирусно-бактериальной микст-инфекции. Частота тяжелой асфиксии осталась стабильной – около 11% и клинически сопровождалась СПОН в виде мозговой комы, недостаточности кровообращения, олигоанурии.

У детей III группы, смерть которых наступала в среднем на $35,5 \pm 14,6$ сутки жизни, первое место в структуре причин смерти занимала ВУИ (38,2%). ЦМВ-инфекция, подтвержденная у 23,1% детей, носила характер интерстициального нефрита с формированием кист, энцефаломалиции и порэнцефалии, тяжелой полисегментарной серозно-десквамативной пневмонии с признаками пневмофиброза. Вместе с тем, среди матерей детей, страдающих ВУИ, клинический диагноз хориоамнионита был выставлен только у 37,5% из них, тогда как при гистологическом исследовании плаценты после родов наличие гнойного хориоамнионита было доказано в 66,7% случаев.

Дети III группы в 17,6% умирали от перинатального сепсиса. В половине случаев (50%) этот процесс имел грибковую этиологию (*Candida albicans*) и выставлялся посмертно. При патологоанатомическом исследовании таких детей определялся генерализированный кандидоз с колониями грибов в легких, миокарде, мозге, почках, печени, кишечнике, септическими тромбами в сосудах.

ВЖК III-IV степени остаются ведущей причиной летальности и за пределами раннего неонатального периода (17,6%). Один ребенок (2,9%) с весом 550 грамм и гестационным возрастом 23 недели умер на 11 сутки жизни от родовой черепно-мозговой травмы в виде полного правостороннего разрыва палатки мозжечка с субдураль-

ным кровоизлиянием в задней черепной ямке. 11,8% детей умерли от тяжелой бронхолегочной дисплазии. Продолжительность их жизни составляла 3-4 месяца, в течение которых они оставались зависимыми от аппаратного дыхания, у них развивалась легочная гипертензия, легочное сердце и гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ОАП). Еще 8,8% детей III группы умерли вследствие множественных врожденных пороков развития: скорректированных диафрагмальной грыжи, атрезии пищевода и сложного порока сердца на фоне синдрома Дауна.

После выписки из стационара, экстремально недоношенные дети умирали, в среднем, в $5,7 \pm 1,8$ мес. Ведущими причинами смерти детей на первом году жизни были последствия тяжелых ВЖК в виде прогрессирующей внутренней и внешней гидроцефалии (50%), приобретенные инфекции и декомпенсированная бронхолегочная дисплазия (БЛД).

Таким образом, среди общей когорты обследованных детей, доминирующими причинами смерти оказались тяжелые ВЖК, ВУИ и их последствия, которые обуславливали высокую летальность как в раннем неонатальном, так и в постнеонатальном периодах. Осложненный РДС был основным фактором смерти в первые сутки жизни, тогда как позднюю неонатальную смертность в значительной мере обуславливали септические состояния, БЛД и врожденные мальформации. Что касается последних, то, хотя они являлись непосредственной причиной смерти только у 3,3% детей, в целом их частота достигала 11,1%.

За последние 5 лет в Украине улучшилось выживание новорожденных с ЭММТ. Так, в Винницком неонатальном центре в 2007 году выживало 43,7% таких детей, а в 2012 уже 78,1%. Эти показатели касаются главным образом детей весовой категории 750-999 грамм, тогда как выживание детей с весом 500-749 граммов остается низким. Нами были проанализированы тенденции изменений основных причин смерти новорожденных с ЭММТ на протяжении 7 лет (2007-2013 г.г.) (рис. 1).

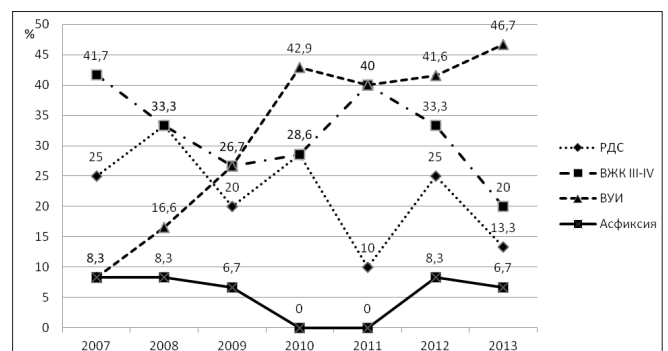


Рис.1. Динамика основных причин смерти детей с ЭММТ в 2007-2013 годах.

Установлено, что РДС в структуре летальности имеет тенденцию к снижению, однако этот процесс происходит медленно и скачкообразно. Подобная картина наблюдается и в отношении тяжелых ВЖК, что, вероятно,

обусловлено активным внедрением антенатальной стероидной профилактики, которая, как известно, имеет доказанное влияние на снижение летальности именно от данных патологий. Однако, прогрессивно увеличивается удельный вес врожденных инфекций в структуре смертности экстремально маловесных детей. В 2007 году по этой причине умерло 8,3% новорожденных, а в 2013 – почти 50%. Частота асфиксии, как причины смерти, остается стабильной, не превышая 10%. Кроме того, с 2009 года отмечается рост БЛД, а с 2011 – сепсиса и врожденных аномалий в структуре смертности глубоко недоношенных младенцев.

Мировой опыт, накопленный в области перинатальной помощи экстремально недоношенным детям, демонстрирует, что современный прогресс развитых стран в выживании этих детей достигается в основном за счет младенцев с весом менее 750 гр. и гестационным возрастом менее 25 недель (65,8-88,1%). В то время как выживание детей с весом 750-999 грамм и гестацией 26-30 недель стабилизировалось на достаточно высоком уровне [8]. Вместе с тем, в развивающихся странах наблюдается тенденция к росту уровней выживания детей с ЭММТ, однако она реализуется в большей степени за счет детей с весом 750-999 грамм, при все еще высокой смертности детей с весом менее 750 грамм [5], что подтверждается и нашими данными.

Согласно Н. С. Lee et al. [2013] РДС, как ведущее патологическое состояние у новорожденных с ЭММТ в раннем неонатальном периоде, приводит к смерти 16-29% младенцев и служит индикатором качества внедрения современных перинатальных технологий. Тенденция к снижению летальности от РДС стала возможной в связи с применением антенатальной профилактики, усовершенствованием методов респираторной поддержки, использованием препаратов сурфактанта и возможностью рождения в условиях учреждений III уровня – перинатальных центрах.

К наиболее угрожающим жизни состояниям относятся и тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, возникающие у 43-67% новорожденных с ЭММТ и приводящие к смерти каждого пятого ребенка [10]. Наши данные свидетельствуют о более высокой летальности от данной патологии – 26,7%, особенно в раннем неонатальном периоде, где от ВЖК умирает каждый третий младенец.

По данным разных авторов, частота неонатального сепсиса у новорожденных с ЭММТ составляет 40-50%, а летальность от него достигает 50% [11]. Наши данные демонстрируют превалирование генерализованной внутриутробной инфекции (26,7%) над постнатальной. В структуре смертности детей, включенных в наше исследование, сепсис составил лишь 6,7%, половина из которых имели кандидозную этиологию. Аналогично полученным нами данным и мировые научные исследования показывают, что особую роль в структуре септических состояний у глубоко недоношенных новорожденных начинает играть сепсис, вызванный грибами рода *Candida*, колонизация которыми среди новорожденных

с ЭММТ в неонатальном периоде достигает 62% и возрастает с уменьшением гестационного возраста ребенка [12]. По данным 19 американских центров, кандидозный сепсис регистрируется у 9-10% новорожденных с ЭММТ, смертность колеблется от 2 до 28% [13]. Исследование, проведенное австралийскими учеными с участием Британского института микологии среди экстремально недоношенных детей, показало что за период наблюдения было идентифицировано 94 подтвержденных случая агрессивной грибковой инфекции, что составило около 21,1 на 1000 живорожденных детей с ЭММТ. В 93% случаев высевались штаммы грибов рода *Candida*, преимущественно *C. albicans* и *C. parapsilosis*. У 41% инфицированных младенцев смерть наступала до достижения постконцептуального возраста 37 недель. Основными факторами риска развития инвазивного кандидоза являются антенатальный прием антибактериальных препаратов, постнатальное применение антибиотиков широкого спектра действия, внутривенные инфузии липидов, эндотрахеальная интубация и использование центральных катетеров, а также рутинное применение флуконазола, что ведет к резистентности [14].

Относительно причин смерти экстремально недоношенных детей на 1 году жизни, наши данные вполне согласуются с мировыми. Так, более половины смертей в этом возрасте приходится на последствия ВЖК, около 20% детей умирают от БЛД, остальные – от инфекций, включая менингит, респираторно-синцитиальную инфекцию, пневмонию и кишечные инфекции [15, 16].

Выводы

Выживание новорожденных с ЭММТ в Украине растет, в последние годы, достигая почти 80%. Около 20% из них умирают в первые сутки жизни, каждый третий ребенок – в раннем неонатальном периоде, почти 40% – после 7-го дня и 11% – на первом году жизни.

Структура причин смерти отличается в зависимости от времени ее наступления. Основными причинами смерти экстремально недоношенных детей в первые сутки жизни являются осложненное течение РДС (61,1%) и тяжелые ВЖК (16,7%). В раннем неонатальном периоде – тяжелые ВЖК (35,7%) и ВУИ (25%), после 7-го дня жизни ведущую роль играют как врожденная, так и постнатальная инфекция в виде перинатального сепсиса (56%), а также БЛД (11,8%) и врожденные аномалии. Смертность детей на 1 году жизни обусловлена последствиями ВЖК (50%), тяжелой БЛД (30%) и инфекциями. В целом, такие патологические состояния, как тяжелые ВЖК и инфекции перинатального периода являются ключевыми в прогнозе для жизни.

На протяжении 7 лет наблюдения удельный вес РДС и ВЖК в структуре смертности экстремально маловесных детей имеет тенденцию к снижению. Однако в 5 раз вырос удельный вес врожденных инфекций. Отмечается рост смертности от БЛД, сепсиса и врожденных аномалий.

References

- Moriette G, Rameix S, Azria E, et al. Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone. *Arch Pediatr.* 2010;17(5):518-526.
- Shunko EE, Yablun OS. Dity z duzhe maloyu masoyu tila: suchasni problemy organizatsii medychnoi dopomogy, intensyvnoi terapii ta vyhodzhuvannya [Very low birth weight infants: the problems of organization of medical care and intensive therapy]. *Zhinochyy likar [Women's doctor]*. 2007;4:13.
- Poudel P, Budhathoki S. Perinatal characteristics and outcome of ELBW infants at NICU of a developing country: an experience at eastern Nepal. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(5): 441-447.
- Haghighi L, Nojomi M, Mohabbatian B, et al. Survival predictors of preterm neonates: hospital based study in Iran (2010-2011). *Iran J Reprod Med.* 2013;11(12):957-964.
- Thakur N, Saili A, Kumar A, et al. Predictors of mortality of extremely low birthweight babies in a tertiary care centre of a developing country. *Postgrad Med J.* 2013; 9(1058): 79-684.
- Thirarinsdottir BK, Georgsdottir I, Johannsson JH, et al. Extremely low birthweight infants in Iceland 1991-95. Risk factors for perinatal and neonatal death. *Laeknabladid.* 2009;95(2):105.
- Mukhopadhyay K, Louis D, Mahajan R, et al. Predictors of Mortality and Major Morbidities in Extremely Low Birth Weight Neonates. *Indian Pediatrics.* 2013;50:1119-1123.
- Claas MJ, Bruinse HW, Van der Heide-Jalving M, et al. Changes in Survival and Neonatal Morbidity in Infants with a Birth Weight of 750 g or Less. *Neonatology.* 2010;98(3):278-288.
- Lee HC, Bennett MV, Schulman J, et al. Accounting for variation in length of NICU stay for extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2013;33(11):872-876.
- Goldstein RF, Cotten CM, Shankaran S, et al. Influence of gestational age on death and neurodevelopmental outcome in premature infants with severe intracranial hemorrhage. *J Perinatol.* 2013;33(1):25-32.
- Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, et al. Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants: Added Role of Neonatal Infection. *Pediatrics.* 2009;123:313-318.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics.* 2010;126:865-873.
- Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with Candida infection. *J Pediatr.* 2013;163(4):961-967.
- Xia B, Tang J, Xiong Y, et al. Peripherally inserted central catheters and the incidence of candidal sepsis in VLBW and ELBW infants: is sepsis increased? *World J Pediatr.* 2010;6(2):154-157.
- Alleman BW, Bell EF, Li L, et al. Individual and center-level factors affecting mortality among extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2013;132(1):175-184.
- Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X, et al. Trends in survival among extremely low birth weight infants (less than 1000 g) without significant bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2012;12:63.

The neuropharmacological study of diumancal and decursinol – a new generation of calcium antagonists

*R. Abdullayeva, E. Agaev

Department of Pharmacology, Medical University of Azerbaijan, Baku

Corresponding author: abdu_rashida@mail.ru. Manuscript received April 22, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: The present study investigated the influence of diumancal and decursinol on the level of monoamines and products of lipid peroxidation within the different brain structures (hypothalamus, frontal cortex, striatum) and the importance of presynaptic and postsynaptic parts of catecholaminergic system of the brain in their mechanism of action.

Material and methods: The study was conducted on 520 white male rats, 150-220 g weight. The substances were administered intraperitoneally in the following dosages: diumancal – 0.1 mg/kg; 0.5 mg/kg; 1 mg/kg; decursinol – 1 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg and verapamil – 5 mg/kg; 15 mg/kg.

Results: The study revealed that diumancal and decursinol have dose dependent, two-phase action: in low dosage they activate, while in high dosage they suppress behavioral activity of rats. The use of pharmacological analyzers (слонидин 0.05 мг/кг, апоморфин 0.1 мг/кг; 1 мг/кг, α-methyltyrosine 200 мг/кг, propranolol 15 мг/кг) allowed to reveal the importance of pre- and postsynaptic catecholaminergic mechanisms of the brain in the mechanism of action of diumancal and decursinol. During trials both drugs increased serotonin level in hypothalamus, corpus striatum and frontal cortex, decreased norepinephrine in hypothalamus and frontal cortex and dopamine in corpus striatum. The level of dopamine in hypothalamus and frontal cortex decreased after administration of low doses of diumancal and decursinol and did not change under the influence of high doses.

Conclusions: Diumancal and decursinol decrease the formation of products of lipid peroxidation, increased during stress, and possibly have antioxidant action.

Key words: diumancal, decursinol, behavioral activity, catecholaminergic system, lipid peroxidation.

Нейрофармакологическое изучение эффектов диуманкала и декурсинола – антагонистов кальция нового поколения

Введение

В современном мире стремительное развитие науки и техники характеризуется динамичным увеличением таких нежелательных проявлений, как различные психоневротические нарушения и психические патологии. Для

фармакологической коррекции данных заболеваний широко используются психоактивные лекарственные средства различных групп (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы и др.). Практически каждому лекарственному средству из данных групп, в той или иной

степени, присущи сильные побочные эффекты. Следовательно, поиск новых лекарственных препаратов, обладающих нейротропной активностью и вызывающих минимальные побочные явления, остается одной из самых актуальных проблем психофармакологии.

Известно, что ионы кальция играют важную роль в регулировании физиологических функций организма со стороны нервной системы [1]. Изменения в системе ионов кальция являются причиной серьезных нарушений в нейромедиаторных процессах и приводят к существенным изменениям чувствительности экзогенных лигандов к соответствующим рецепторам [2, 3]. Исследование электрической активности головного мозга показывает, что хотя антагонисты кальция (АК) не оказывают значительного воздействия на нормальную электрическую активность нейронов, тем не менее они проявляют высокую фармакологическую активность в различных патологических ситуациях [4].

Нарушение оптимального уровня данных ионов в нервных клетках приводит к ускорению метаболических процессов в нейронах, а также увеличению свободных радикалов и метаболитов арахидоновой кислоты. Это, в свою очередь, приводит к активизации ряда труднорегулируемых в пределах клетки нейробиохимических реакций и последующему повреждению и смерти нейронов. Известно, что АК оказывают стабилизирующее и антиоксидантное воздействие на мембрану клетки посредством снижения накопления ионов кальция в самой клетке [5, 6, 7].

Принимая во внимание литературные данные о незаменимой роли ионов кальция в обеспечении активности нейронов и о психоактивных свойствах АК, было проведено нейрофармакологическое изучение диуманкала и декурсинола – АК нового поколения, входящих в группу производных 2 Н₁ бензопирана 2-она.

Диуманкал – 7,7'-этилендиоксисбензопирандион-2,2' по химическому составу относится к синтетическим лекарственным веществам. Терапевтическая эффективность, безопасность и фармакокинетические показатели диуманкала были детально изучены в доклинических исследованиях [8]. В кардиологической практике диуманкал успешно применяется как антиангинальное, антиишемическое и антиаритмическое средство [9, 10].

Декурсинол по химической структуре является 2,2-диметил-3-окси-3,4-дигидропирано-5,6:6,7-кумарином. Декурсинол был синтезирован из корней *Seseli grandivittatum* (жабрицы крупно-канальцевой, семейство *Apiaceae*) широко распространенной в Шахбузском районе Нахичеванской АР [11]. Каждый из препаратов наряду с кальциевыми каналами L-типа проявляет чувствительность к каналам N- и T-типа, обладающих способностью модулировать выделение таких нейромедиаторов как дофамин, норэпинефрин, серотонин, ацетилхолин и ГАМК [10, 12]. В литературных источниках отсутствует информация о воздействии диуманкала и декурсинола на катехоламинергические нейромедиаторные системы. В связи с этим, данное исследова-

ние направлено на изучение воздействия диуманкала и декурсинола на уровень моноаминов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных структурах головного мозга, а также роль пре- и постсинаптических звеньев катехоламинергической системы в механизме действия этих веществ.

Материал и методы

Исследования проводились на 520 самцах белых беспородных крыс весом 150-220 гр. Для исключения воздействия биологических ритмов на физическую активность и нейробиохимические процессы в головном мозге крыс, опыты проводились утром в одно и то же время. Температура в экспериментальной комнате поддерживалась на уровне 20-22°C. Содержание и кормление животных, а также опыты проводились в соответствии с этическими нормами. Количество животных, задействованных в опытах, соответствовало числу достаточному для получения статистически достоверных результатов.

Поведение крыс исследовалось посредством метода «открытое поле». Для создания модели нейробиохимической патологии использовались различные фармакологические анализаторы, на фоне которых изучались изменения в поведенческих реакциях животных. При проведении нейробиохимических исследований использовались спектрофлуорометрические методы, используя одномоментный метод определения моноаминов, предложенный Б. М. Коганом и Н. В. Нечаевым [13]. Биохимические анализы по определению продуктов ПОЛ в биологических мембранах проводились в «Спектрофотометр-26». В ходе исследования проводилось сравнение диуманкала (ЛД₅₀ 2500 мг/кг) в дозе 0,1; 0,5; 1 мг/кг и декурсинола (ЛД₅₀ 175 мг/кг) в дозе 1; 5; 10 мг/кг с классическим АК верапамилом в дозе 15; 25 мг/кг. Апоморфин (0,1; 1 мг/кг), клонидин (0,05 мг/кг), α-метилтирозин (200 мг/кг) и пропранолол (15 мг/кг) были введены в брюшную полость. Животным из контрольной группы был введен 0,9%-ый раствор NaCl в брюшную полость. Статистический анализ результатов исследования проведен непараметрическим методом Вилкоксона-Манна-Уитни с использованием таких программ как MS EXCEL, SPSS и S-PLUS.

Результаты и обсуждение

Фармакоэтиологическое исследование показало увеличение ($p < 0,05$) горизонтальной и вертикальной активности и обнюхивание на 56%, 40%, и 43% соответственно, под влиянием диуманкала в дозе 0,1 мг/кг, но не привел к статистически значимым изменениям в показателях груминга и дефекации. Так как диуманкал в дозе 0,5 мг/кг не привел к статистически значимым изменениям в поведении подопытных животных, данная доза была исключена из последующих стадий исследования. При повышении дозы диуманкала до 1 мг/кг отмечалось подавление всех двигательных реакций – горизонтальная активность снизилась на 59%, груминг – на 39%, вертикальная активность – на 28%, обнюхивание – на 44%, и дефекационных болюсов – на 10% ($p < 0,05$). В параллельных

опытах декурсинол в дозе 1 мг/кг приводит к статистически достоверной стимуляции горизонтальной двигательной активности. В проведенном опыте наблюдалась активация и других поведенческих показателей, несмотря на статистическую недостоверность полученных результатов. Следует отметить, что изменения, вызванные декурсинолом в дозе 1 мг/кг, оказались более слабыми по сравнению с действием малых доз диуманкала (0,1 мг/кг). Повышение дозы декурсинола до 5 мг/кг не привело к статистически значимым изменениям в поведенческих реакциях, применение данной дозировки было исключено из последующих стадий исследования. Повышение дозы декурсинола до 10 мг/кг привело к эффекту подавления поведенческих реакций крыс аналогичное действию диуманкала в дозе 1 мг/кг. В конечном результате, горизонтальная активность снизилась на 50%, вертикальная активность – на 22%, обнюхивание – на 33%, и груминг – на 29%.

Изменения в двигательной активности животных, зависящие от дозировки диуманкала и декурсинола, можно связать с воздействием этих веществ на соответствующие каналные системы. В некоторых научных источниках встречаются предположения, что антагонисты кальция в малых дозах открывают, а в больших дозах блокируют кальциевые каналы [14]. Изменения в поведении, вызванные диуманкалом и декурсинолом, не отличаются от изменений, вызванных классическим АК – верапамилем (15-25 мг/кг), что позволяет охарактеризовать оба вещества как потенциально активных представителей группы АК.

С целью определения роли пресинаптических норадренергических рецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола, было изучено воздействие каждого из этих веществ на поведенческие реакции крыс на фоне малых доз клонидина. Клонидин (0,05 мг/кг) привел к резкому подавлению поведенческих реакций крыс. Применение диуманкала (0,1 мг/кг) на фоне клонидина привело к повышению горизонтальной активности в 1,3 раза, и вертикальной активности в 1,5 раза, при этом по другим параметрам статистически достоверных изменений не отмечалось. По показателю вертикальной активности декурсинол (1 мг/кг), в отличие от диуманкала, более эффективно устраняет седативное действие клонидина.

Назначение диуманкала и декурсинола в больших дозах на фоне клонидина усугубило седативное действие анализатора в отношении некоторых поведенческих параметров. Возможно, данное состояние возникает как результат блокады кальциевых каналов диуманкалом и декурсинолом в больших дозах, и однонаправленного воздействия постсинаптических тормозящих (действие антагонистов кальция) и пресинаптических стимулирующих (действие клонидина) механизмов на поведенческие параметры.

Результаты, полученные на данном этапе исследования, дают основание говорить об участии пресинаптических α_2 адренорецепторов в механизме действия малых доз диуманкала и декурсинола. Предположения о блоки-

рующем действии антагонистов кальция на пресинаптические α_2 адренорецепторы также подтверждаются различными литературными источниками [15, 16]. С другой стороны, устранение седативного действия клонидина дает основание для дальнейшего проведения экспериментальных исследований каждого из двух антагонистов кальция как потенциально активных препаратов с антидепрессантным действием.

С целью определения роли пресинаптических дофаминовых рецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола оба вещества были изучены на фоне апоморфина при дозе в 0,1 мг/кг. При данной дозе апоморфин, активизируя пресинаптические ДА рецепторы, приводит к замедлению высвобождения медиатора в синаптической щели.

В нашем исследовании назначение апоморфина вызвало угнетение поведенческих реакций крыс. Диуманкал и декурсинол в малых дозах не оказывают влияния на седацию, вызванную апоморфином. Данные вещества в больших дозах усиливают ($p > 0,05$) седативный эффект апоморфина на такие компоненты поведенческих реакций как горизонтальная активность и обнюхивание, в то время как влияние на другие показатели незначительно. Усиление седативного эффекта при назначении диуманкала и декурсинола на фоне пресинаптических доз апоморфина объясняется блокадой кальциевых каналов при больших дозах АК, а также синергизмом седативному действию апоморфина. Полученные результаты указывают на несущественную роль пресинаптических дофаминовых рецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола, вне зависимости от их дозировки.

Действие диуманкала и декурсинола было изучено на фоне активизации постсинаптических дофаминергических рецепторов. На фоне высоких доз апоморфина (1 мг/кг) диуманкал и декурсинол, вне зависимости от дозы, не устраняют состояние дофаминергической гиперактивности, вызванное апоморфином. Данное обстоятельство дает основание говорить о том, что изменения в поведенческих реакциях белых крыс, вызванные применением диуманкала и декурсинола, не связаны с модуляциями постсинаптических дофаминовых рецепторов, а запускаются при помощи других механизмов. Согласно современным представлениям, диуманкал помимо влияния на кальциевые каналы, оказывает глутаматергическое воздействие, замедляет пресинаптический выброс ацетилхолина, и проявляет ГАМК-миметическую активность [12].

С целью определения роли постсинаптических адренорецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола, было исследовано воздействие каждого из этих веществ на фоне пропранолола. Пропранолол при дозе 15 мг/кг не привел к значительным изменениям в поведенческих реакциях крыс по сравнению с контрольной группой. Комбинация пропранолола с малыми дозами диуманкала и декурсинола не выявила статистически значимых различий в поведении животных. Вместе с тем, в группах животных, получающих большие дозы АК, отме-

чалась тенденция к усилению седативного эффекта, присущего диуманкалу и декурсинолу при этих дозах. Однако данный результат оказался статистически недостоверным. Результаты использования диуманкала и декурсинола в комбинации с пропранололом дают основание прийти к выводу, что роль β адренорецепторов в механизме действия малых доз данных веществ незначительна. Усиление седативного эффекта при применении больших доз АК в комбинации с пропранололом, дает основание предполагать, что β адренорецепторы задействованы в механизме действия этих веществ. В научной литературе есть сведения о блокирующем действии АК и производных бензопирана как на α , так же и на постсинаптические β адренорецепторы [17, 8].

Изучено влияние диуманкала и декурсинола на поведенческие реакции белых крыс на фоне α -метилтирозина, истощающего эндогенные запасы биогенных аминов. α -метилтирозин в дозе 200 мг/кг снижает запасы норадреналина (НА) на 40-50%, а дофамина (ДА) на 25-30% [18]. В основном снижение происходит за счет истощения лабильных запасов. Результаты исследования показали, что через 5 часов после инъекции α -метилтирозина было отмечено резкое торможение в поведенческих реакциях крыс. Малые дозы диуманкала и декурсинола не устраи-

вают седативный эффект, вызванный α -метилтирозином и не проявляют присущее им активизирующие действие в малых дозах. Учитывая, что под воздействием α -метилтирозина истощаются, в первую очередь, лабильные запасы, то полученные результаты дают основание предположить участие лабильных запасов медиатора в активизирующем действии изученных АК в малых дозах. Подтверждение данных предположений требует проведения дальнейших нейрофармакологических и нейрохимических исследований.

С целью определения связи между изменениями в поведенческих реакциях крыс и содержанием моноаминов было изучено воздействие диуманкала и декурсинола на уровень (НА), дофамина (ДА) и серотонина (5-ОТ) в гипоталамусе, фронтальной коре и полосатом теле.

Как видно из полученных результатов (таб. 1) во фронтальной коре диуманкал в дозе 0,1 мг/кг снизил уровень НА на 10%; в дозе 1 мг/кг – на 25%; декурсинол в дозе 1 мг/кг – на 17%; в дозе 10 мг/кг – на 19%. Снижение уровня НА во фронтальной коре отмечается также и на фоне верапамила. Исследуемые вещества также снижают уровень НА в полосатом теле и гипоталамусе. Данный эффект наблюдается в полосатом теле лишь на фоне больших доз АК. Факт того, что АК снижают уро-

Таблица 1

Влияние антагонистов кальция на уровень нейромедиаторов в различных структурах головного мозга крыс ($p < 0,001$) нг/г

Исследуемое вещество	Стриатум			Гипоталамус			НА	ДА	5-ОТ
	НА	ДА	5-ОТ	НА	ДА	5-ОТ			
Контроль NaCl 0,9%	563,8	642,1	414,9	689,6	756,6	526,9	548,1	582,0	346,1
Верапамил 2 мг\кг	598,6	502,3	495,4	574,9	769,6	501,3	386,8	600,9	403,8
Верапамил 15 мг\кг	409,0	443,3	516,1	500,5	543,1	604,0	384,6	483,9	413,5
Диуманкал 0,1 мг\кг	606,8	584,3	465,6	617,8	774,4	535,9	493,6	612,8	390,8
Диуманкал 1 мг\кг	401,6	553,6	472,5	527,3	683,9	622,9	416,0	468,6	426,1
Декурсинол 1 мг\кг	582,9	544,1	461,4	601,6	689,1	595,8	456,8	597,1	384,1
Декурсинол 10 мг\кг	469,5	464,5	519,3	581,8	613,4	586,4	445,1	469,0	443,9

вень НА в структурах мозга и вызывают изменения в метаболизме, нашел отражение и в других исследованиях [19, 20]. Следовательно, участие данной системы в действии диуманкала и декурсинола на поведенческие реакции крыс не вызывает сомнений.

В малых дозах верапамил, диуманкал и декурсинол во фронтальной коре, а верапамил и диуманкал в гипоталамусе не вызывают статистически значимых изменений уровня ДА, в то время как в больших дозах приводят к значительному снижению уровня ДА во всех вышеуказанных структурах. Снижение уровня ДА в структурах мозга под действием диуманкала и декурсинола при учете непосредственного участия кальциевых каналов N-типа в высвобождении ДА [21, 22] находит свое логическое подтверждение.

Следует отметить, что исследуемые АК увеличивают уровень 5-ОТ во всех структурах мозга. Лишь в полоса-

том теле под воздействием малых доз диуманкала и верапамила значительно меняется уровень 5-ОТ. Наиболее высокое повышение уровня 5-ОТ (28%) наблюдается во фронтальной коре под воздействием декурсинола (доза 10 мг/кг).

В последних научных исследованиях есть данные об участии АК в обмене 5-ОТ и полученные в ходе наших исследований результаты подтверждают научные предположения ряда авторов [23, 24].

Результаты наших исследований показали, что наряду с кальциевыми каналами, изменения в моноаминергических процессах также играют важную роль в механизме действия диуманкала и декурсинола. Выявление роли норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем в механизме действия АК подтверждает их потенциальное психоактивное действие и дает основание для проведения более широких исследо-

ваний в данном направлении. Результаты данного исследования могут быть использованы при разработке и подготовке новых тактик лечения по фармакологической коррекции психоневротических нарушений в доклинических и экспериментальных исследованиях.

Для определения роли процессов ПОЛ в механизме действия диуманкала и декурсинола, были изучены изменения уровней диеновых конъюгатов (ДК), гидропероксидов (ГП) и малонового диальдегида (МДА) в структурах головного мозга крыс под действием данных веществ. Исследования выявили, что диуманкал в дозе 1 мг/кг вызывает статистически недостоверное снижение уровня МДА и ГП в гипоталамусе и полосатом теле, но повышает уровень ДК на 10% (таб. 2). Декурсинол в дозе 10 мг/кг снижает уровень ГП на 4% ниже, чем у крыс из контрольной группы. В то время как уровень МДА и ДК оказался выше на 4-5%. Верапамил в дозе 15 мг/кг повышает уровень ДК в гипоталамусе на 30%, ГП – на 11%, МДА – на 6%. При применении диуманкала в дозе 1 мг/кг наблюдается статистически недостоверное снижение уровня ПОЛ во фронтальной коре. Декурсинол в дозе 10 мг/кг не оказывает значительного влияния на уровень ГП и МДА, но повышает уровень ДК на 12% по сравнению с контрольной группой. Верапамил во фронтальной коре повышает уровень ГП на 4%, МДА – на 10%, ДК – на 12%.

При применении диуманкала в дозе 1 мг/кг в полосатом теле наблюдалось незначительное снижение (статистически недостоверное) уровня ГП и МДА, а повышение уровня ДК – на 17%. Декурсинол в дозе 10 мг/кг снизил уровень ГП на 4%, но повысил уровень МДА и ДК на 4% и 8%, соответственно. Верапамил в дозе 15 мг/кг привел к повышению уровня ГП на 14%, МДА – на 8%, и ДК – на 11%. Факт того, что АК в больших дозах повышают уровень ДК, можно объяснить не специфическими особенностями их действия, а неспецифическими эффектами, возникающими при данных дозах.

В ходе проводимых опытов, учитывая гиперпродукцию активных форм кислорода в патогенезе стресса, определился уровень ПОЛ на фоне стресса. Для созда-

ния стрессовой модели подопытные животные подвергались болевому раздражению в 2 мА на протяжении 3-х дней. Для опыта были подобраны эмоционально лабильные животные. Наблюдалось статистически значимое увеличение продуктов ПОЛ у животных, подвергшихся стрессу, по сравнению с контрольной группой.

Наиболее высокое увеличение продуктов ПОЛ отмечалось в полосатом теле, при этом уровень ДК повысился в 1,7 раз, ГП – в 1,5 раз, и МДА – в 1,6 раз. В гипоталамусе отмечалось увеличение уровня МДА. Диуманкал в дозе 1 мг/кг в гипоталамусе снизил уровень ДК на 7%, ГП – на 18%, МДА – на 26%. При дозировке декурсинола 10 мг/кг в гипоталамусе отмечалось снижение уровня ДК на 5%, ГП – на 11,5%, МДА – на 12%. Несмотря на то, что воздействие верапамила на уровень ГП и МДА оказалось слабее, чем у производных 2 Н₁ бензопиран 2-она, воздействие на уровень ДК оказалось аналогичным. Во фронтальной коре каждый из исследуемых АК имел одинаковое воздействие, т.е. привел к снижению уровня ГП на 17-19%. При дозе диуманкала 1 мг/кг и верапамила 15 мг/кг уровень МДА снизился на 19%, а при дозе декурсинола 10 мг/кг – на 16%.

Наиболее незначительные изменения уровня ДК отмечались во фронтальной коре. Несмотря на снижение данного показателя под действием диуманкала на 9%, при применении декурсинола и верапамила отмечалось снижение на 0,8%, что указывает на отсутствие статистической достоверности. По сравнению с животными, подвергавшимися стрессу, под действием диуманкала в дозе 1 мг/кг в полосатом теле отмечалось снижение ГП на 15%, МДА – на 16%, и ДК – на 10%. В полосатом теле декурсинол в дозировке 10 мг/кг привел к снижению уровня ГП на 24%, МДА – на 22%, и ДК – на 10%. Наиболее значимое воздействие на уровень МДА (снижение на 26%) в полосатом теле оказал верапамил в дозе 15 мг/кг. В сравнении с декурсинолом, верапамил показал более слабое действие, снизив уровень ГП на 18%.

Полученные результаты указывают на наличие потенциальной антиоксидантной активности у производных 2 Н₁ бензопиран 2-она, что расширяет их терапев-

Таблица 2

Влияние антагонистов кальция на уровень продуктов ПОЛ в различных структурах головного мозга крыс на фоне стресса

Вещества	Гипоталамус			Фронтальная кора			Полосатое тело		
	ГП	МДА	ДК	ГП	МДА	ДК	ГП	МДА	ДК
Контроль	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Диуманкал 1 мг/кг	97	95	110	98	96	96	94	91	117
Декурсинол 10 мг/кг	96	105	104	100	99	112	96	104	108
Верапамил 15 мг/кг	111	106	129	104	110	112	114	108	111
Стресс	122	159	141	109	125	128	153	169	173
Диуманкал 1 мг/кг	82	74	93	83	81	91	85	84	90
Декурсинол 10 мг/кг	88	78	95	81	84	99	76	78	89
Верапамил 15 мг/кг	95	84	93	83	81	99	82	74	87

Примечание: контрольная группа принимается условно за 100%.

тическое применение. Наблюдаемая у диуманкала и декурсинола антиоксидантная активность связана не только с блокированием кальциевых каналов и антигипоксантными свойствами препаратов, но и с мембраностабилизирующим действием, возникающим в результате изменения химических свойств вязкости липидов в клеточной мембране, благодаря наличию у данных препаратов липофильных свойств.

Заклучение

1. На основе метода «открытое поле», экспериментально было выявлено, что диуманкал и декурсинол в малых дозах приводят к стимуляции, а в больших дозах к подавлению поведенческих параметров. Вызванные изменения дают основание полагать, что данные препараты обладают нейротропной активностью, и в основе тропности к нейромедиаторным процессам лежит дозировка препаратов.

2. Диуманкал (0,1 мг/кг) и декурсинол (1 мг/кг) частично снимают седативное действие клонидина (0,05 мг/кг), но не оказывают влияния на седативное действие апоморфина (0,1 мг/кг). Данное обстоятельство указывает на участие пресинаптических α_2 -адренорецепторов в проявлении фармакологического эффекта диуманкала и декурсинола. Исследования, проводимые на фоне α -метилтирозина, дают основание полагать, что лабильные запасы медиатора принимают участие в двигательной активации, вызванной малыми дозами диуманкала и декурсинола.

3. Исследования диуманкала и декурсинола на фоне пропранолола, показали, что постсинаптические β адренорецепторы заинтересованы в механизме действия данных препаратов. Исследования диуманкала и декурсинола с применением апоморфина (1 мг/кг) показали, что постсинаптические дофаминергические рецепторы не принимают участия в механизме действия данных препаратов.

4. Нейрохимическое исследование диуманкала и декурсинола показывает, что при остром эксперименте данные препараты повышают уровень серотонина во всех исследуемых структурах головного мозга крысы, но снижают уровень НА в гипоталамусе и фронтальной коре и уровень ДА в полосатом теле. Лишь большие дозы диуманкала и декурсинола снижают уровень ДА в гипоталамусе и лобной доле, и уровень НА в полосатом теле.

5. На фоне стресса диуманкал и декурсинол проявляют антиоксидантную активность, снижая уровень продуктов перекисного окисления липидов в структурах головного мозга крысы.

References

1. Lacinova L. Voltage-dependent calcium channels. *General Physiology and Biophysics*. 2005;1:1-78.
2. Momiyama T. Calcium channel subtypes mediating central synaptic transmission. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 2002;119:235-240.
3. Sabrià J, Pastor C, Clos M, et al. Involvement of voltage-sensitive calcium channels in the presynaptic regulation of noradrenaline release in rat brain cortex and hippocampus. *J Neurochem*. 1995;64:2567-2571.
4. Siesjo B. Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. *Eur. Neurol*. 1990;30:3-9.

5. Ito Y, Araki N. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Neuroprotective effect of calcium antagonists. *Clin. Calcium*. 2010;20:83-88.
6. Berkels R, Egink G, Marsen T, et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension*. 2001;37:240-245.
7. Yao K, Ina Y, Nagashima K, et al. Antioxidant effects of calcium antagonists in rat brain homogenates. *Biol. Pharm. Bull*. 2000;23:766-769.
8. Abishev AZ, Agaev EM, Semenov EB. Antagonist ionov kaltsiya novogo pokoleniya [New generation antagonists of calcium channels]. Baku: AMU, 2003;236.
9. Agaev EM, Abishev AZ. Antagonist ionov kaltsiya sredstva dlya lecheniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Antagonists of calcium channels for the treatment of cardio-vascular diseases] (review). *Azerb. med. jurnal*. 2001;2:3-8.
10. Dyachuk GI. Proizvodnie kumarina-novaya gruppa serdechno-sosudistykh veshstv, vliyayushchikh na kaltsiyzavisimye protsessy [Coumarine derivatives, a new group of cardio-vascular compounds affecting calcium dependent processes]; Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [MD thesis abstract]. Sankt Peterburg, 1993;39.
11. Agaev EM. Razrabotka tekhnologii dekursinola-preparata kumarinovogo ryada iz korney jabritsi krupnokaltsevoy [Development of technology of decurcinol-coumarine derivative from Seseli Grandivatum]; Avtoref. dis. kand. farm. nauk [PhD thesis abstract]. Sankt Peterburgskiy khimiko-farmatsevticheskiy institut [Clinical-pharmaceutical institute of St. Petersburg]. 1993;22.
12. Stepanov KA. Tsentralnye efekty diumankala i drugikh novykh proizvodnykh benzopirana [Central effects of diumancal and other new derivatives of benzopiran]; Avtoref. dis. kand. farm. nauk [PhD thesis abstract]. Sankt Peterburgskiy Institut Toksikologii [Institute of Toxicology of St. Petersburg]. 2000;20.
13. Kogan BM, Nechaev NB. Chuvstvitelnyy i bistriy metod odnovremennogo opredeleniya dofamina, noradrenalina, serotoninina i oksiindolusnoy kisloty v odnoy probe [Sensitive and fast one-stage method of detection of dopamine, noradrenalin, serotonin and oxyindolacetic acid in one sample]. *Laborator. delo [Laboratory work]*. 1979;5:301-303.
14. Fulga I, Stroescu V. Experimental research on the effect of calcium channel blockers nifedipine and verapamil on the anxiety in mice. *Rom. J Physiol*. 1997;34:127-136.
15. Galzin A, Langer S. Presynaptic alpha 2-adrenoceptor antagonism by verapamil but not by diltiazem in rabbit hypothalamic slices. *Br. J Pharmacol*. 1983;78:571-577.
16. Srivastava S, Nath C. The differential effects of calcium channel blockers in the behavioural despair test in mice. *Pharmacol Res*. 2000;2:293-297.
17. Andersson K. Pharmacodynamic profiles of different calcium channel blockers. *Acta. Pharmacol. Toxicol*. 1986;58:31-42.
18. Kudrin VS, Klodt PM, Narkevich VB, et al. Neyrofarmakologicheskoe izuchenie effektivov sovmestnogo vvedeniya verapamila i olanzapina na sodержanie neyromediatorov v strukturax mozga kris Vistar [Neuropharmacological study effect of co administration of verapamil and olanzapine to the level of neuromediators on rat brain structures]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*. 2005;6:12-14.
19. Rech R, Borys H, Moore K. Alterations in behavior and brain catecholamine levels in rats treated with α -methyltyrosine. *J Pharmacol. and Exp. Ther*. 1966;153:412-419.
20. Sabrià J, Pastor C, Clos M, et al. Involvement of voltage-sensitive calcium channels in the presynaptic regulation of noradrenaline release in rat brain cortex and hippocampus. *J Neurochem*. 1995;64:2567-2571.
21. Chaudieu I, Alonso R, Mount H, et al. Effects of L- and N-type Ca^{2+} channel antagonists on excitatory amino acid-evoked dopamine release. *European Journal of Pharmacology*. 1992;220:203-209.
22. El Ayadi A, Afailal I, Errami M. Effects of voltage-sensitive calcium channel blockers on extracellular dopamine levels in rat striatum. *Metab. Brain Dis*. 2001;16:121-131.
23. Gaggi R, Dall'Olivo R, Roncada P, et al. Effects of isradipine and darodipine on serotonergic system of the rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1995;51:183-187.
24. Colado M, Alfaro M, López F, et al. The effect of dihydropyridine calcium channel agents on 5-HT metabolism in the CNS of the rat. *J Pharm. Pharmacol*. 1991;43:662-664.

Morphometric characterization of changes in the circulatory system of liver in the associate injury of thorax and hip

*I. E. Herasymyuk¹, S. N. Hdanskyi²

¹Department of Anatomy, ²Department of Endoscope Mini-invasive Surgery, Urology, Orthopedics and Traumatology
I. Ya. Gorbachevskiy State Medical University of Ternopol, Ukraine

*Corresponding author: herasymyuk@ukr.net. Manuscript received April 22, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: The frequency of associated injuries of the chest and musculoskeletal has a tendency to increase. Combined trauma mortality is by more than three times higher than the the rate of mortality of other trauma patients. The aggregate deviation often leads to the development of multiorgan failure. In particular, hepatocellular disorders arise from disorders of the microcirculation and appear already at reducing the circulating blood volume by 10%. Therefore the aim of the study was to determine the morphological features and give morphometric characterization of the dynamics of remodeling of blood vessels in the liver associated trauma of the chest and hips in the experiment.

Material and methods: Experiments were carried out on white rats, which were divided into two groups: control and experimental. Animals of the experimental group were modeled with left-sided pneumothorax closed rib fracture and combined with a closed fracture of the left femur. Material for histologic and morphometric studies were taken on 1, 3, 7, 14 and 28 days.

Results: The study found that in response to the application of combined injuries of the chest and hips in the early posttraumatic period arterial bloodstream of the liver reacts by narrowing of the arteries, arterioles with a reduction in their capacity as a manifestation of veno-arterial reflex reaction of Kitaev arising in response to the plethora of stagnant. On the third day of observation vasoconstriction potentiated by hypoxia, naturally occurring in the trauma of the chest, was accompanied by pneumothorax with atelectasis. These vascular responses have achieved their maximum degree on the 7th day of the experiment. This was followed by regression of them and by the 28th day the state of the blood vascular bed of the liver approached to the original level.

Conclusions: Combined trauma provoke significant disturbances in liver bloodstream, that, in early posttraumatic period, are characterized by ascendant constriction, narrowing of the lumen and thickening of the wall of large and intermediate sized arteries.

Key words: concomitant injury, liver, arteries, thorax, hip morphometry.

Морфометрическая характеристика изменений в кровеносном русле печени при сочетанной травме грудной клетки и бедра

Введение

Частота сочетанных повреждений грудной клетки и опорно-двигательного аппарата варьирует от 3,4 до 11,7% [1, 2] и не имеет тенденции к снижению. Поэтому, учитывая увеличение количества пострадавших с тяжелыми травмами, растет актуальность вопросов лечения и профилактики осложнений у данной категории пациентов [3]. Причем замечено, что при сочетанной травме летальность более чем в три раза превышает летальность других травматологических больных [4]. Совокупность отклонений на фоне травматической болезни часто приводит к развитию полиорганной недостаточности, которая плохо поддается традиционным средствам интенсивной терапии и требует новых подходов к ее коррекции [5, 6]. Основными причинами полиорганной недостаточности при этом считается гиповолемический шок и инфекционные осложнения [7]. Недостаточность одних органов индуцирует недостаточность других, при этом наблюдается эффект взаимного отягощения. Нарушение кровообращения после травмы приводит к неадекватному транспорту кислорода, тканевой гипоксии, моно- и полиорганной недостаточности. В частности, гепатоцеллюлярные расстройства возникают при травме из-за нарушения микроциркуляции в печени и проявляются при снижении объема циркулирующей крови даже на 10%. Это приводит к нарушению всех видов обмена, повыше-

нию в крови уровня глюкозы и молочной кислоты, возникновению ацидоза. В результате этого, уже в первые сутки отмечается нарушение балочной структуры печени, дистрофия гепатоцитов, развитие посттравматического, а затем и токсического гепатита [8, 9].

На сегодняшний день нарушению функции печени, как проявлению синдрома полиорганной недостаточности при травматическом повреждении, посвящено довольно значительное количество научных публикаций. Однако, большая их часть акцентирует свое внимание именно на функциональных изменениях. Что касается отдельных морфологических исследований [10, 11], то они носят, преимущественно, общеписательный характер без количественных характеристик которые, в частности, касаются ремоделирования печеночных кровеносных сосудов.

Цель исследования: установить морфологические особенности и дать количественную морфометрическую характеристику динамики ремоделирования кровеносных русел печени при сочетанной травме грудной клетки и бедра в эксперименте.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 36 нелинейных белых крысах-самцах, массой 180-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Все животные были разделе-

ны на две группы: контрольную и опытную. В контрольную группу вошло 6 интактных крыс. Остальные животные составляли опытную группу, которая была разделена на 5 серий по 6 животных в каждой в зависимости от сроков наблюдения.

Животным опытной группы под тиопентал-натриевым наркозом (40 мг х кг массы тела) с помощью троакара моделировали левосторонний закрытый пневмоторакс с переломом ребра и сочетали их с закрытым переломом левой бедренной кости. Крыс выводили из эксперимента путем тотального кровопускания из сердца под тиопентал-натриевым наркозом (60 мг х кг¹ массы тела животного внутривенно).

Через 1, 3, 7, 14 и 28 суток посттравматического периода забирали кусочки ткани печени и фиксировали их в 10% нейтральном растворе формалина, 96° спирте. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Вейгерту и по Ван-Гизон. Все экспериментальные исследования проводились с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Морфометрическую оценку внутриорганных сосудов осуществляли с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15ч. Оценка функционального состояния сосудов проводили путем расчета индекса Вогенворта (ИВ) [12]. Для морфометрического изучения внутриорганных ветвлений печеночной артерии ее ветви были разделены на три группы: крупные (с наружным диаметром 126-150 мкм), средние (51-125 мкм) и мелкие (26-50 мкм). Такие градации сосудистых русел мы находим и у других авторов [13].

Полученный при проведении морфологических и функциональных исследований цифровой материал подвергали статистической обработке с помощью Microsoft Excel for Windows 98 с определением средних величин и их стандартных ошибок.

Результаты

При гистологическом исследовании печени через 1 сутки после нанесения травмы наблюдались выраженные признаки расстройств ее органного кровообращения. Причем, морфофункциональное состояние различных по калибру сосудов, а также различных кровеносных систем было неодинаковым. Центральные вены выглядели расширенными за счет плотного заполнения их эритроцитами. Просвет синусоидальных капилляров заметно сужался на периферии долек и расширялся при их приближении к центральным венам. Полнокровными выглядели и составляющие портоинозального отдела. Что касается артериального отдела кровеносного русла печени, то он реагировал снижением пропускной способности его составляющих. Артериолы, артерии мелкого и особенно артерии среднего калибра, имели суженный просвет и утолщенные стенки, что было результатом усиления тонуса их гладкомышечных оболочек. Подтверждением повышения функциональной активности сосудистых стенок было усиление извитости их внутренних эластических мембран, которые неред-

ко, особенно в артериях среднего калибра, приобретали гофрированный вид (рис. 1).

Еще одним подтверждением такого состояния артерий разного калибра были результаты их морфометрического исследования (табл. 1).

Согласно проведенным измерениям и соответствующим расчетам было зафиксировано достоверное увеличение на 15% индекса Вогенворта в артериях среднего калибра, в то время как в артериях мелкого калибра его прирост составлял лишь 7-8%. Одновременно в артериях крупного калибра этот показатель, наоборот, достоверно снижался на 14%. Такая морфофункциональная перестройка артерий была свидетельством снижения пропускной способности артериального русла печени за счет повышения тонуса стенки и сужения просвета в сосудах мелкого и, особенно, среднего калибра с одновременным увеличением емкости крупных артерий вследствие снижения тонуса их стенки и расширения просвета. Дополнительным подтверждением этих процессов была тенденция к соответствующим изменениям толщины средней оболочки артерий.

Через трое суток после начала эксперимента, при гистологическом исследовании все выявленные в предыдущий срок изменения постепенно нарастали. Центральные вены были выражены полнокровными, устья боковых притоков от синусоидальных капилляров нередко были суженными, а сами синусоидные капилляры, наоборот – расширенными (рис. 2).

«Нафаршированными» эритроцитами выглядели и расширенные просветы ветвей воротной вены. На этом фоне продолжалось снижение пропускной способности артериального отдела кровеносного русла печени. Выражено спазмированными выглядели не только артерии среднего калибра, но и мелкие артерии и артериолы. Помимо утолщения стенок, сужения просвета и усиления извитости внутренних эластических мембран в артериальных сосудах, наблюдался выраженный отек клеток их внутренних оболочек. При этом увеличенные в размерах ядра эндотелия выпячивались в просвет в виде «частокола» (рис. 3).

По результатам морфометрического исследования также было установлено дальнейшее достоверное нарастание величины индекса Вогенворта в артериях среднего калибра – уже на 21% по сравнению с контрольными животными, а в артериях мелкого калибра такой прирост достигал 23%, что свидетельствовало об особо интенсивном нарастании в их стенках констрикторных реакций. Артерии крупного калибра продолжали компенсаторно наращивать свои емкостные характеристики о чем свидетельствовало дальнейшее снижение у них индекса Вогенворта, который становился уже на 17% ниже уровня, зафиксированного у интактных животных. Следует также заметить, что на данный срок наблюдения происходили соответствующие достоверные изменения и со стороны показателя толщины средней оболочки артерий.

На седьмые сутки посттравматического наблюдения при гистологическом исследовании отмечалось дальней-

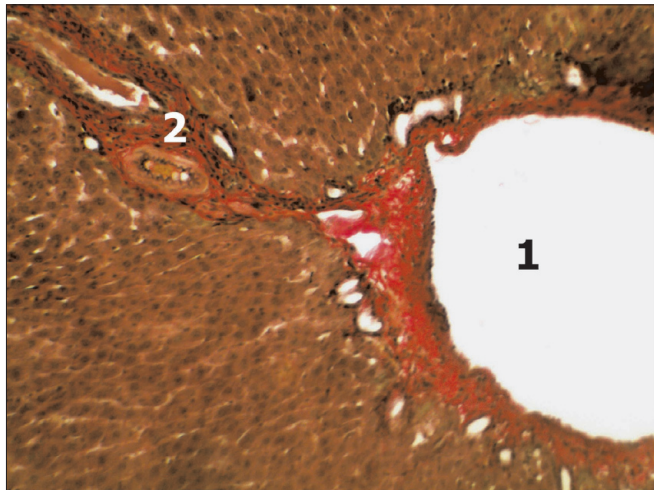


Рис. 1. Гистологический срез печени крысы через 1-е сутки после нанесения сочетанной травмы грудной клетки и бедра. **Примечание:** 1. Ветвь печеночной артерии с утолщенной стенкой, суженным просветом и извилистыми контурами внутренней эластичной мембраны; 2. Просвет ветви воротной вены печени с ее боковым ответвлением. Окраска по Вейгерту. x 180.

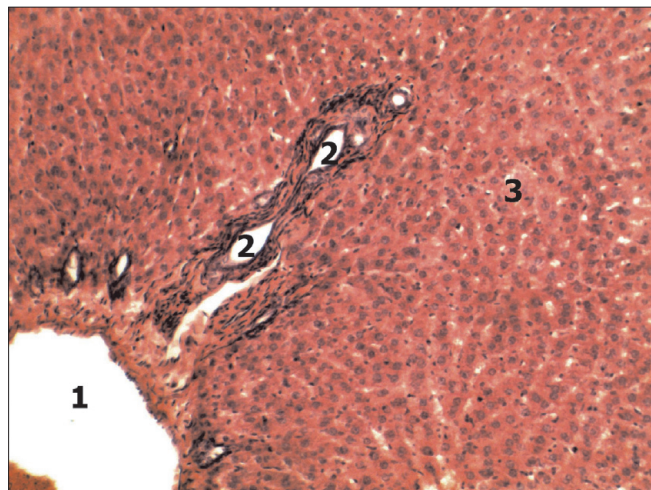


Рис. 2. Гистологический срез печени крысы через 3-е суток после нанесения сочетанной травмы грудной клетки и бедра. **Примечание:** 1. Расширенная за счет полнокровия центральная вена печени, сужение устьев ее расширенных синусоидальных притоков; 2. Очаги дистрофии гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. x 140.

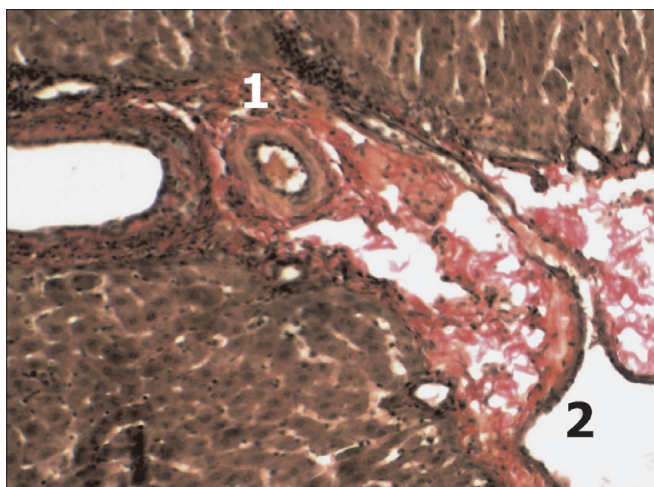


Рис. 3. Гистологический срез печени крысы через 3-е сутки после нанесения сочетанной травмы грудной клетки и бедра. **Примечание:** 1. Расширенный просвет ветви воротной вены печени; 2. Ветвь печеночной артерии мелкого калибра с выраженной складчатостью внутренней эластичной мембраны. Окраска по Вейгерту. x 140.

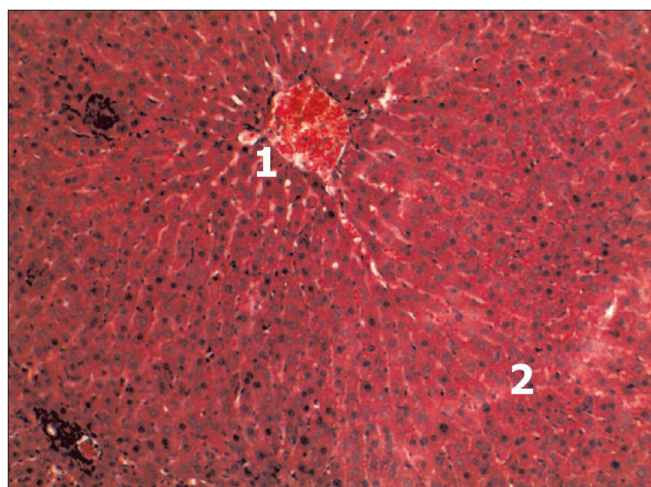


Рис. 4. Гистологический срез печени крысы через 28 суток после нанесения сочетанной травмы грудной клетки и бедра. **Примечание:** 1. Просвет ветви воротной вены печени. 2. Просветы ветвей печеночной артерии, соединенных между собой межсосудистым анастомозом. 3. Восстановленная структура печеночных балок. Окраска гематоксилином и эозином. x 140.

шее нарастание полнокровия ветвей воротной вены к которому присоединялось также и расширение просвета с усилением кровенаполнения ветвей печеночной артерии. При морфометрическом исследовании сосудистых стенок ветвей печеночной артерии на данный срок наблюдения было установлено, что индекс Вогенворта в артериях мелкого калибра превышал контрольный уровень на 29% (при этом толщина их стенки достоверно возрастала на 14%), в артериях среднего калибра его прирост составлял 26% (при росте на 11% толщины средней оболочки с одновременным достоверным сужением на 8% диаметра их просвета). Что касается артерий крупного калибра, то они продолжали оставаться достаточно рас-

ширенными, о чем свидетельствовало дальнейшее уменьшение на 18% индекса Вогенворта по сравнению с контрольными животными при достоверном уменьшении на 13% толщины их средней оболочки и увеличении на 5% диаметра просвета.

Четырнадцатые сутки посттравматического наблюдения характеризовались ремоделированием сосудистых русел печени. Заметно уменьшалось как печеночно-венозное, так и воротно-венозное полнокровие. На этом фоне артерии становились несколько расширенными и содержали нередко значительное количество эритроцитов. Результаты морфометрического исследования позволили установить на данный срок наблюдения прояв-

Таблица 1

Динамика изменений морфометрических показателей ветвлений печеночной артерии крыс в различные сроки после сочетанной травмы грудной клетки и бедра (M ± m)

Длительность наблюдения	Порядок ветвления сосудов и их параметры											
	Крупные (126-150 мкм)				Средние (51-125 мкм)				Мелкие (26-50 мкм)			
	Дн (мкм)	Дв (мкм)	ТМ (мкм)	ИВ	Дн (мкм)	Дв (мкм)	ТМ (мкм)	ИВ	Дн (мкм)	Дв (мкм)	ТМ (мкм)	ИВ
Контроль	131,00 ± 2,27	84,83 ± 1,40	23,08 ± 0,49	138,47 ± 2,12	82,83 ± 1,66	52,17 ± 1,08	15,33 ± 0,36	152,26 ± 3,16	39,33 ± 0,88	24,00 ± 0,58	7,67 ± 0,17	168,75 ± 2,47
1 сутки	130,83 ± 1,45	88,33 ± 1,15	21,25 ± 0,36*	119,52 ± 2,82**	82,33 ± 1,28	49,67 ± 0,84	16,33 ± 0,28	174,95 ± 3,08**	39,50 ± 0,92	23,50 ± 0,43	8,00 ± 0,26	182,36 ± 4,11*
3 суток	131,17 ± 1,45	89,33 ± 0,80*	20,92 ± 0,37*	115,58 ± 1,77**	82,67 ± 1,45	49,00 ± 0,77	16,83 ± 0,38	184,62 ± 3,30**	39,50 ± 0,76	22,50 ± 0,43	8,50 ± 0,18*	208,25 ± 2,98**
7 суток	130,00 ± 0,97	89,00 ± 0,45*	20,50 ± 0,34*	113,37 ± 2,04**	82,00 ± 1,41	48,00 ± 0,73*	17,00 ± 0,37*	191,80 ± 2,68**	39,83 ± 0,95	22,33 ± 0,56	8,75 ± 0,21*	218,33 ± 3,94**
14 суток	130,50 ± 0,89	87,67 ± 0,71	21,42 ± 0,33*	121,69 ± 2,66**	82,17 ± 0,95	49,17 ± 0,75	16,50 ± 0,13	179,49 ± 2,58**	39,17 ± 1,01	23,17 ± 0,70	8,00 ± 0,18	186,35 ± 4,33*
28 суток	130,83 ± 1,25	85,83 ± 1,19	22,50 ± 0,13	132,52 ± 2,35	82,17 ± 0,48	51,00 ± 0,58	15,58 ± 0,08	159,78 ± 3,11	38,83 ± 0,95	23,33 ± 0,67	7,75 ± 0,17	177,49 ± 4,45

Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01

ления ремоделирования артерий разного калибра как по уровню индекса Вогенворта, так и по толщине средних оболочек артерий, которые приобретали тенденции к обратному развитию. Так, индекс Вогенворта превышал контрольный уровень в артериях мелкого калибра уже только на 10% (толщина средней оболочки – на 4%), в артериях среднего калибра – на 18% (толщина средней оболочки – на 7%). Обратный рост показателей наблюдался и в артериях крупного калибра в которых индекс Вогенворта был ниже контрольного уровня уже лишь на 12%, а толщина средней оболочки была меньше на 7%. Следует отметить, что разница с контрольными животными, по показателю индекса Вогенворта, продолжала еще оставаться достоверной.

Через 28 дней от начала эксперимента восстановительные процессы в печени травмированных животных почти завершались. Сосудистые русла и паренхима органа приобретали свой первоначальный вид. Сосуды всех бассейнов были умеренно заполнены форменными элементами, а то и совсем малокровными. Между ветвями печеночных артерий иногда удавалось обнаружить раскрытые межсосудистые анастомозы как признак усиленной артериализации органа (рис. 4).

Что касается результатов морфометрического исследова-

вания, то они полностью согласовывались с картиной, которую можно было наблюдать при светооптическом исследовании гистологических срезов. И хотя показатели еще незначительно отличались от контрольных, однако эта разница уже не была статистически достоверной, что дает основания говорить о достаточном восстановлении исходного состояния кровеносного русла печени в отдаленный период после нанесения сочетанной травмы грудной клетки и бедра.

Результаты и обсуждение

По результатам нашего исследования можно прийти к заключению, что в ответ на нанесение сочетанной травмы грудной клетки и бедра в раннем посттравматическом периоде артериальный отдел кровеносного русла печени реагирует одновременным сужением артерий среднего, мелкого калибра и артериол со снижением их пропускной способности для предупреждения гемодинамической перегрузки гемомикроциркуляторного звена как проявление известной вено-артериальной реакции или рефлекса Китаева [14], возникающих в ответ на застойное полнокровие. Такая выраженная реакция, особенно со стороны артерий среднего калибра, может быть дополнительно обусловлена еще и тем, что печень име-

ет двойное кровоснабжение и в условиях травматического шока развивается одновременно выраженное портоточечное полнокровие. Последнее может быть следствием артерио-портоточечного шунтирования, что характерно для кровеносного русла печени при шоке [15]. В дальнейшем (3-и сутки экспериментального наблюдения) вазоконстрикция потенцируется гипоксией, закономерно возникающей при травмах грудной клетки, сопровождающихся пневмотораксом с ателектазом легких [16, 17]. В наших исследованиях именно это было подтверждено прогрессирующим сужением просвета и уменьшением пропускной способности артерий мелкого калибра. Артерии большого калибра, наоборот, компенсаторно реагируют снижением тонуса стенок, которое сопровождается расширением их просвета с соответствующим увеличением емкости органного сосудистого русла. Максимального развития указанные сосудистые реакции достигали на 7-е сутки эксперимента. После этого наблюдалось их обратное развитие и уже к 28-м суткам наблюдения состояние кровеносного сосудистого русла печени было близким к интактным животным.

Выводы

1. Сочетанная травма грудной клетки и бедра вызывает значительные нарушения органной гемодинамики в печени, которые в раннем посттравматическом периоде проявляются восходящей ангиоконстрикцией со сужением просвета и утолщением стенок артерий мелкого и среднего калибра.

2. Потенцирующим фактором для ремоделирования артерий является гипоксия, которая закономерно сопровождается травмой грудной клетки с пневмотораксом и ателектазом легких.

3. Различия в интенсивности реакций артерий различного калибра могут быть обусловлены характерным для травматического шока раскрытием артерио-портоточечных анастомозов.

References

1. Desyaterik VI, Mihno SP, Miroshnichenko VM, et al. Rol ta mistve torakalnoi travmi u strukturi politravmi: pershiy dosvid roboti spetsializovanogo viddilennya [The role and place in the structure of thoracic trauma trauma: the first experience of a specialized department]. *Materiali nauk.-prakt. konf., prisvyach. 30-richchyu kafedri torakalnoi hirurgii ta pulmonologii KMAPO im. Shupika*. [Materials of scientific-practical. conf., devoted. 30th Anniversary of the Department torus Radical Surgery and Pulmonology KMAPE them. Shupyk]. Kyiv, 2005;18-21.
2. Peschanskiy RE, Tantsyura VP, Dudin AM, et al. Printsypy khirurgicheskogo lecheniya postradavshikh s sochetannoy travmoy grudi i konechnostey [Principles of surgical treatment of patients with con-

comitant trauma chest and limbs]. *Vestnik neotlozhnoy vosstanovitelnoy meditsiny [Bulletin of emergency and rehabilitation medicine]*. 2012;13(3):384-386.

3. Ursol GN, Bondarchuk SP, Davydkin VA, et al. Lechenie travmy grudnoy kletki [Treatment of chest injuries]. *Materialy nauk.-prakt. konf., prisvyach. 30-richchyu kafedri torakalnoi khirurgii ta pulmonologii KMAPO im. Schupika* [Materials of scientific-practical. conf., devoted. 30th Anniversary of the Department torus Radical Surgery and Pulmonology KMAPE them. Shupyk]. Kyiv, 2005;97-99.
4. Grigoryev EG, Apartsin KA, Kornilov NG, et al. Epidemiologiya sochetannoy travmy v promyshlennykh tseentrakh vostochnoy Sibiri [Epidemiology associated injuries in the industrial centers of eastern Siberia]. *Byuleten VSNTS SO RAMN [VSNTS SO RAMN]*. 2005;3(41):109-110.
5. Kalinkin OG, Kalinkin AO. K patogenezu travmaticheskoy bolezni [Pathogenesis of traumatic illness] *Problemy voennogo zdravookhraneniya [Problems of military health care.]*. K.: Yantar, 2002;34-43.
6. Roschin GG, Gaydaev YuO, Mazurenko OV, et al. Nadannya medikhnoi dopomogi postrazhdalim z politravmoyu na dogospitalnomu etapi: metodikhni rekomendatsii [Providing medical care to victims of polytrauma in the prehospital phase: Guidelines]. K., 2003;33.
7. Gembitskiy MM. Patologiya vnutrennikh organov pri travme [Visceral pathology in trauma]. M.: Meditsina, 1994;256.
8. Seleznev SA, Kherkasov VP. Sochetannaya travma i travmaticheskaya bolezni [Concomitant injury and traumatic illness]. Perm, 1999;332.
9. Ushakov BN, Dolzhanov AY. Travmaticheskaya bolezni [Traumatic illness]. Moscow: Voronezh, 1998;389.
10. Volotovska NV, Gudima AA. Strukturni zmini pechinki schuriv pri dii mekhanichnoi travmi riznogo stupenya tyaschkosti [Structural changes in the liver of rats when exposed to mechanical injuries of varying severity]. *Visnik morfologii [Journal of Morphology]*. 2012;18(2):260-263.
11. Borys RM, Datsko TV. Strukturna perebudova pechinki u dinamitsi eksperimentalnoi kranioskeletnoy travmy ta ii korektsii fetalnymi nervovimi klitinami [Restructuring in the dynamics of experimental liver injury kranioskeletnoy and its correction fetal nerve cells]. *Shpitalna khirurgiya [Hospital Surgery]*. 2013;3:36-40.
12. Avtandilov GG. Meditsinskaya morfometriya [Medical morphometry]. M.: Meditsina, 1990;382.
13. Shormanov SV, Kulikov SV. Morfologicheskie izmeneniya sudov pecheni pri modelirovanii stenoza legochnogo stvola i posle ego ustraneniya [Morphological changes of hepatic vessels in the simulation of stenosis of the pulmonary trunk and after its removal]. *Byuleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2007;144(9):342-345.
14. Esipova IK, Kaufman OA, Kriychkova TS, et al. Ocherki po gemodinamicheskoy perestroyke sudisty stenki [Essays on hemodynamic restructuring of the vascular wall]. M.: Meditsina, 1975;361.
15. Negovskiy VA. Osnovy reanimatologii [Basics resuscitation]. M.: Meditsina, 1975;361.
16. Zavolovskaya LI, Orlov VA. Sovremennyy vzglyad na patogenezu legochnoy gipertonii, formirovanie khronicheskogo legochnogo serdtsa i nekotorye aspekty terapii [Modern view of the pathogenesis of pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart formation and some aspects of therapy]. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 1996;1:62-68.
17. Rebrov AP, Karoli NA, Meshkovskaya OV. Neinvazivnoe opredelenie funktsii perifericheskikh sudov u bolnykh bronkhialnoy astmoy [Noninvasive determination of peripheral vascular function in patients with bronchial asthma]. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2002;2:38-44.

The surgical treatment of tricuspid valve diseases

V. Moscalu

Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: moscaluvit@yahoo.com. Manuscript received December 2013, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: To establish risk factors that determines recurrence after reconstructive correction in functional tricuspid insufficiency (FTI).

Material and method: During last 20 years, 1754 patient needed tricuspid correction in acquired valve disease and functional lesion prevailed in 1546 (88.1%) of them. Diverse tricuspid annuloplasty techniques were performed: De Vega – 642 cases, Cabrol – 587, M. Antunes – 56, Boyd – 16, Carpentier ring – 245.

Additional procedures were applied to 354 cases as: cleft defect suture – 276, cusps surface enlargement with autologous pericardium – 22, Alfieri procedure – 12, vegetation resection – 9, neocordage – 4, papillary muscle approximation – 1. The effectiveness of reconstructive surgery was measured with the help of Echocardiography.

Results: Hospital lethality constituted 2.8% (43 cases). Residual regurgitations of I-II grade were found at 231 (14.9%) patients. Carpentier ring annuloplasty assured a durable correction, except patients with considerable cusps retraction. Tricuspid insufficiency recurrence through semicircular suture dehiscence constituted 12.1% (78 cases) after De Vega annuloplasty and 1.5% (9 cases) after Cabrol technique, 52 patients needed reoperation.

Conclusion: Stability results after FTI correction depend on preoperative valve complex, performed surgical technique, hemodynamic evolution within a long period.

Key words: tricuspid valve, cardiac surgery, insufficiency, hemodynamics.

Tratamentul chirurgical în valvulopatiile tricuspidiene dobândite

Introducere

Patologiile valvei tricuspidiene, conform datelor mai multor autori, se înregistrează în 19-40% cazuri. Afecțiunile valvulare sunt cauzate de boli reumatismale, endocardită infecțioasă, traume, carcinoide, hipertensiune pulmonară, disfuncții degenerative, diverse anomalii congenitale [3, 4].

În lipsa afectărilor organice ale cuspelor valvulare, incompetența valvulară este cauzată de o suprasolicitare a VD de volum ori presiune, cu producerea unei displazii a întregului complex valvular (dilatarea inelului fibrotic, separarea cuspelor cu formarea unor pseudocomisuri ori fisurări la baza cuspelor, tensionarea cordajelor cu coborârea nivelului de coaptare a cuspelor la o dilatare eventuală de VD) [6, 7, 22].

Tabloul clinic al afecțiunilor tricuspidiene, de cele mai multe ori, este marcat de simptomele produse de boala mitrală sau polivalvulară, cauzând o frecvență înaltă a erorilor de diagnostic. Manifestările clinice ale afectării funcționale de VD se caracterizează prin retenție de lichide, micșorarea rezervelor sistolice, prezența aritmiilor severe [7, 16, 17]. Managementul acestora este de cele mai multe ori activ, în dependență de volumul regurgitant, gradul de dilatare a inelului fibrotic.

La un examen ecocardiografic minuțios s-a constatat, că dilatarea anulară este disproporțională preponderent la baza cuspei anterioare – 80%, posterioare – 90% și septale – nesemnificativ [11].

O serie de probleme vizând indicațiile pentru operație rămân discutabile:

- Alegerea între protezarea valvulară și reconstrucție în patologiile organice tricuspidiene semnificative [16].
- Stabilirea tipului de proteză valvulară de elecție în poziție anatomică tricuspidiană [5, 24].

- Corecția IT de grad minimal și moderat [3, 21, 28, 31].
- Studiarea comparativă a eficacității și a durabilității tehnicilor reconstructive [1, 2, 12, 13, 24].
- Analiza factorilor de risc care determină recurența IT în timp [5, 9, 14, 18, 23, 27].

Caracterizând tehnicile chirurgicale utilizate, menționăm că substituirile valvulare în poziția anatomică tricuspidiană sunt limitate din cauza unei frecvențe înalte de tromboze valvulare și de complicații tromboembolice. De aceea, sunt promovate și apreciate pe larg tehnicile plastice reconstructive, care asigură o rezolvare de moment a acestor patologii.

Au fost stabiliți o serie de factori care ar putea servi drept predictorii ai recurenței valvulare după anuloplastie, îndeosebi, în retractarea cuspelor valvulare cu deplasarea punctului de coaptare în VD la o distanță > 0,76 cm de la planul valvei, având o arie de așa numit *tethering* > 1,63 cm², respectiv [27].

Abordarea acestei probleme prin prisma studierii factorilor de risc predispozanți preoperatori, stabilirea indicațiilor pentru corecția afecțiunilor tricuspidiene fiind adepții unei tactici active chirurgicale, promovarea tehnicilor operatorii reconstructive în aceste afecțiuni, cu aplicarea celor mai efective și durabile procedee tehnice este argumentată.

Material și metode

Pe parcursul ultimilor 20 de ani, au fost operați 2963 de pacienți cu valvulopatii dobândite, 1754 (59,2%) dintre ei au necesitat corecția patologiilor tricuspide, inclusiv 208 cu patologii organice tricuspidiene (postreumatice – 152, cu endocardită infecțioasă – 46, posttraumatice – 5, cu afectări tumorale – 5) și 1546 - cu IT funcțională gr. II-IV.

Lotul de studiu a fost repartizat în felul următor: 1017 (58%) femei și 737 (42%) bărbați, vârsta medie constituind

45,8 ani, termenul mediu de supraveghere postoperatorie fiind de 6,8 ani (1-15 ani).

Diagnosticul instrumental se efectua în exclusivitate prin ecocardiografie. Protocolul investigațiilor cuprinde o morfometrie deplină a structurilor cordului, înregistrarea parametrilor hemodinamici, aprecierea calitativă și cantitativă a jeturilor regurgitante, studiul mecanismului de dezvoltare a valvulopatiei. Caracterul valvulopatiilor este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1

Structura valvulopatiilor asociate

Caracterul valvulopatiei	Nr. pacienți	
	Abs.	%
Tricuspidiană izolată	61	3,5
Mitral-tricuspidiană *	1559	77,5
Aortal-tricuspidiană *	55	3,1
Mitral-aortic-tricuspidiană *	311	17,7

Notă:* 210(12%) pacienți cu patologie coronariană asociată.

Marea majoritate a pacienților la internare prezentau o serie de factori de risc, inclusiv: clasa funcțională NYHA III-IV, aritmii, HP avansată, afectarea contractilității miocardului.

În clinică este acceptată o tactică activă chirurgicală față de aceste patologii în marea majoritate a cazurilor. În cazul diagnosticării unui gradient transvalvular tricuspidian mai mare de 2 mm Hg și la constatarea unui jet regurgitant de gr. II și mai mare, se indică intervenții chirurgicale. Operația era argumentată și prin prezența unor factori predispozanți, care includ riscul persistenței patologiei de valvă tricuspidă în perioada postoperatorie: dilatarea de inel fibros, episoade de decompensare a hemodinamicii în anamneză, dependență de un tratament diuretic, afectare endocardică infecțioasă, semne de disfuncție de VD.

Operațiile reconstructive pe valva tricuspidă au fost posibile în 1695 (96,6%) de cazuri, 59 (3,4%) au beneficiat de protezare valvulară. Decizia de a stabili indicațiile pentru o corecție reconstructivă a fost luată în conformitate cu Clasificarea tipului lezional al valvulopatiilor tricuspidale după A. Carpentier [11]. Tehnicile reconstructive efectuate țin de restabilirea coaptării valvulare prin una din metodele binecunoscute de anuloplastie (De Vega – 642, modificarea ei de tip Cabrol – 587, utilizarea inelului de suport de tip Carpentier – 245, tehnici de bicuspidalizare – 16 cazuri) (fig. 1).

Anuloplastia, de cele mai multe ori, se efectua prin aplicarea suturilor semicirculare în baza cuspelor anterioare și posterioare, care erau supuse preponderent dilatării. O asemenea displazie a complexului valvular este confirmată prin studiile morfometrice Deloche, studiu care a stat mai mult de 30 de ani la baza elaborării diferitor tehnici de anuloplastie tricuspidă. Pe parcursul ultimilor ani, în experiența noastră, suturile semicirculare se aplicau cu elemente de securizare, inclusiv și prin modificarea Cabrol, pentru a evita dehiscența suturilor aplicate.

Inelul de suport a fost aplicat în cazuri de dilatare excesivă (> 45 m) a inelului fibros, cu excepția cazurilor, când complexul valvular se prezintă cu semne de retractare considerabilă a cuspelor valvulare în VD.

Comisurotomia tricuspidă, de cele mai multe ori, s-a efectuat în comisurile antero-septale și postero-septale pentru a evita persistența regurgitațiilor reziduale severe. Întotdeauna, comisurotomia era completată cu una din metodele de anuloplastie.

Bicuspidalizarea a fost practicată la începutul experienței noastre, ulterior – foarte rar, din cauza rezultatelor nefavorabile ale corecției efectuate.

În marea majoritate a cazurilor, corecția efectuată a avut un caracter complex, cu aplicarea unor procedee suplimentare pentru a asigura o competență valvulară efectivă și durabilă (tab. 2).

Au fost efectuate corecții concomitente – protezare sau plastie de valvă mitrală – 956/98 cazuri; protezare/plastie dublu valvulară – 418/24; *by-pass* coronarian – 210; plastie DSA – 18; înlăturarea tumorilor cardiace – 5.

Tabelul 2

Tehnici chirurgicale ce asigură o plastie complexă a valvei tricuspidale

	Nr. cazuri
Suturarea defectelor de cuspe	376
Mobilizarea cuspelor și a structurilor subvalvulare	135
Suturi Alfieri	30
Suturi Nacano	19
Rezecarea vegetațiilor	12
Aplicarea de neocordaje Gore-Tex	10
Lărgirea cuspelor cu pericard autolog	2
Aproximarea mușchilor papilari	2

Rezultate

În toate cazurile de stenoză tricuspidiană s-a obținut o suprafață adecvată a orificiului după comisurotomie, cu diminuarea gradientelor transvalvulare maxime de la $8,87 \pm 2,46$ mm Hg preoperator, până la $2,58 \pm 1,8$ mm Hg postoperator.

Gradul mediu de regurgitare la valva tricuspidă preoperator a alcătuit $3,28 \pm 0,46$, care s-a micșorat postoperator până la $1,31 \pm 0,28$ (fig. 2).

Evoluția IT a fost semnificativă de la jeturi regurgitante volumetric mari – gr. III-IV în 736 (43,4%) cazuri preoperator, la regurgitații de volum mic și moderat în 183 (11%) și, respectiv, 135 (8%) de cazuri postoperator. În 25 (1,5%) cazuri postoperator persistau regurgitații reziduale > gr. II după corecția patologiilor organice tricuspidiene.

Restabilirea ritmului de sinestătător după CEC a fost observată în 910 (53,7%) cazuri, prin defibrilare unică – 572 (33,8%). Asistență cu pompa au necesitat 118 (7%) pacienți operați cu manifestări de sindrom de debit cardiac scăzut.

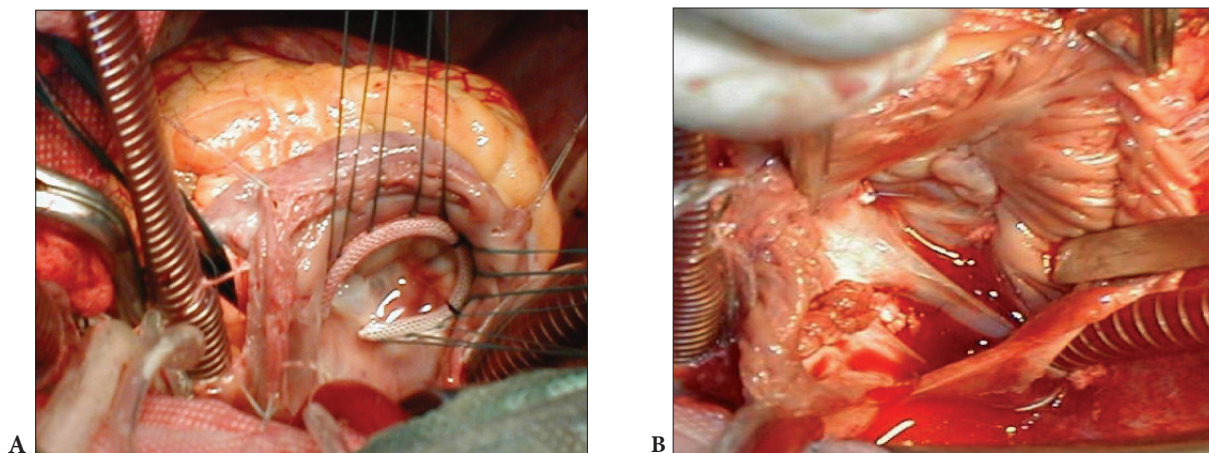


Fig. 1. Anuloplastie tricuspida cu inel de suport Carpentier (A) și cu suturi semicirculare De Vega (B).

Din complicațiile operatorii cele mai frecvente au fost menționate: hemoragii – 47 de cazuri, bloc a-v – 110, hemoliză – 46, infarct miocardic – 5, embolism cerebral – 5. Semne de insuficiență cardiovasculară tranzitorie au prezentat 371 (21,9%) de pacienți. Doze diuretice de dopamină au fost administrate în 811 (47,9%) cazuri, vasopresori în 359 (21,2%), ECS temporară în 630 (37,2%) de cazuri.

Letalitatea postoperatorie a constituit 2,3% (43 de pacienți). Cauzele de deces au fost determinate de sindromul de debit cardiac scăzut (15 cazuri), insuficiență hepatorenală (12), hemoragie (6), insuficiență respiratorie (4), accidente cerebrovasculare (3), endocardită (2), infarct miocardic (1).

Corecția reconstructivă a valvei tricuspide a asigurat o evoluție favorabilă a indicilor hemodinamici și morfometrici cardiaci, cât și îmbunătățirea contractilității miocardului.

În perioada de lungă durată după o corecție mitral-tricuspida, mitral-aortică tricuspida au fost observați 1571 (95,1%) dintre pacienții externati. Controlul postoperator s-a efectuat în termen de la 1-114 luni (mediu $46,60 \pm 1,56$ luni). În cadrul unei anchetări propuse pentru documentarea stării clinice și funcționale a pacienților, 1344 (81,4%) dintre ei au menționat o dinamică vădit pozitivă în evoluția bolii, creșterea toleranței la efort fizic, reducerea dozelor de preparate diuretice, lipsa complicațiilor specifice operațiilor efectuate, au necesitat spitalizări episodice și un tratament compensator periodic.

La examenul ecocardiografic, evaluându-se rezultatele la distanță, s-a apreciat o stabilitate a indicilor hemodinamici, comparativ cu cei imediat postoperatori, ceea ce caracterizează durabilitatea tehnicilor reconstructive.

Studiind recurența IT într-o perioadă de lungă durată prin metode statistice, au fost stabiliți o serie de factori de risc, care pot determina recidiva incompetenței valvulare și în patologii inițial clasificate ca funcționale. Astfel la 100 (6,7%) de pacienți a fost constatată recidiva patologiilor cu manifestări clinice caracteristice. Ecocardiografic s-a înregistrat o insuficiență tricuspida volumetric semnificativă (gr. III-IV).

Au fost analizați factorii cauzali, care puteau determina apariția lor într-o perioadă de lungă durată. Legat de tehni-

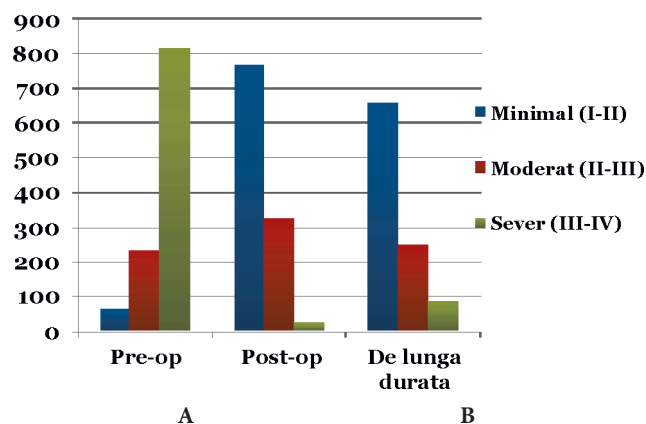


Fig. 2. Evoluția gradului de regurgitare după o corecție a valvulopatiilor tricuspidiene.

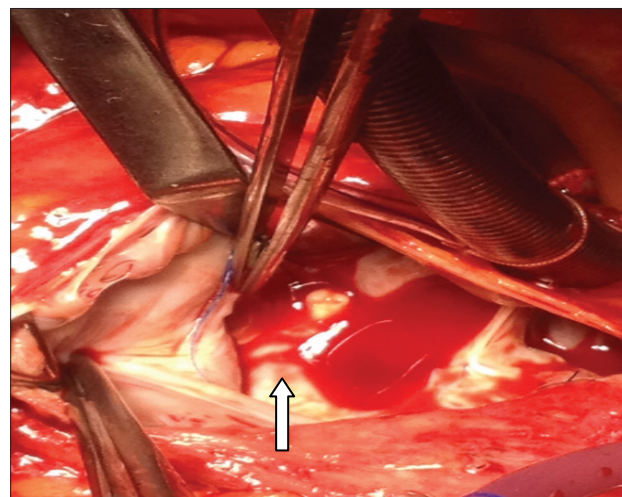


Fig. 3. Dehiscenta totală a suturilor semicirculare după anuloplastia De Vega.

cile operatorii aplicate, cel mai frecvent dehiscenta suturilor a fost înregistrată după efectuarea anuloplastiei semicirculare De Vega – 78 (12,1%) de cazuri. Modificarea acestei tehnici cu securizarea liniei de suturi, conform recomandărilor lui Cabrol, a diminuat considerabil acest fenomen până la 9 (1,5%) cazuri (fig. 3).

Majoritatea autorilor recomandă acestor pacienți implantarea inelelor de suport de tip Carpentier, care exclud apariția regurgitațiilor recidivante într-o perioadă de lungă durată. Analiza statistică multifactorială a confirmat o dată în plus, că probabilitatea cazurilor de dehiscentă a suturilor este statistic veridic mai mare la o dilatare a inelului fibros tricuspide > 45 mm ($p < 0,001$, $X^2 - 1,04$).

Ca un mecanism suplimentar al recurenței valvulare a fost examinată și retractarea complexului valvular tricuspidian la o dilatare excesivă a cavității VD. În studiul nostru, acest fenomen s-a întâlnit la 36 de pacienți, care a cauzat regurgitații tricuspidiene severe în 24 de cazuri ($p \leq 0,01$, $X^2 - 10,45$).

În pofida acestui fapt, cel mai înalt risc de recurență s-a constatat diminuarea considerabilă a contractilității miocardului. Astfel, la o FEVS $\leq 40\%$ coeficientul de risc relativ (CRR) a fost cel mai înalt - 7,57 ($p \leq 0,0001$, $X^2 - 128,84$).

Un factor de risc nu mai puțin important este și persistența HP avansate (PSVD ≥ 50 mm Hg), în pofida efectuării unei corecții adecvate a patologiilor de valvă mitrală și aortică (CRR = 4,69).

Operații repetate au necesitat 52 de pacienți, letalitatea spitalicească fiind de 9,6% (5 cazuri). Cauzele operațiilor repetate au fost determinate de dehiscenta suturilor De Vega în 34 de cazuri, retractarea cuspelelor valvulare „low tetering” - 10, disfuncții complexe - 3. În timpul operației repetate, au fost utilizate tehnici reconstructive la 31 de pacienți, în 11 cazuri s-a efectuat substituirea valvei tricuspide cu o proteză biologică.

Supraviețuirea de lungă durată, la 10 ani de observație postoperatorie, a constituit la pacienții fără regurgitații tricuspide $78,12 \pm 11,62\%$, iar în caz de recidivă a acestor patologii a constituit $56,31 \pm 10,22\%$.

Discuții

Stenoza tricuspidiană reumatismală apare, în majoritatea cazurilor, ca o leziune ce însoțește afecțiunile reumatice mitrale și aortice și nu poartă un caracter izolat. De cele mai multe ori, stenoza este însoțită de o insuficiență tricuspidiană organică, cauzată de reducerea în suprafață a cuspelelor și a mobilității lor [3, 11, 16].

Principala consecință hemodinamică a stenozei de valvă tricuspidiană este apariția unui gradient transvalvular ≥ 2 mm, indice stabilit de Yosof [32] în urma cateterismului cardiac la 525 de pacienți cu viciu tricuspidian organic.

IT este consecința unor afecțiuni (boli valvulare ale cordului stâng, infarct de ventricul drept, hipertensiune pulmonară etc.), care au drept rezultat dilatarea ventriculului drept și a inelului valvular tricuspidian. Regurgitarea volumetric semnificativă, după opinia lui R. Frater, unul din pionierii chirurgiei cardiace, este un predictor al neglijării îndelungate a patologiilor valvulare stângi ale cordului [7, 13, 16, 17, 19, 21]. Dilatarea inelului VT și instalarea fenomenului de retractare a cuspelelor este un mecanism important în dezvoltarea insuficienței tricuspide funcționale. Schimbările în geometria VD prezumtiv cauzează displazia mușchilor papilari și rezultă cu o deficiență în coaptarea cuspelelor valvulare.

Pe parcursul mai multor ani, indicațiile pentru corecția IT rămân controversate. Unii autori sunt adepții neglijării IT, având ca argument involuția ei după corecția viciilor din părțile stângi ale cordului [7, 11, 15, 26, 30].

Majoritatea clinicilor contemporane susțin obiectivul corecției afecțiunilor organice la VT și a IT funcționale volumetric semnificative (gr II-IV). În cadrul ultimelor foruri mondiale de cardiocirurgie a fost semnalată necesitatea unei tactici mai agresive a IT, chiar dacă la internare pacienții nu prezentau o patologie tricuspidiană severă.

Tehnicile reconstructive prevăd, în primul rând, restabilirea ariei inelului fibrotic, dilatarea căruia este responsabilă de incompetența valvei. Aplicarea inelelor de suport contribuie la restabilirea geometriei inelului fibrotic și stabilizarea lui în perioada de lungă durată [25]. Majoritatea autorilor menționează, că aceste două mecanisme pot deveni hotărâtoare în asigurarea unei corecții efective și durabile în ITE.

Conform datelor lui A. Deloche [11], IT volumetric semnificativă în 25% cazuri evoluează cu apariția unei mobilități patologice a cuspelelor, prolabare a fragmentelor de cuspe, apariția clefturilor, formarea pseudocomisurilor, care constituie un mecanism aparte ce poate menține jetul regurgitant în perioada postoperatorie. O tactică activă în corecția acestora este argumentată.

Una din cele mai mari experiențe în efectuarea acestor operații a fost publicată de J.M. Bernal [5, 6], analizând 1178 de procedee tehnice efectuate timp de 25 de ani, cu o rată a operațiilor repetate de 7% (74 de cazuri). Recurența patologiei tricuspidiene s-a manifestat intrinsec numai în 0,6% cazuri, celelalte 6,4% - în urma unei recidive a patologiilor părților stângi ale cordului.

Dehiscenta suturilor semicirculare de tip De Vega a fost menționată de mai mulți autori ca fiind o cauză a recidivei IT după operație [12, 14, 18, 23, 27]. În pofida acestui fapt, M. Antunes și asociații [2] au raportat o experiență de 25 de ani în platiile tricuspidiene, o stabilitate a rezultatelor de $95\% \pm 3,0$, $93\% \pm 3,0$, $72\% \pm 8,0$ la 5, 10, 15 ani după anuloplastia De Vega. În acest context, K. Matsuyama [18] este de părerea, că pentru a preveni operațiile repetate tricuspidiene tardive, este important de a nu admite regurgitații reziduale în timpul operației mai mari de gr. 2+.

Câteva studii au fost consacrate rezultatelor la distanță, după o corecție reconstructivă a patologiilor organice tricuspide și substituirea acestor valve cu o proteză mecanică sau biologică [16]. După opinia lui D. Dryfus [25], reconstruirea trebuie practică ori de câte ori este posibil, îndeosebi, când experiența chirurgicală permite utilizarea unor diverse tehnici chirurgicale în salvarea țesuturilor cuspelelor valvulare. Rata operațiilor compromise a alcătuit 1%, mai des când patologia valvulară era asociată cu semne clare de disfuncție a VD.

Mai recent au fost menționați o serie de marcheri ai disfuncțiilor de VD:

1. Indici performanți sistolici (FEVD, TAPSE, indicele miocardial de performanță a VD).

2. Măsurările de presiune și volum.
3. Înregistrarea elastanței ventriculare.

Pentru a realiza aceste investigații este important de a cunoaște și profilul tisular al VD în diastolă, unele caracteristici electrofiziologice, gradul de acumulare a neurohormonilor și citochinelor etc [29].

Prezența acestora confirmă, de fiecare dată, o disfuncție gravă, uneori ireversibilă, a VD. Studiile comentate confirmă o dată în plus afirmațiile lui R. Frater, [13] precum că „insuficiența tricuspida este un marcher târziu al patologiei- lor valvulare neglijate”.

Concluzii

ITF în afecțiunile polivalvulare este, în mare măsură, cauzată atât de displazia complexului valvular tricuspidian, cât și de dereglările funcționale ale VD.

Managementul acestor patologii este activ chirurgical și urmărește micșorarea suprasolicitării de volum al VD.

Tehnicile chirurgicale aplicate trebuie să fie complexe, în-lăturând toate mecanismele posibile de dezvoltare a incompetenței valvulare, pentru a asigura o stabilitate a corecției efectuate. Sunt necesare măsuri suplimentare de securizare a dehiscentelor suturilor aplicate.

Durabilitatea reconstrucțiilor efectuate în mare măsură depind de condițiile hemodinamice instalate postoperator.

References

1. Antunes MJ. Segmental tricuspid annuloplasty revisited. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:1025.
2. Antunes MJ. De Vega annuloplasty of the tricuspid valve. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2003;8:169-76.
3. Barlow JB. Aspects of mitral and tricuspid regurgitation. *J. Cardiol.* 1991;21:333.
4. Barlow JB, Marcus RH, Pocock WA, et al. Mechanisms and management of heart failure in active rheumatic carditis. *S Afr Med J.* 1990;78:181-6.
5. Bernal Jose M, Dieter Morales, Carmen Revuelta, et al. Reoperations after tricuspid valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:498-503.
6. Bernal Jose M, Jesus Gutierrez-Morlote, Javier Llorca, et al. Tricuspid valve repair: an old disease, a modern experience. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:2069-75.
7. Braunwald NS, Ross J Jr, Morrow AG. Conservative management of TR in patients undergoing mitral valve replacement. *Circulation.* 1967;35(suppl 1):63-9.
8. Borer JS, Hochreiter C, Rosen S. Right ventricular function in severe non-ischaemic mitral insufficiency. *Eur Heart J.* 1991;12(supl B):22-5.
9. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:674-85.
10. Dreyfus G, Corbi PJ, John CKM, et al. Secondary TR or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg.* 2005;79:127-32.
11. Deloche A, Guerinon J, Fabiani JN, et al. Anatomical study of rheumatic tricuspid valve diseases: application to the study of various valvuloplasties. *Ann Chir Thorac Cardiovasc.* 1973;12:343-9.
12. De Vega NG. La anuloplastia selectiva, regulable y permanente. *Rev Esp Cardiol.* 1972;25:6-9.
13. Frater Robert. Tricuspid insufficiency. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2003;125(part 2);3.
14. Fukuda Shota, Gillinov Marc A, McCarthy Patrick M, et al. Determinants of recurrent or residual functional tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation.* 2006;114(suppl. 1):582-587.
15. Gilles D, Dreyfus MD, Pierre J, et al. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg.* 2005;79:127-32.
16. Hornick P, Harris PA, Taylor KM. Tricuspid valve replacement subsequent to previous open heart surgery. *J. Heart Valve Dis.* 1996;5:20-5.
17. Izumi C, Iga KJ, Konishi T. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:353-6.
18. Katsuhiko Matsuyama, Masahiko Matsumoto, Takaaki Sugita, et al. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1826-8.
19. King RM, Schaff HV, Danielson GK, et al. Surgery for TR late after mitral valve replacement. *Circulation.* 1984;70(suppl 1):S193-7.
20. Lim E, Ali ZA, Barlow CW, et al. Determinants and assessment of regurgitation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:911-7.
21. Matsunaga A, Duran CM. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 2005;112(9 suppl):1453-7.
22. Navia Jose L, Nowicki Edward R. Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: Annulus, commissure, or leaflet procedure? *J. Thoracic Cardiovascular surgery.* 2010;139:1473-1482.
23. Patrick M, McCarthy MD, Sunil K, et al. Tricuspid valve repair: Durability and risk factors for failure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2004;3:674-84.
24. Reed GE, Boyd AD, Spencer FC, et al. Operative management of tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1976;54(supl. 3):96-8.
25. Shahzad Raja G, Ghils Dreyfus D. Basis for intervention on functional tricuspid regurgitation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010;22(1):79-83.
26. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease: incidence, prognostic implications, mechanism and management. *J. Am Coll Cardiol.* 2009;53:401-408.
27. Shota Fukuda, Jong-Min Song, Gillinov Marc A, et al. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation.* 2005;111:975-979.
28. Simon R. Size and motion of the tricuspid annulus. *Circulation.* 1983;67:709.
29. Takaki Sugimoto, Masayoshi Okada, Nobuchika Ozaki, et al. Influence of functional tricuspid regurgitation on right ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:2044-50.
30. Tei C, Pilgrim JP, Shah PM, et al. The tricuspid valve annulus: study of size and motion in normal subjects and in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1982;66:665-671.
31. Colombo Tiziano, Russo Claudio, Ciliberto Guglielma Rita, et al. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: Tricuspid annulus function as guide to tricuspid valve repair. *Cardiovascular Surgery.* 2001;9(4):369-377.
32. Wong M, Matsumura M, Kutsuzawa S, et al. The value of Doppler echocardiography in the treatment of TR in patients with mitral valve replacement. Perioperative and two-year postoperative findings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:1003-10.

Strategies of the treatment of cardiac prosthetic valve thrombosis

*Gh. Manolache, A. Batrinac, V. Moscalu, O. Cusnir, S. Barnaciuc, V. Moroza, A. Slobozeanu, N. Ghicavii, A. Timbalari

Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: gheorghe.manolache@mail.ru. Manuscript received December 2013; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: The article deals with the analysis of principal causes of valve prosthesis thrombosis and "pannus" thrombosis. The diagnosis and contemporary treatment strategy of prosthesis dysfunction have been considered.

Material and methods: In our department 1670 patients with extracorporeal circulation were operated on, among them 1260 had valve pathology that made up 74.2%. 1164 heart valves were replaced, 145 of them were biological prostheses and 1019 were mechanical ones of different types. Prosthesis thrombosis took place in 28 patients that represented 60% of the number of patients with prosthesis dysfunction and 2.2% of the total number of operated patients from which 21 patients, their age ranged from 35 to 63 years old. The surgical treatment was performed to 9 patients, thrombolysis – to 19 patients.

Results: During last 6-7 years the thrombolysis treatment with atepasum and reteplase has been successfully implemented in the therapy of thrombosis valve prosthesis. Thrombolysis was performed to 19 patients. The results are the following: in 17 cases good outcomes (a complete recovery of the prosthesis function with transprosthetic gradient and the normalization of systolic pressure in right ventricle) have been registered, one case has been complicated with transitory ischemic ictus. Out of 19 patients who underwent the thrombolysis treatment, there were 2 lethal cases.

Conclusions: The patients that are in a critical state with prosthesis thrombosis (acute pulmonary edema, hypotension, heart insufficiency NYHA IV) should immediately receive EchoCG confirmation of the need of intravenous thrombolytic therapy. The thrombolysis efficacy in prosthesis thrombosis is high; the rate of embolic complications is low, which can be used as the first line treatment for all patients with prosthesis thrombosis (in the absence of contraindications). In the case of partial response to the thrombolysis treatment, the patient can be operated on in good hemodynamic conditions and with low surgical risk.

Key words: endocarditis, valve prosthesis, thrombosis, thrombolysis.

Strategii în tratamentul trombozei protezelor valvulare cardiace

Introducere

Tromboza de proteză este definită ca orice tromb, în absența infecției, atașat de sau situat în imediata apropiere a unei proteze, care obstruează în parte fluxul sangvin, prin proteză, sau, interferează cu funcția acesteia. Ea reprezintă cea mai importantă cauză a disfuncțiilor de valve mecanice cardiace.

Tromboza de proteză poate fi masivă (obstructivă) sau incompletă (neobstructivă).

Tromboza obstructivă a protezei reprezintă o complicație severă, cu potențial letal, apărută după o înlocuire valvulară, complicație care necesită diagnosticarea și tratarea de urgență. Ea trebuie suspectată prompt la orice pacient cu orice tip de valvă, care prezintă o accentuare recentă a dispneei sau un eveniment embolic. Suspiciunea trebuie să fie mai mare dacă tratamentul anticoagulant a fost inefficient în ultima vreme sau dacă există o cauză de coagulabilitate crescută (de ex. deshidratare, infecție etc.).

Obstrucția unei valve protetice se poate produce prin tromb, prin apariția unui țesut de neoformare (*pannus*) sau prin ambele.

Tromboza reprezintă etiologia cea mai frecventă, dar aceasta constituie mecanismul unic doar în 54% dintre cazuri, în timp ce *pannus*-ul a fost agentul causal în 6%, iar o combinație de tromb cu *pannus* a fost prezentă la 40% [3].

Trombul apare mai frecvent la pacienții cu anticoagulare inadecvată, cu timp mai scurt de la intervenția chirurgicală, în prezența unor factori de risc pentru tromboză (proteză în poziție mitrală sau de tip mai vechi, prezența disfuncției VS (ventricul stâng), FiA (fibrilație atrială), AS (atriu stâng) mai

mare de 50 mm echografic, status hipercoagulant, sarcină și patologii neoplazice).

Incidența complicațiilor trombembolice la protezele valvulare este cuprinsă între 0,03% și 4,3% pacient/an [1, 2].

Trombozele valvulare sunt mai frecvente la protezele mecanice în poziția tricuspidiană și la cele mitrale, în comparație cu cele aortice.

Sindromul obstructiv masiv cu dereglări hemodinamice grave apare mai frecvent la protezele cu un disc decât la cele cu două hemidiscuri.

Obstrucția în sens hemodinamic, evaluată prin creșterea gradientilor transprotetici, folosind metode Doppler, poate avea etiologii nonstructurale (ca un „leak”) sau poate interveni nepotrivirea (*mismatch*) dintre proteză și pacient.

Oricum, tromboza constituie o cauză frecventă a reintervenției, de circa 25% din toate reintervențiile pe cord deschis [7, 8].

Scopul lucrării: analiza cauzelor principale ale trombozei de proteză valvulară cardiacă și „*pannus*” – tromboză, diagnosticul contemporan al acestor complicații și stabilirea strategiilor de tratament.

Material și metode

Din 2007 până în iunie 2013, în Spitalul Clinic Republican, secția de cardiocirurgie VCD, au fost operați 1670 de pacienți în condiții de CEC, dintre care 1260 – cu patologie valvulară cardiacă, ceea ce reprezintă 74,2% din tot lotul de pacienți operați. S-au implantat 1164 de valve artificiale de diferite tipuri:

- proteze cu disc înclinat: Medtronic-59, МИКС-74;
- proteze cu două hemidiscuri: МЕДИНЖ – 334, Roscardix – 128, St. Jude. Med. – 277, ATS-147;
- bioproteze – 145.

46 (3,7%) dintre pacienții operați, au prezentat diverse disfuncții de proteze valvulare, dintre care 27 (58,6%) au fost supuși operațiilor repetate pe cord în condiții de CEC pe indicații vitale; 5 pacienți cu endocardită de proteză (EPV), dintre care 3 – cu *leak* paraprotetic; 4 pacienți cu fistulă paraprotetică neinfecțioasă, 5 pacienți cu *pannus* al protezei valvulare; 4 pacienți cu disfuncții de proteză nontrombotică.

Tromboza și *pannus*-ul, în grupul nostru de pacienți, s-a dezvoltat la 28 de bolnavi, ceea ce reprezintă 2,2% din numărul total de pacienți operați: femei – 21, bărbați – 7, vârsta variind de la 35 până la 63 ani, în medie – 49 ani.

Din grupul nostru de studiu, care reprezintă 28 pacienți cu tromboză de proteză, 9 au fost reoperați, 19 bolnavi au fost supuși trombolizei. Rezultatele sunt următoarele: în 16 cazuri a fost înregistrat un rezultat foarte bun, un caz s-a complicat cu AVC ischemic tranzitor, în alt caz s-a instaurat șocul anafilactic în urma administrării streptochinazei, soldat cu decesul pacientului, iar în al 3-ea caz, pacienta a fost internată în stare critică și decesul a survenit la scurt timp după spitalizare, în urma hemoragiei pulmonare.

Deregări de ritm în formă de fibrilație atrială au fost prezente la 23 pacienți din 28, ceea ce constituie 82,1%, ritm sinuzal a fost depistat la 5 bolnavi (17,9%).

Din 2003, în clinica noastră, pentru prima dată, au început să fie implantate valve cu două hemidiscuri МЕДИНЖ, iar din 2004 – Roscardix. Până în prezent au fost implantate 494 de valve mecanice cardiace МЕДИНЖ și 197 de valve Roscardix.

Din grupul bolnavilor purtători de valve cu 2 hemidiscuri МЕДИНЖ, tromboza acută de proteză s-a dezvoltat la 10 (35,7%) bolnavi.

Bolnavii, cărora li s-au implantat valve biliflet Roscardix, au dezvoltat tromboză de proteză în 10 cazuri, ceea ce reprezintă 35,7%.

De asemenea, au fost constatate 2 (7,14%) cazuri de tromboză de proteză la pacienții protezați cu valve St. Jude. Med, 4 (14,28) cazuri – la cei protezați cu valve МИКС-29.

În peste 30% din cazuri, tromboza survine în primele luni după protezare, mai ales în poziție mitrală, și recunoaște drept cauză principală un tratament anticoagulant incorect.

Diagnosticul disfuncției protezei prin tromboză se impune în fața apariției semnelor de insuficiență cardiacă severă, inclusiv a edemului pulmonar acut cardiogen, accidentelor neurologice sau infarctului miocardic acut la un purtător de valvă mecanică [8, 9].

Diagnosticul clinic este susținut de ecocardiografie, aceasta putând evidenția imaginea de tromb cu dimensiuni variabile, la nivelul valvei – anomalii ale mobilității elementului mobil al protezei și valori anormale ale gradientelor transvalvulare și ale ariei funcționale ale acesteia [10].

Nu de puține ori, diagnosticul ecocardiografic de tromboză a protezei poate fi dificil la examenul transtoracic, deoarece este necesar și cel transesofagian cu o sensibilitate și o valoare predictivă mai mare. Diagnosticul este dificil în cazul

trombozelor mici, localizate, în special, la nivelul punctului de fixare a discului, unde există doar o imagine suspectă și unde nu există anomalii de mobilitate ale discului sau ale gradientelor [11, 12].

Strategii terapeutice în tromboza protezelor valvulare

Această problemă rămâne un subiect controversat. Tratatamentul trombozei protezelor valvulare, descris succint în ghidul ESC din 2012, poate fi medical, prin tromboliză sau chirurgical.

1. Trombectomia sau înlocuirea protezei valvulare reprezintă tratamentul de elecție; totuși, mortalitatea postoperatorie este mare, situându-se între 8% și 20%: pentru cazuri operate de urgență, mortalitatea este și mai mare, de 37-54%, mai ridicată pentru cei aflați în stare critică [5].

2. Tromboliza a apărut ca o alternativă terapeutică foarte interesantă încă în 1980, din cauza riscului chirurgical crescut la unii pacienți; metoda trombolizei este deocamdată controversată, din cauza riscului de fracturare a trombului și apariției emboliilor sistemice cu deficit neurologic persistent. Totuși, mulți autori propun tromboliza ca tratament de elecție al trombozei protezelor valvulare, rezultatele acesteia fiind încurajatoare.

Tromboliza este recomandată pentru tromboza obstructivă masivă. Pe o serie mare de bolnavi, Roudaut și colab. au raportat o eficiență crescută a tratamentului trombolitic la protezele aortice (85%), comparativ cu cele mitrale (63%).

Tromboliza este indicată:

- pacienților în stare critică, care probabil nu vor supraviețui intervenției chirurgicale din cauza comorbidităților sau a disfuncției cardiace severe, preexistente dezvoltării trombozei de proteză;
- în caz de situații în care tratamentul chirurgical nu este posibil imediat, iar pacientul nu poate fi transportat.
- în tromboza protezelor tricuspidiene sau pulmonare, datorită ratei mari de succes a trombolizei și a incidenței mici a evenimentelor embolice.

Pacienții cu tromboza protezei de cord drept vor fi tratați prin metoda de tromboliză, respectiv, cu activatorul plasminogenului recombinat tisular (rt PA) intravenos (100 mg, din care 10 mg în bolus, apoi 90 mg în perfuzie, timp de 90 de minute); SK (streptochinaza) 500 000 UI, timp de 30 de minute, apoi 1,5 mil. UI, infuzat în 10 ore; Rapiysin 10 U administrat intravenos în decurs de maxim 2 minute, se repetă administrarea unui bolus de 10 U după 30 de minute; dozele mult mai mici se utilizează la copii sau la adulți de talie foarte mică.

Tromboliza are șanse mai mici de succes în cazul protezelor mitrale, în tromboza cronică, sau în prezența *pannus*-ului, care poate fi dificil de diferențiat de tromb.

Tromboliza este contraindicată în cazul trombozelor non-obstructive și în cazul unui accident cerebrovascular recent, documentat prin CT sau imediat postchirurgical, de altfel, un accident cerebrovascular recent contraindică și intervenția chirurgicală.

Diagnosticul de tromboză protetică nonobstructivă se stabilește prin ETE (ecografie transesofagiană) după un eveni-

Tabelul 1

Contraindicațiile trombolizei în tromboza protezelor mecanice

A. Absolute	B. Relative
Hemoragie internă activă	Hemoragie digestivă superioară (< 10 zile)
Accident vascular cerebral hemoragic în antecedente	Puncții recente (< 10 zile) ale unor vase care nu pot fi comprimate
Traumatism cerebral recent sau neoplasm	Accident vascular cerebral nehemoragic recent (< 2 luni)
TA > 200/120 mmHg	Endocardită infecțioasă
Retinopatie diabetică cu hemoragii ale FO	Hipertensiune arterială severă necontrolată terapeutic
	Trombus mare pe proteză sau în atriu stâng
	Traumatism/operație majoră recentă (< 2 săptămâni)
	Diateze hemoragice

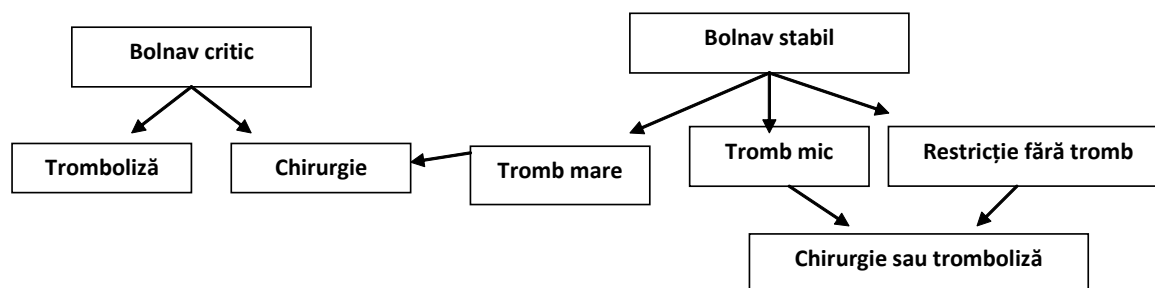


Fig. 1. Algoritmul terapeutic pentru optimizarea tratamentului trombozei protezelor valvulare.

ment embolic sau prin urmărirea sistematică după protezarea mitrală cu valvă mecanică.

Managementul depinde de prezența unui eveniment embolic și de dimensiunea trombului.

Prognosticul este favorabil în tratamentul medicamentos, în cazul majorității trombilor de dimensiuni mici (< 10 mm). Intervenția chirurgicală sau tromboliza nu sunt necesare în cazul unui răspuns bun, cu resorbția progresivă a trombului. În cazul contrar al trombilor mari (≥ 10 mm) și al trombozei protetice nonobstructive, complicate cu embolie, se indică intervenția chirurgicală precum și în cazul trombilor, care persistă în pofida tratamentului anticoagulant optim.

Tromboliza prezintă o alternativă atunci când intervenția chirurgicală este cu risc înalt. Tratamentul prin tromboliză, în tromboza protetică nonobstructivă, ridică probleme serioase, legate de riscul de sângerare și trombembolism și, de aceea, are indicații foarte restrânse.

Contraindicațiile trombolizei în tromboza protezelor mecanice sunt prezentate în tabelul 1.

Dacă trombul depășește dimensiunea de 10 mm, alegem între tratamentul chirurgical și tromboliză; atunci când trombul este mic, este indicată inițierea tratamentului cu heparină [1, 2, 4].

Dezavantajele tratamentului trombolitic constau în posibilitatea embolizării sistemice sau recurenței trombozei, explicația acestuia din urmă fiind persistența de *pannus*.

Tromboliza se consideră de succes atunci, când normalizarea funcției protezei este confirmată pe baza datelor de ecocardiografie transtoracică sau ETE (normalizarea gradientilor transprotetici ai ariei valvulare, mobilitatea normală a discului sau hemodiscurilor) [6, 8, 9, 12].

Tratamentul chirurgical are un risc înalt, deoarece, de cele

mai multe ori se efectuează în regim de urgență și pentru că este o intervenție repetată. Pe de altă parte, tromboliza comportă un risc de hemoragie, embolie sistemică și tromboză recurentă.

Concluzii

1. Pacienții aflați în stare critică la prezentare, cu tromboză de proteză (edem pulmonar acut, hipotensiune arterială, clasa NYHA III sau IV), trebuie să beneficieze, imediat după confirmarea ecocardiografică a trombozei, de terapie trombolitică intravenoasă.

2. La acest grup de bolnavi se cer ecocardiografii repetate pentru evaluarea rezultatelor trombolizei; tromboliticul poate fi repetat, dacă nu s-a obținut rezoluția completă a trombului. Tratamentul trombolitic este o alternativă cu risc mai redus decât operația, care poate induce o mortalitate sporită în funcție de starea clinico-hemodinamică și clasa funcțională NYHA.

3. Dacă la tromboliza repetată nu se obține rezoluția trombului bolnavului, se indică intervenția chirurgicală (fig. 1).

References

- Silber H, Khan SS, Matloff JM, et al. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation*. 1993;87:30-37.
- Hurell DG, Schaff HV, Tajic AJ. Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:605-613.
- Klugherz Bruce D, Herrmann Howard C. Mechanical prosthetic valve thrombosis: case report and review of the literature. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 1998;6:253-259.
- Vitale Nicola, Renzulli Attilio, Cerasuolo Flavio, et al. Prosthetic Valve Obstruction: Trombolysis versus Operation. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:2183-3.
- Lengyel Maria, Fuster Valentin, FAC, et al. Guidelines for management of helt-sided prosthetic valve thrombosis: a role for trombolitic therapy. *IACC*. 1997;30(6):1521-6.
- Stein Paul D, Alpert Joseph S, Bussey Henry I, et al. Antithrombotic

- Therapy in Patients with Mechanical and Biological Prosthetic Heart Valves. *American College of Chest Physicians*. 2001;119:220S-227S.
7. Mazzucotelli JP. Dysfunctions de prothese valvulaire: causes et indicatives operatoires. *Arch Mal Coeur pratique*. 1997;45:18-20.
8. Macarie C, Ionescu DD. Urgențe specifice purtătorilor de proteze valvulare în urgențe cardiace. București: Editura Militară, 1989;263.
9. Sanfilipo Aj, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assesment of patients with infections endocarditis: prediction of risk for complications. *Journal American Coll cardiology*. 1991;18:1191-9.

10. Macarie C, Gherghiceanu D, Iliescu V, et al. Corelații anatomico-ecocardiografice în disfuncțiile de proteze valvulare mecanice. Comunicare personală. Al 5-lea Congres Național de Cardiologie, 1994.
11. Apetrei E, Macarie C, Bârsan M. Evoluția și metodologia de urmărire a bolnavilor cu proteze valvulare. *Revista Română de cardiologie*. 1991;1(1):53.
12. Enars Kaymaz C, Kirmac Olker A, Ozdemir N, et al. The assesment of prostatic valve function by TTE and TTE. *Echocardiography*. 1997;14(6) Part2:S64.

Surgical correction of valvular pathology in infants and children. Rezults and perespectives

*P. Bors, E. Cheptanaru, V. Corcea, Iu. Guzman, L. Maniuc, O. Repin, E. Virlan

Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: pavelbors@hotmail.com. Manuscript received December 10, 2013; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Valvular pathology in infants and children pose numerous problems such as valvular narrow rings, inconveniences of mechanical valves prosthesis, accelerated degeneration of bioprosthetic valves and homografts. Valvular repair is the goal of intervention, because restoration of valvular anatomy and function allows growth and avoids the problems of valvular substitution. When reconstruction fails or is not feasible, valve replacement becomes inevitable. The goal of this article is to address valve surgical options for all four valve positions within the pediatric sector. We review current literature and our practice to support our preferences.

Material and methods: A group of 205 patients under the age of 18 with valvular pathology was operated on at our institution in 1988-2006.

Results: Hospital mortality was 4.3% in aortic group and 5.4% in a mitral group of patients. Valvular repair was possible in 84% and 78.3% of each group respectively. Aortic annuloplasty was done in 6.4% of patients. We inserted minimal 21 mm prosthesis in a mitral position and 19 mm in aortic position. Long – term results need to be evaluated.

Conclusions: A multitude of options and surgical experiences exist. Valvular repair remains a procedure of choice in a pediatric group of patients.

Key words: congenital heart disease, valvular repair, valvular prosthesis, balloon valvuloplasty.

Corecția chirurgicală a valvulopatiilor la copii și adolescenți. Rezultate și perespective

Întroducere

Afecțiunile valvulare alcătuiesc 14-20% din numărul total de cardiopatii, întâlnite la copii și adolescenți [1-4]. Conform datelor lui Ionescu-Ittu R. et al. dintr-un studiu retrospectiv al pacienților operați în perioada 1988-2005, la clinica Universitară McGill din Montreal, Canada numărul acestor cazuri este într-o continuă creștere [3]. Această tendință a fost confirmată și în publicația lui Lewis D. și Tweddell J. [5].

În șirul acestor afecțiuni sunt incluse valvulopatiile congenitale, precum și cele dobândite în urma traumatismelor toracice, carditelor reumatice sau a endocarditei infecțioase.

În structura valvulopatiilor operate la copii, 34,5% sunt de origine congenitală, 17,2% – de origine degenerativă, 24% – reumatică, 13,8% – infecțioasă și 10,3% – în urma disfuncției de proteză [4].

Valvulopatiile de etiologie diversă reprezintă o problemă comună la copii în legătură cu particularitățile anatomice ale inimii la o vârstă precoce [6-9]. Protezările valvulare impun dificultăți deosebite la abordarea inelelor valvulare de dimensiuni reduse, în comparație cu adulții [4]. Problema se soluționează pe două căi: implantarea valvelor mecanice de dimensiuni reduse cu sau fără dilatarea inelelor valvulare sau

prin efectuarea operațiilor reconstructive pe valvele native [6, 11]. Ultimul tip de operații prezintă un interes deosebit în legătură cu inconveniențele protezelor mecanice la copii și adolescenți [1-2]. Necesitatea terapiei anticoagulante pe viață, problema creșterii copilului, impun dificultăți pe durata întregii vieți la acești pacienți [1]. Utilizarea valvelor biologice la copii este extrem de limitată din cauza degenerării lor precoce [12]. În structura totală a operațiilor valvulare la copii și adolescenți, 10% se efectuează pentru o disfuncție de proteză mecanică [13].

Pe viitor, o alternativă pentru înlocuirea valvelor mecanice ar putea-o constitui valvele biologice, construite prin procedeul de inginerie celulară [14]. Conceptul se află în prezent în stadiul de studiu experimental și necesită studii aprofundate până a putea fi utilizat pe larg în practica medicală.

În poziția aortică, o răspândire tot mai largă o capătă autotransplantul de arteră pulmonară prin intermediul procedurii Ross. În poziția mitrală, au fost propuse metode de reconstrucție valvulară cu utilizarea pericardului autolog [15]. În primul caz, rămâne problema degenerării grefei artificiale în poziția pulmonară. În cazul utilizării pericardului autolog pentru plastii valvulare, rezultatele de durată au arătat

că petecul degenerază cu timpul, având o durată de viață comparabilă cu cea a protezei valvulare biologice, adică este limitată în timp [12, 15].

În cazul valvei pulmonare, utilizarea hetero- și homogrefelor rămâne fără alternativă. Rezultatele recente, obținute de Waterbolk T. et al., au demonstrat că la copiii și adolescenții valva pulmonară poate fi înlocuită cu o proteză mecanică de tip «*low profile*» cu rezultate satisfăcătoare [16].

În stenoza critică de valvă aortică și pulmonară la nou-născuți și sugari, se aplică cu succes angioplastiile valvulare cu balon de dilatație [17].

În poziția tricuspida, valva biologică rămâne fără altă soluție, condiționând operațiile repetate din cauza disfuncției precoce a protezei [1, 28].

Plastiile valvulare, la rândul lor, nu sunt întotdeauna predictibile ca rezultat [2, 12]. Acumularea experienței de lungă durată a arătat o pondere elevată de reintervenții, în comparație cu protezările valvulare [12, 19]. Un imbold deosebit pentru ameliorarea rezultatelor imediate și de durată în plastiile valvulare l-au dat lucrările lui Alain Carpentier de la spitalul Broussai – George Pompidou, Paris, Franța, care a sistematizat elementele patologice într-o afecțiune valvulară, făcând legătură cu mecanismul de funcționare al valvei. În rezultatul acestei sistematizări au fost elaborate gesturi chirurgicale bine codificate, aplicarea cărora a dus la ameliorarea rezultatelor și la răspândirea largă a acestor operații [20].

În ultima decadă, au apărut publicații cu evaluarea rezultatelor reconstrucțiilor valvulare cu utilizarea materialelor sintetice – neocordaje și petece din politetrafluoretilen (PTFE) [21, 22]. Aceste metode au simplificat plastiile valvulare în cazurile de prolaps de cusă, suplimentând de o manieră eficace unele elemente sofisticate din tehnica chirurgicală, propusă de A. Carpentier [20].

Reieșind din faptul că aproape 25% dintre copiii operați au o etiologie reumatică a valvulopatiilor, diferite echipe chirurgicale propun să extindă indicațiile pentru o reconstrucție valvulară în asemenea cazuri [14, 22]. Publicațiile de ultimă oră au arătat că aceste operații se soldează cu rezultate satisfăcătoare la distanță, evitând protezarea valvulară la copii [23]. În cazurile de endocardită infecțioasă, se optează tot mai des pentru conservarea valvelor native prin diferite procedee chirurgicale [24].

În cazurile imposibilității plastiilor valvulare sau eșuării lor, se impune utilizarea protezelor artificiale, implantarea cărora poate genera problema inelelor valvulare de diametru redus [2]. Cu scopul soluționării acestui diferend au fost propuse diferite procedee de lărgire a inelelor valvulare: procedeul N. Nics de lărgire a sinusului aortic non-coronarian, procedeul S. Manoughian de lărgire a sinusului aortic non-coronarian și implantarea unui petec de lărgire la baza cuspei anterioare a valvei mitrale, operația Rastan – Konno de lărgire a inelului aortic prin implantarea aceluiași petec la nivelul septului ventricular cu lărgirea tractului de ieșire a ventriculului drept. Efectuarea acestor operații a devenit o soluție fiabilă în protezările valvulare, în special la copiii de vârstă precoce și în stenozele etajate în poziția aortică [6, 7].

Progresul tehnologic de ultimă oră a făcut posibilă con-

strucția de valve mecanice de tip «*low profile*» cu caracteristici hemodinamice ameliorate și cu gradient valvular acceptabil pe o suprafață valvulară redusă. Rezultatele obținute de Lubiszewska B et al., Okamura H et al. au demonstrat, că valvele mecanice cu diametrul de 17 mm în poziția aortică și de 21 mm în poziția mitrală soluționează problema inelelor valvulare înguste la copii, oferind caracteristici hemodinamice de performanță [8, 13]. Apariția acestor modele noi de proteze valvulare a redus numărul de operații cu dilatarea inelelor valvulare, care rămân sofisticate ca tehnică chirurgicală și necesită o experiență specială [8].

Sumarizând experiența echipelor chirurgicale și bazându-ne pe experiența proprie, algoritmul tratamentului chirurgical al valvulopatiilor la copii și adolescenți este prezentat în tabelul 1.

Material și metode

Lotul de studiu a inclus 205 pacienți cu vârsta sub 18 ani, operați în perioada 1988-2006. Din ei, 94 de pacienți au avut stenoza aortică congenitală, 111 pacienți – valvulopatie mitrală de origine congenitală sau reumatică.

Pacienții cu stenoza izolată a valvei pulmonare au fost excluși din studiu. În prezent, ei sunt tratați prin angioplastie cu balon sau prin metoda invazivă chirurgicală, atunci când stenoza pulmonară se asociază cu alte malformații cardiace.

Din studiu, de asemenea, au fost excluși pacienții cu insuficiență relativă a valvei tricuspide în rezultatul șunturilor intracardiace.

Indicațiile operatorii erau dictate de manifestările clinice, de valorile gradientului presional valvular, de gradul de regurgitație și dimensiunile cordului. Pentru precizarea diagnosticului au fost folosite metodele noninvazive. În hipertensiunea pulmonară avansată și cardiopatiile complexe, s-a aplicat cateterismul cardiac.

Operațiile au fost efectuate în condiții de circulație extracorporeală cu hipotermie moderată. Miocardul a fost protejat prin cardioplegie sangvină cu adaus de kaliu și magneziu.

Gestul chirurgical s-a efectuat în dependență de patologie și a inclus o incizie comisurală, anuloplastie cu inel de suport, scurtare de cordaje, rezecție parietală de cuspe, incizie de pilieri, implantare de valvă mecanică în imposibilitatea plastiilor.

În cazurile cu inele valvulare înguste, la protezări valvulare se utilizau procedee de dilatare a inelului fibros. Defectele cardiace asociate au fost corijate concomitent.

Rezultate și discuții

În grupul de pacienți cu stenoza aortică congenitală (n = 94), în 36 de cazuri ea se exprima prin membrană subaortică, la 6 pacienți ea era combinată, adică subvalvulară și valvulară, la 42 de pacienți era o stenoza aortică izolată, la 9 – supraaortică.

Au fost efectuate 42 de excizii de membrană, 32 de plastiile valvulare, 16 protezări valvulare. În 6 cazuri, au fost folosite procedeele Konno și Manoughian pentru dilatarea inelelor valvulare înguste, ceea ce reprezintă 6,4% din numărul total de operații. Diametrul minimal al protezei valvulare a fost de 19 mm.

Tabelul 1

Algoritm de tratament chirurgical în valvulopatii la copii și adolescenți

Categoría de vârstă	Tipul intervenției			
	Valva arterei pulmonare	Valva aortică	Valva mitrală	Valva tricuspida
Nou-născuți și sugari	Valvuloplastie cu balon	Valvuloplastie cu balon	Plastie	Plastie
	În caz de eșec:			
	-	Operația Ross-Konno	Proteză valvulară 16 mm	Corecție univentriculară
Copii și adolescenți	Plastie	Plastie	Plastie	Plastie
	În caz de eșec:			
	Homogrefă sau valvă mecanică	Proteză cu diametrul minimal 17 mm; operația Ross; operația Ross-Konno	Proteză cu diametrul minimal 16 mm	Valvă biologică

Mortalitatea spitalicească a constituit 3 pacienți – 4,3%. Cauzele mortalității nu au depins de particularitățile metodei chirurgicale.

Structura operațiilor a confirmat faptul că o corecție conservativă a fost posibilă în 84% cazuri.

În grupul de pacienți cu valvulopatie mitrală (n = 111), la 68 de pacienți a fost constatat canalul atrioventricular parțial, la 29 – insuficiență mitrală, la 6 – stenoza mitrală, la 3 – membrană în atriu stâng, la 5 – sindromul Lutenbacher. Afecțiunea de origine reumatică a fost diagnosticată la 18 pacienți, confirmând ponderea elevată a copiilor cu reumocardiță.

Mortalitatea spitalicească a constituit 6 pacienți (5,4%). Ponderea chirurgiei reconstructive a alcătuit 78,3%. Plastiile mitrale s-au realizat conform principiilor elaborate de A. Carpentier. Comisurotomii închise, în stenoza mitrală congenitală, nu au dat un rezultat predictibil și au fost abandonate.

Diametrul minimal al protezei mitrale implantate a fost de 21 mm. Conform experienței noastre, implantarea unei valve mecanice de 25 mm și mai sus, este posibilă la copii începând cu vârsta de 5 ani. Sub această vârstă se plantează proteze de diametru redus, care necesită operații repetate, odată cu creșterea copilului.

Rezultatele de lungă durată ale tratamentului chirurgical în valvulopatiile la copii și adolescenți sunt în continuă evaluare.

Concluzii

- Corecția chirurgicală a valvulopatiilor la copii are un risc operator minim și se soldează cu rezultatele imediate predictibile.
- Tratatamentul standard în stenozele congenitale izolate de valvă pulmonară se efectuează în prezent prin angioplastia cu balon de dilatație sau prin metoda invazivă chirurgicală, în cazurile de corecție a malformațiilor cardiace asociate.
- Reconstrucția cu păstrarea valvei native a fost posibilă în 84% cazuri pentru valva aortică și în 78,3% cazuri pentru valva mitrală. La 6,4% dintre pacienții cu valvulopatie aortică le-au fost aplicate procedee de lărgire a inelului valvular.
- Apariția valvelor mecanice de tip «low profile» a redus numărul de operații cu lărgirea inelului.

- Rezultatele de durată ale corecției chirurgicale în valvulopatii la copii necesită un studiu continuu odată cu acumularea numărului de ani după operație.

References

1. Henaine R, Roubertie F, Vergnat M, et al. Valve replacement in children: a challenge for a whole life. *Arch Cardiovasc Dis.* 2007;105(10):517-28.
2. Husain SA, Brown JW. When reconstruction fails or is not feasible: valve replacement options in the pediatric population. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2007;117-24.
3. Ionescu-Ittu R, Mackie A, Abramowicz M, et al. Valvular operation in patients with congenital heart disease: increasing rates from 1988 to 2005. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(5):1563-9.
4. Vosa C, Renzulli A, Lombardi PF, et al. *J Heart Valve Dis.* 1995;4(3):279-83.
5. Lewis DA, Tweddell JS. Valve repair and replacement in children. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12(1):63-9.
6. Coutinho GF, Correia PM, Pauperio G, et al. Aortic root enlargement does not increase the surgical risk and short-term patient outcome? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:441-7.
7. Maekawa Y, Sakamoto T, Umezaki K, et al. Long-term outcome of aortic valve replacement with annular enlargement. *Kyobu Geka.* 2001;64(10):882-6.
8. Okamura H, Yamaguchi A, Tanaka M, et al. Te 17 – mm St. Jude Medical Regent valve is a valid option for patients with a small aortic annulus. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):90-4.
9. Petracek MR. Assessing options for the small aortic root. *J Heart Valve Dis.* 2002;(Suppl 1):550-5.
10. Yoshikawa K, Fukunaga S, Arinaga K, et al. Long-term results of aortic valve replacement with a small St. Jude medical valve in Japanese patients. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1303-8.
11. Fragata J, Coelho P, Banazol N, et al. Mitral valve repair in children for acquired valvular disease. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2004;11(4):189-93.
12. Jamieson WR, Gudas VM, Burr LH, et al. Mitral valve disease: if the mitral valve is not reparable/failed repair, is bioprosthesis suitable for replacement? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(1):104-10.
13. Lubiszewska B, Rozanski J, Szufiadowicz M, et al. Mechanical valve replacement in congenital heart disease in children. *J Heart Valve Dis.* 1999;8(1):74-9.
14. Mol A, Bouten CV, Baaijens FP, et al. Tissue engineering of semilunar heart valves: current status and future developments. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(2):272-80.
15. De la Zerda DJ, Cohen O, Fishbien MC, et al. Aortic valve-sparing repair with autologous pericardial leaflet extension has a greater early re-operation rate in congenital versus acquired valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Feb;31(2):256-60.
16. Waterbolk TW, Hoendermis ES, den Hamer IJ, et al. Pulmonary valve replacement with a mechanical prosthesis. Promising results of 28 procedures in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(1):28-32.

17. Al Marsahafawy H, Al Sawah GA, Hafez M, et al. Baloon Valvuloplasty of Aortic Valve Stenosis in Childhood: Midterm Results in a Childhood. *Clin Med Insights Cardiol.* 2012;57-64.
18. Popov AF, Coskun KO, Tirilomis T, et al. Mechanical aortic valve replacement in children and adolescents after previous repair of congenital heart disease. *Artif Organs.* 2009;33(11):915-21.
19. Kalangos A. The rheumatic mitral valve and repair techniques in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2012;15(1):80-7.
20. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the French correction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(5):323-337.
21. David T, Rakowski H. Mitral valve repair by replacement of chordate tendineae with PTF sutures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(3):495-501.
22. Hillman ND, Tani LY, Veasy LG, et al. Current status of surgery for rheumatic carditis in children. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1403-8.
23. Skoularidis J, Sinovich V, Joubert G, et al. Evaluation of the long-term results of mitral valve repair in 254 young patients with rheumatic mitral regurgitation. *Circulation.* 1994;90(5 Pt2):II167-74.
24. Hickey EJ, Jung G, Manlhiot C, et al. Infective endocarditis in children: native valve preservation is frequently possible despite advanced clinical disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(1):130-5.

Myocardial revascularization on a beating heart

*V. Morozan, A. Ureche, S. Barnaciuc, Gh. Manolache, V. Moscalu, S. Voitov, A. Margineanu, A. Batrinac

Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author morozan@rambler.ru. Manuscript received December 2013, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Myocardial revascularization on a beating heart in case of the atherosclerotic affection of the coronary arteries.

Material and methods: Retrospective analysis of 372 operations (myocardial revascularization without extracorporeal circulation) performed in 2002 October 2013.

Results: In our study most patients were extubated within 24 hours. Mechanical ventilation of the lungs for more than 24 hours was required 11 patients (2.9%). Arrhythmias were 63 (17%) patients (atrial fibrillation – 56, atrial flutter – 7), that required additional administration of antiarrhythmic preparations to restore sinus rhythm, but in 11 cases was performed cardioversion. In the early postoperative period died 3 (0.8%) patients: 1 – acute renal failure, 1 – polyorgan failure, 1 – ventricular fibrillation.

Conclusion: Off-pump coronary artery bypass (OPCAB) challenges the conventional on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) as the standard of surgical therapy for coronary disease. Conventional coronary bypass surgery is associated with substantial morbidity caused by cardiopulmonary bypass. Conventional CABG has been performed with reproducible success, but complications cause significant morbidity and mortality. Some complications may be secondary to cardiopulmonary bypass (CPB) and include neurological dysfunction and a systemic inflammatory response syndrome ending in vital organ damage. Although OPCAB on a beating heart is an attractive alternative to conventional CABG on CPB, it also has drawbacks.

Key words: coronary artery *by-pass* grafting, off-pump coronary artery *by-pass*.

Revascularizarea miocardului pe cord bătând

Interesul omenirii pentru tratamentul bolii cardiace ischemice a fost unul constant și de durată. Acest lucru nu este de mirare, dacă ținem cont de faptul că boala cardiacă ischemică este cea mai importantă cauză de mortalitate la ora actuală atât în Moldova, cât și în lume. Astăzi există o serie de tratamente aplicate acestei patologii. Astfel, tratamentele medicale complexe, ce vizează atât reducerea consumului miocardic de oxigen, cât și asigurarea unui flux sanguin crescut la nivel miocardic, sunt astăzi susținute de metode de revascularizare neinvazive de tipul angioplastiilor coronariene percutanate și de metode chirurgicale complexe, apărute la începutul secolului trecut.

Revascularizarea chirurgicală a miocardului în cazul afectării aterosclerotice a arterelor coronariene reprezintă una dintre cele mai memorabile istorii de succes în medicină. Încă de la primele etape ale evoluției sale, intervenția chirurgicală de revascularizare a miocardului a înregistrat succese cum ar fi înlăturarea angorului pectoral, creșterea rezistenței la efort fizic și obținerea beneficiului de supraviețuire. Evoluția chirurgiei coronariene este o dovadă a succesului datorat gândirii direcționate spre anumite rezultate, sacrificiului de sine, curajului, colaborării și pasiunii de a cerceta și a face descoperiri miraculoase.

În ceea ce privește chirurgia coronariană, prima operație de *by-pass* aortocoronarian s-a desfășurat pe cord bătând. Prima anastomoză coronariană pe cord bătând, utilizând artera mamară internă, a fost efectuată de A. P. Kolesov în 1964. Totuși, la acea etapă, au existat limite tehnice care au impus realizarea anastomozelor pe cord oprit, folosind circulația extracorporeală.

Chirurgia cardiacă nu ar fi putut să apară și să se dezvolte în afara de ceea ce astăzi numim circulație extracorporeală (CEC), fără de care deschiderea cavităților cardiace și/sau oprirea cordului în vederea unui act chirurgical, ar fi fost imposibilă. Confortul chirurgical astfel obținut nu este egalat nici de cele mai sofisticate tehnici de stabilizare miocardică folosite astăzi, mulți chirurghi preferând încă să opereze la nivelul rețelei coronariene în liniștea asigurată de inactivitatea cordului.

Ceea ce face unic acest ansamblu tehnic, numit circulație extracorporeală, este faptul că la nivelul lui sângele are contact cu suprafețe neendotelizate. Aceasta înseamnă că, în afara șocului operator propriu-zis, pacientul operat pe cord trebuie să treacă printr-o adevărată furtună organic declanșată de reacția de apărare a organismului la contactul cu materialele străine, dar și de complicațiile, nu puține la număr (disfuncții cardiace, neurologice, hepatice, renale etc.), care pot apărea în

urma funcționării mașinii de circulație extracorporeală [6, 8, 12, 14, 17]. Așadar, trebuie insistat nu atât asupra avantajelor, care sunt evidente, ci mai ales asupra dezavantajelor acestei metode, care au impus apariția chirurgiei coronariene pe cord bătând.

Există deja publicații care demonstrează avantajele chirurgiei „*off pump*” față de chirurgia „*on pump*”. Studii randomizate au demonstrat că OPCABG este asociat cu o durată scăzută a spitalizării, reducerea necesarului transfuzional, reducerea complicațiilor neurologice și a insuficienței renale la pacienții cu risc și reducerea incidenței fibrilației atriale [12, 15].

La ora actuală, există patru tehnici folosite în *by-pass*-ul aortocoronarian pe cord bătând:

- OPCABG, care presupune sternotomie clasică;
- „*Minimally invasive direct coronary bypass*” (sau *by-pass* minim invaziv) (MIDCAB);
- *Total endoscopic coronary artery bypass* (TECAB);
- „*Robotic assisted coronary artery bypass*” (sau *by-pass* asistat pe cale robotică) (RACAB).

Asigurarea cu tehnică modernă și farmacologică a operațiilor permite de a extinde posibilitățile chirurgului și reduce riscul complicațiilor în timpul operațiilor pe cord bătând.

Progresul metodicii este determinat de dezvoltarea tehnicii chirurgicale și realizarea unor instrumente noi, inclusiv stabilizatoarele coronariene, care îmbunătățesc vizualizarea câmpului operator și reduce mobilitatea miocardului.

Accesul la vasele coronariene pe fața inferioară și cea laterală a cordului este de multe ori extrem de dificil pe cord bătând, mai ales în cazul pacienților cu dilatație ventriculară sau funcție miocardică alterată. Recent, stabilizarea miocardică a fost mult îmbunătățită prin utilizarea unor dispozitive noi, tehnologic avansate. Astfel, expunerea coronarelor se poate face acum mai facil la nivelul tuturor fețelor ventriculare, permițând realizarea revascularizării complete [1, 11].

Octopus Medtronic (fig. 1) este cel mai folosit dispozitiv de fixare la noi în Clinică și în restul lumii. Acest dispozitiv este prevăzut cu orificii de suucțiune care se aplică pe epicard. Când se activează suucțiunea, piciorușele dispozitivului se aplică strâns pe cord, acesta nemaiputând efectua mișcări cu amplitudine mai mare de 1 mm în zona fixată.

O parte dintre pacienții cu boală ischemică a cordului, internați în staționar pentru tratament chirurgical, sunt oameni în etate, cu un angor pectoral de durată, ce au suportat unul sau câteva infarcturi miocardice, acuzând dereglări ale funcției contractile a miocardului, insuficiență circulatorie, prezentând diverse patologii concomitente. Factorii de risc amintiți complică efectuarea intervenției chirurgicale în condiții de CEC, micșorează eficacitatea operației efectuate și majorează considerabil riscul dezvoltării formelor grave de insuficiență cardiacă acută și a altor complicații în perioada postoperatorie [13, 18].

Diferiți autori au studiat comparativ operațiile pentru *by-pass*-ul aortocoronarian efectuate cu CEC și fără acesta. Rezultatele studiilor relevă că operațiile fără CEC sunt mai inofensive, mai puțin costisitoare și sunt indicate pacienților cu fracția de ejeecție a ventriculului stâng joasă, cu hipertensiune

arterială, operații repetate, în caz de afectare aterosclerotică a aortei ascendente cu calcinoză, afectare a arterelor carotide și renale. Metoda este indicată pacienților cu risc sporit de complicații în prezența dereglărilor circulației cerebrale [4, 14].

Scopul lucrării: analiza retrospectivă a 372 de operații de revascularizare a miocardului fără circulație extracorporeală, efectuate în aa. 2002 – octombrie 2013, dintre care 259 au fost efectuate în secția de cardiocirurgie a Spitalului Clinic Republican și 113 - la spitalul Medpark.

Material și metode

Pe parcursul anilor 2002 – octombrie 2013 au fost operați 372 de pacienți (bărbați – 305, femei – 67), cărora li s-a efectuat revascularizarea miocardului pe cord bătând. Vârsta medie a pacienților a constituit 58 ± 11 ani (28-82 de ani). 312 (84%) de pacienți sufereau de angină pectorală c.l.f. III – IV, 60 (16%) aveau angină pectorală instabilă. 193 (52%) au suportat infarct miocardic (144 anteroseptal, 49 posterolateral). La 315 (84%) pacienți au fost diagnosticate multiple leziuni ale patului coronarian, 57 (16%) pacienți aveau leziuni monovasculare. Majoritatea operațiilor au fost efectuate prin sternotomie mediană, 1 – toracotomie anterioară stângă și 2 – ministernotomie.

Sternotomia mediană este un acces optimal și comod în caz de *by-pass* coronarian pe cord bătând, deoarece majoritatea pacienților cu boală ischemică a cordului, care necesită tratament chirurgical, o constituie cei cu afectări multiple ale patului coronarian și necesită revascularizarea totală a miocardului, care poate fi efectuată numai prin sternotomie mediană [11, 20]. Revascularizarea miocardului prin toracotomie rămâne o operație de elecție la pacienții cu recidivă de angină pectorală după *by-pass*-ul coronarian fără folosirea arterei toracice interne, atunci când este necesară numai șuntarea arterei descendente anterioare. În asemenea cazuri, este mai rațională efectuarea toracotomiei decât sternotomiei repetate, care comportă un risc sporit de lezare a grafturilor funcționale.

Pentru a efectua *by-pass*-ul coronarian cu artera descendentă anterioară, în 363 (98%) de cazuri a fost folosită artera toracică internă stângă, iar în 6 (1,6%) cazuri a fost efectuată o anastomoză cu artera toracică internă dreaptă și în 3 cazuri - un segment de autovenă safenă. Din cauza afectării severe a arterei subclave stângi, în 6 cazuri a fost imposibilă folosirea arterei mamare interne stângi. Artera toracică internă dreaptă a fost folosită în calitate de grefă în 46 de cazuri: 9 – *in situ* pentru a revasculariza bazinul arterei coronare drepte, 6 – *in situ* pentru revascularizarea arterei descendente anterioare și în 31 de cazuri - ca „T-graft” cu artera toracică internă stângă pentru a revasculariza bazinul arterei circumflexe. Artera radială a fost folosită în calitate de grefă pentru *by-pass*-ul coronarian în 28 de cazuri; la 9 pacienți – pentru a efectua *by-pass*-ul cu artera coronară dreaptă, la 19 – pentru ramurile arterei circumflexe, iar în restul cazurilor s-au folosit segmente de venă safenă.

Revascularizarea miocardului integral arterială a fost efectuată la 88 de pacienți: 57 cu afecțiune monovasculară și la 31 cu afecțiuni coronariene multiple. În cazul grefoanelor arteriale, rezultate excelente la distanță au fost deja demonstrate.

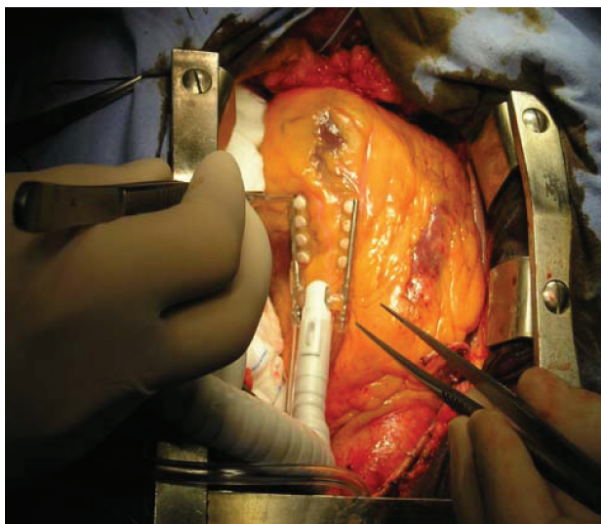


Fig. 1. Fixarea miocardului folosind Octopus Medtronic.

Acest lucru este valabil atât pentru artera mamară internă, atât dreaptă cât și stângă, precum și pentru artera radială. Alegerea tipului de grefă folosit depinde, în esență, de starea și anatomia arterelor coronare, de factorii și genul comorbidităților (prezența diabetului zaharat, a malignității, a obezității, a varicelor hidrostatice etc.), de starea clinică a pacientului, de vârsta acestuia, de gradul stenozelor coronariene. Graftul ideal, care din nefericire nu a fost încă descoperit, ar trebui să îndeplinească o serie de calități, printre care: o lungime suficientă pentru a permite realizarea pontajului; calibrul de cel puțin 2-3 mm; să nu depășească de 2 ori calibrul coronarei pontate, dar nici să nu fie mai mic decât calibrul acesteia; grosimea peretelui de maximum 1 mm; lipsa calcificărilor, a plăcilor de aterom, sau a fibrozei parietale; patența la 10 ani de cel puțin 80% [10].

Subliniem că grafturile venoase au un dezavantaj major, și anume patența scăzută. Acesta este principalul motiv pentru care, la ora actuală, se încearcă revascularizarea chirurgicală integral arterială, sau cu cât există mai multe grafturi arteriale, acestea din urma vor avea o patență net superioară [10, 20].

La 28 de pacienți li s-a efectuat un *by-pass* coronarian pe 4 artere, la 166 de pacienți – pe 3 artere, 120 – pe 2 artere, 57 – pe o arteră (a. descendentă anterioară) și la 1 pacient au fost montate 5 anastomoze distale. În medie, s-au aplicat câte 2, 4 grafturi la un pacient.

La 15 pacienți li s-au efectuat operații concomitente: 12 – endarterectomie din artera carotidă internă; 1 – înlăturarea tumorii pulmonului stâng; 1 – înlăturarea coastei V din cauza afectării de osteoblastom, 1 – protezarea trunchiului brahiocefalic.

Rezultate și discuții

Condițiile de bază pentru efectuarea intervențiilor pe inima lucrândă sunt: un câmp operator uscat, prevenirea ischemiei miocardului, expoziția cordului, stabilizarea câmpului operator [1, 11].

Pentru asigurarea câmpului operator uscat în cazul operațiilor pe cord lucrând, au fost folosite următoarele metode: clamparea arterei coronare, uscarea frecventă a zonei de

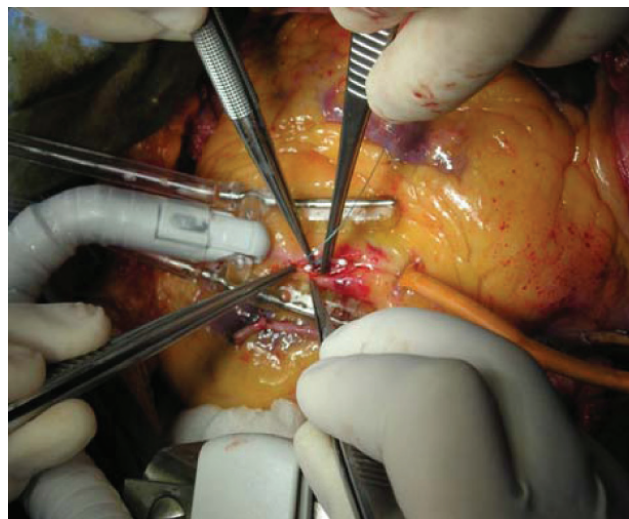


Fig. 2. Șunt intracoronar «Clear View» (Medtronic).

arteriotomie; irigarea cu soluții; insuflarea de gaze; șunturi intraluminale (au fost folosite în 83 de cazuri) și ocluzie [7]. Utilizarea șuntului intracoronar «Clear View» (Medtronic) (fig. 2) a permis evitarea ischemiei miocardului și înrăutățirea funcției ventriculare în timpul aplicării anastomozelor, a asigurat un câmp operator uscat cu prevenirea complicațiilor provocate de clamparea arterei coronare.

Șuntul intracoronar este utilizat și în calitate de stabilizator al arterei coronare, totodată previne suturarea peretelui posterior și, de asemenea, are rol în verificarea anastomozelor: dacă șuntul se extrage ușor, anastomoza este permeabilă. Unii autori susțin că folosirea acestui dispozitiv ca anastomoză distală este mai simplă și mai sigură de efectuat, atunci când se folosește șuntul, căci acesta nu numai că previne ischemia, dar oferă și expunere corectă a anastomozelor, atât a capătului proximal cât și a celui distal al acesteia, și deaceia contribuie la efectuarea unei șuntări corecte.

Expoziția arterelor coronariene în timpul intervențiilor pe cord bătând are importanță mare pentru executarea anastomozelor distale calitative. Astfel, pentru expoziția cordului am folosit diferite metode, cum ar fi: suturi pericardiace profunde; poziția Trendelenburg; poziționarea mesei de operație; tehnica Bristol [1, 11].

Stabilizarea câmpului operator constituie o condiție obligatorie în efectuarea operațiilor pe cord bătând. Există 2 tipuri de stabilizoare: compresive și vacuum. Stabilizatoarele compresive sunt dispozitive speciale, care se fixează pe retractor, iar principiul de lucru, indiferent de model, constă în compresia miocardului în locul anastomozelor. Stabilizatoarele cu vacuum, în afară de stabilizare, permit distensia miocardului în jurul arterei coronare. Cel mai răspândit este stabilizatorul cu vacuum „Octopus”, pe care îl utilizăm în timpul operațiilor de revascularizare a miocardului fără circulație extracorporeală.

Expoziția bună și stabilizarea vaselor întregii suprafețe a cordului le permite chirurgilor sporirea numărului arterelor, care pot fi *by-pass*-ate pentru a asigura revascularizarea completă. Utilizarea de rutină a stabilizatoarelor miocardului a dus la îmbunătățirea calității aplicării anastomozelor, ceea

ce a contribuit la ameliorarea permeabilității grefelor. Implementarea stabilizatoarelor a permis ca revascularizarea miocardului pe cord bătând să devină o procedură de rutină cu obținerea unor rezultate destul de bune.

Una dintre cele mai importante indicații pentru efectuarea *by-pass*-ului coronarian pe cord bătând este starea arterelor coronariene afectate. Anume criteriile angiografice și intraoperatorii dictează posibilitatea de a efectua *by-pass*-ul coronarian fără circulație extracorporeală. Severitatea ischemiei locale a miocardului, care apare la clamparea arterei coronariene, depinde de gradul afectării arterei și circuitului colateral. Cu cât stenoza arterei coronariene este mai semnificativă, cu atât circuitul colateral este mai dezvoltat și cu atât ischemia miocardului și dereglările hemodinamice sunt mai puțin pronunțate.

Arterele coronariene optimale pentru *by-pass*-ul coronarian pe cord lucrând sunt arterele ocluzate sau cu stenoză critică, care au un circuit colateral dezvoltat. O importanță mare are și aprecierea stării arterei coronariene în locul presupus pentru anastomoză, coronarografia în aceste cazuri nu este informativă în fiecare caz. Deaceia, decizia definitivă de a efectua *by-pass*-ul coronarian pe cord bătând se poate lua după revizia intraoperatorie a arterelor coronariene. Totuși, majoritatea chirurgilor țin cont de unele indicații în alegerea strategiei de revascularizare miocardică. Criteriile de bază pentru efectuarea *by-pass*-ului coronarian pe cord bătând sunt:

- ocluzia sau stenoza critică a arterei coronariene;
- prezența circulației colaterale în bazinul arterelor afectate;
- patul coronarian distal păstrat;
- așezarea subepicardială a arterelor coronariene care necesită a fi șuntate;
- diametrul arterei coronariene pentru șuntare să nu fie mai mic de 1,5 mm.

În timpul operațiilor pe cord bătând, în comparație cu *by-pass*-ul coronarian cu CEC are o mare importanță consecutivitatea aplicării anastomozelor distale pe arterele coronariene. În primul rând, efectuăm revascularizarea miocardului în bazinul arterei descendente anterioare – aplicăm anastomoză între artera toracică internă stângă și artera descendentă anterioară, ceea ce permite mărirea toleranței miocardului la ischemie. Apoi efectuăm revascularizarea miocardului în bazinul arterei coronariene drepte și circumflexe.

În timpul operațiilor pe cord bătând este necesară monitorizarea continuă a hemodinamicii și a stării miocardului pe parcursul întregii operații, profilaxia ischemiei locale a miocardului, controlul coagulabilității sângelui, menținerea normovolemiei și normotermiei [16]. Monitoringul intraoperator constă în măsurarea directă a tensiunii arteriale și presiunii venoase centrale, măsurarea parametrilor hemodinamicii centrale cu cateterul Swan-Ganz; controlul permanent al ECG în 12 derivații, aprecierea contractilității globale și regionale a ventriculului stâng cu ajutorul EcoCG transesofagiene. Heparinizarea în timpul operației trebuie să fie suficientă pentru profilaxia trombozei, nivelul ACT trebuie să fie de 200-300 s. După terminarea etapei principale este necesară neutralizarea heparinei. Pentru profilaxia spasmului

grefelor autoarteriale se folosesc blocatorii canalelor de Ca^{++} în timpul operației și după operație.

Conversia la circulația extracorporeală a fost necesară la 3 pacienți (care nu au fost incluși în acest studiu) cu angină pectorală instabilă, atunci când la clamparea arterei descendente anterioare a apărut o ischemie locală pronunțată cu hemodinamică instabilă.

Pentru stabilizarea hemodinamicii în timpul revascularizării miocardului în bazinul arterelor coronariene drepte și circumflexe la 128 (34%) de pacienți s-au administrat cardiotonice și vasopresori și în 138 (37%) de cazuri, în timpul operației, a fost nevoie de administrat preparate cu acțiune β -blocantă (sol. esmolol), pentru a reduce frecvența cardiacă. 74 (19%) de pacienți au necesitat suport de dopamină 5 μ kg/kg/oră, timp de 24 de ore. Infarctul miocardic perioperator a fost documentat în 8 (2,1%) cazuri. Studiile efectuate au demonstrat că incidența infarctului miocardic acut postoperator este comparabilă în cazul revascularizării chirurgicale „off”, respectiv „on pump”, dar că OPCABG este asociat cu o recuperare mai rapidă a metabolismului oxidativ miocardic și cu o nevoie scăzută de inotrop postoperator [5, 9].

Hemoragia postoperatorie, care a necesitat sternotomie repetată, a survenit în 9 (2,4%) cazuri, la 58 (15%) de pacienți li s-a transfuzat concentrat eritocitar.

În studiul nostru, majoritatea pacienților au fost extubați în primele 24 de ore, ceea ce confirmă datele prezentate în literatura de specialitate. Ventilarea mecanică a plămânilor mai mult de 24 de ore au necesitat 11 pacienți (2,9%). Studiile publicate au demonstrat că la pacienții cu risc major OPCABG scade durata ventilației mecanice și favorizează extubarea precoce a pacienților. Apariția alterărilor funcției pulmonare este de tip plurifactorial. Unii autori susțin că ea se datorează atelectaziilor, apariției șunturilor pulmonare și schimbărilor în mecanica respirației [17]. Sunt implicați, de asemenea, și factori chirurgicali cum ar fi sternotomia, pleurotomia și recoltarea arterei mamare interne. Acești factori sunt independenți de folosirea sau nu a circulației extracorporeale în cursul revascularizării miocardice. În plus, este unanim acceptat faptul că CEC-ul induce o reacție inflamatorie, care antrenează apariția unei hiperpermeabilități a endoteliului pulmonar, anomalii parenchimotoase și schimbări în compoziția surfactantului pulmonar [10, 17]. Așadar, evitarea circulației extracorporeale reduce incidența complicațiilor pulmonare, datorită absenței efectelor adverse, provocate de CEC. Beneficiile OPCABG sunt mai evidente în cazul pacienților cu patologie bronho-pulmonară preexistentă [18].

Dereglări de ritm au fost înregistrate la 63 (17%) pacienți (fibrilație atrială – 56, flutter atrial – 7), care au necesitat administrarea adăugătoare de preparate antiaritmice (cordaron, sotalol) pentru restabilirea ritmului sinusal, dar în 11 cazuri a fost efectuată o cardioversie electrică. Deși cauzele fibrilației atriale sunt plurifactoriale, Ascione și colab. demonstrează că circulația extracorporeală și cardioplegia sunt principalii factori predictivi ai fibrilației atriale post revascularizație miocardică „on pump” [3, 19]. Prin evitarea acestor factori, OPCABG ar trebui să prevină apariția fibrilației atriale postoperatorii. Această ipoteză a fost confirmată de patru meta-

analize [19], care au demonstrat că incidența fibrilației atriale postoperatorii este mai mică după *by-pass*-ul aortocoronarian pe cord bătând.

În perioada postoperatorie precoce au decedat 3 (0,8%) pacienți: 1 – insuficiență renală acută, 1 – insuficiență poli-organică, 1 – dereglări severe de ritm.

Majoritatea pacienților au fost externăți în stare satisfăcătoare, în decurs de 8 zile după intervenția chirurgicală. Trei meta-analize mari [2, 16, 18] au demonstrat că rata mortalității după OPCBG este similară cu a CABG clasic, dar durata spitalizării este substanțial diminuată în cazul *by-pass*-ului aortocoronarian pe cord bătând.

Rezultate asemănătoare au fost anunțate și de alți autori [10, 14, 16], care susțin că datorită reducerii morbidității asociate OPCABG și a reducerii ratei complicațiilor, folosirea acestei metode reduce durata de spitalizare.

În perioada postoperatorie tardivă, au decedat 14 (3,7%) pacienți: 6 cazuri de accident vascular cerebral, 8 cazuri non-cardiace. Majoritatea pacienților se află în cl.f. I – II angor pectoral, în cazul unui pacient a recidivat angina pectorală peste 6 luni după operație, în această perioadă a fost efectuată chimioterapie și radioterapie din cauza osteoblastomului, care a fost înlăturat în timpul operației pe cord.

Concluzii

Revascularizarea miocardului pe cord bătând are o serie de priorități: durata mai scurtă a operației, reducerea timpului de anestezie și de aflare la ventilație artificială, volumul de hemoragie redus și, respectiv, minimalizarea cantității hemotransfuziilor, reducerea frecvenței complicațiilor de plagă, excluderea complicațiilor specifice legate de CEC și, ca urmare, micșorarea duratei spitalizării și a cheltuielilor legate de operație. Trebuie însă să se țină cont de faptul că această metodă are anumite criterii de bază anatomice și hemodinamice pentru efectuarea ei și care trebuie respectate atunci când este planificată. Operația dată este recomandată pacienților cu maladii concomitente, cu ateroscleroză severă a aortei ascendente, care face dificilă utilizarea CEC, celor cu fracție de ejeție scăzută [2, 3, 4, 8, 16].

Coronarografia este unul din criteriile de bază în determinarea indicațiilor pentru efectuarea revascularizării miocardului pe cord lucrând, iar stabilirea intraoperatorie a arterelor coronariene este criteriul definitiv pentru a lua decizia de a efectua acest tip de operație. Rezultatul operației depinde de experiența și calificarea chirurgului și anesteziologului, de conlucrarea în echipă. Condițiile de bază pentru efectuarea efectivă a operației țin de crearea expoziției optimale a zonei de revascularizare și utilizarea sistemelor pentru stabilizarea locală a miocardului. Respectarea consecutivității aplicării anastomozelor permite mărirea toleranței miocardului la ischemie.

Dezvoltarea crescândă a metodelor de tratament percutanat a stenozelor coronariene pare a amenința viitorul tratamentului chirurgical al leziunilor coronariene, dar rata mare de restenoză la bolnavii diabetici sau la cei cu stenturi netratate farmacologic readuc în discuție opțiunea chirurgicală la acești pacienți. Rezultatele excelente imediate și în

termeni de patență a grafturilor ale OPCABG cu grefoane integral arteriale, recomandă această metodă ca cea care va asigura viitorul acestui procedeu chirurgical. Deoarece avantajele în termeni de siguranță și eficacitate ale OPCABG sunt dovedite, rămâne ca anii următori să decidă dacă această metodă va fi folosită ca „metodă universală” de tratament a cardiopatiei ischemice.

References

1. Abicht JM, Beiras-Fernandez A, Bengel D. Deep pericardial traction suture versus vacuum-assisted apical suction to expose the posterior wall of the heart in off-pump coronary artery bypass: a prospective, randomized study. *Heart Surg Forum*. 2012;15(4):224-31.
2. Ascione Raimondo, Caputo Massimo, Gianni D. Off-pump coronary artery bypass grafting: not a flash in the Pan. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:306-13.
3. Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O, et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? *Eur Cardiothorac Surg*. 2004;26:701-10.
4. Bittner Hartmuth B, Savitt Michael A. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases morbidity and mortality in a selected group of high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:115-8.
5. Brown J, Poston R, Gammie J, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in consecutive patients: decision-making algorithm and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):555-61.
6. Calafiore A, Di Mauro M, Canosa C. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: impact of strategy on midterm outcome. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:32-36.
7. Collison SP, Agarwal A, Trehan N. Controversies in the use of intraluminal shunts during off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1559-66.
8. De Jaegere Peter PTh, Suyker Willem JL. Off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart*. 2002;88:313-318.
9. Diegeler A, Reents W, Zacher MN. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *Engl J Med*. 2013;369(2):196-7.
10. Feng ZZ, Shi J, Zhao XW. Meta-analysis of on-pump and off-pump coronary arterial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):757-65.
11. Hart James C, Spooner Ted H. A review of 1,582 consecutive octopus off-pump coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1017-20.
12. Khan NE, De Souza A, Mister R. A randomized comparison off off pump an don pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004;350:21-8.
13. Letsou GV, Wu YX, Grunkemeier G, et al. Off-pump coronary artery bypass and avoidance of hypothermic cardiac arrest improves early left ventricular function in patients with systolic dysfunction. *Eur. J. Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):227-32.
14. Lund C, Sundet K, Tennoe B, et al. Cerebral ischemic injury and cognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2126-31.
15. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:167-73.
16. Marui A, Okabayashi H, Komiya T, et al. Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S151-7.
17. Montes FR, Maldonado JD, Paez S, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:698-703.
18. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:37-40.
19. Raja SG, Behranwala AA, Dunning J. Does off-pump coronary artery surgery reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation? *Interactive Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:647-52.
20. Tatoulis James, Buxton Brian F. Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:93-101.

REVIEW ARTICLES

Self-treatment and drugs included in the over the counter list

V. Ghicavii, Gh. Gushuila, *N. Bacinschi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: bacinschi.nicolae@yahoo.com. Manuscript received January 20, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Self-treatment doesn't affect the cause of the disease, but only some clinical manifestations and symptoms which, in many pathological states, are often the same. As a rule, the drug is administered without taking into consideration its contraindications, interactions with other drugs and patient's individual characteristics. Some of these drugs, have contraindications for administration, may cause adverse effects and, in case of uncontrolled usage, may lead to complications.

Material and methods: 3 types of questionnaires have been elaborated for: a) doctors, b) pharmacists, c) population. 240 questionnaires have been completed, 80 for each of the groups mentioned above.

Results: The analysis of the results revealed that the respondents have different attitude towards self-treatment. Positive attitude manifest 55% of respondents from population; the majority of doctors respondents (87%) and pharmacists respondents (75%) – have negative attitude towards self-treatment. Doctors mentioned in the questionnaire that self-treatment may be ineffective, inappropriate, may not comply with the disease, leads often to complications and drug's overdose and can delay the start of the proper treatment. The majority of doctors respondents (80%) have negative attitude towards the possibility of buying a drug without prescription; 40% of doctors respondents consider that pharmacists sell without prescription drugs not included in the over the counter list.

Conclusion: The positive attitude of majority of respondents from population group demands the necessity of providing a detailed explanation about a healthy lifestyle and the risks induced by self-treatment. Only the doctor can prescribe the appropriate treatment: involving maximum benefit and minimum risks.

Key words: self-treatment, adverse effects, over the counter list.

Autotratamentul și medicamentele eliberate fără prescripție medicală

Introducere

Autotratamentul sau automedicația subînțelege aplicarea unui tratament medical aplicat fără o indicație medicală autorizată. Autotratamentul trebuie diferențiat de autoajutor sau de ajutorul reciproc oferit în situații extreme, de exemplu în caz de durere acută în regiunea inimii, de traumatism, hemoragie, arsură, degerătură ș.a. De regulă, în cazul autotratamentului nu se acționează asupra cauzei bolii, ci asupra unor manifestări ale bolii, care adesea sunt aceleași pentru mai multe maladii. Astfel, se maschează tabloul adevărat al bolii, se întârzie diagnosticul și tratamentul, ceea ce deseori poate duce la complicații, uneori la invaliditate și chiar la deces. Totodată, medicamentele se administrează fără a se ține cont de particularitățile individuale ale organismului, de starea rinichilor, ficatului, glandelor cu secreție internă, de bolile suportate anterior și cele concomitente, de vârsta bolnavului și de mulți alți factori. În unele cazuri, unul și același medicament poate fi util, în altele – dăunător, ducând la complicații grave. În această privință trebuie să fie deosebit de precauți oamenii de vârstă înaintată, care suferă de mai multe boli, deoarece în consecință autotratamentul uneia dintre ele poate duce la agravarea celorlalte. Autotratamentul este extrem de periculos pentru femeile însărcinate și copiii, deoarece organismul fătului și cel al copilului este deosebit de sensibil la diferiți factori, inclusiv la medicamente. Trebuie de

menționat, că nu toate medicamentele sunt compatibile, ceea ce înseamnă că multe dintre ele nu pot fi folosite concomitent.

Promovarea autotratamentului se datorează parțial lărgirii spectrului preparatelor eliberate fără prescripție medicală, numite în limba engleză medicamente "over the counter" (OTC) [5]. În mare parte, numărul acestora crește pe baza preparatelor combinate și mai puțin a principiilor active. De exemplu, în SUA, în lista OTC se enumeră peste 30 000 de denumiri, dar care *de facto* conțin circa 700 de ingrediente active. În țările din Europa de Est, inclusiv în Republica Moldova, numărul acestora este mai mic, dar are tendințe de creștere. Una din problemele principale ale preparatelor OTC o constituie medicamentele combinate [5]. Astfel, preparatele destinate tratamentului infecțiilor virale respiratorii acute constituie o pondere considerabilă (câteva sute de denumiri). Componentii activi ai acestora sunt paracetamolul sau acetaminofenul (analgezic antipiretic), clorfeniramina sau feniramina (antihistaminic decongestant), fenilpropanolamina sau fenilefrina, pseudoefedrina (adrenomimetice sau simpatomimetice decongestante), codeina (antitusiv opioid), acidul ascorbic (vitamina C). Utilizarea independentă a preparatelor de acest gen poate fi responsabilă de consecințe nefavorabile. Astfel, în SUA și țările Uniunii Europene, se constată o creștere a incidenței hepatitelor toxice (inclusiv la copii, cu mii de decese pe an), cauzate de paracetamol, atunci când doza în 24 de ore depășește 3-4 g, iar în cazul

persoanelor cu hepatite preexistente și care fac abuz de alcool aceasta se poate întâmpla și la doze de 2g/24 de ore. Utilizarea de sine stătător a unor astfel de preparate combinate poate fi responsabilă, de asemenea, și de reducerea atenției, datorită componentului H₁-antihistaminic, cu consecințe destul de tragice pentru conducătorii auto, persoanele ce deserveșc utilaje etc. În majoritatea cazurilor, efectul de ameliorare a respirației este de scurtă durată (1-2 ore), îndeosebi în primele 24-48 de ore, timp în care pacienții fac autotratament fără a consulta nici medicul și nici farmacistul. Aceasta duce la utilizarea frecventă a preparatelor de acest gen sau uneori chiar a câtorva preparate cu acest component, crescând astfel efectul lor sedativ (somnia, reducerea atenției), frecvența palpitațiilor, tremorului, a scăderii tensiunii arteriale cu dezvoltarea unei uscăciuni a mucoaselor, inclusiv traheo-bronșice, ceea ce poate accentua tusea uscată și micșora drenajul bronșic, creând impresia unei ineficiențe a preparatului. De obicei, urmează înlocuirea cu un alt preparat, dar cu o componentă similară.

Eliberarea oricărui medicament OTC ar fi trebuit să fie însoțită de atenționarea „*a nu se face abuz!*”. În mod special, această atenționare trebuie să fie accentuată în cazul eliberării produselor OTC, care conțin substanțe medicamentoase și care la doze mari ar putea antrena reacții adverse grave [2]. Astfel, folosirea abuzivă de aspartat de potasiu și aspartat de magneziu (asparcam, panangină) crește nivelul potasiului în sânge cu consecințe fiziopatologice asupra cordului (bradicardie până la bloc atrio-ventricular). Administrarea preparatelor din grupul antiinflamatoarelor nesteroidiene (acid acetilsalicilic, ibuprofen etc.) poate provoca tulburări gastrointestinale, inclusiv apariția ulcerului gastric, dereglări de coagulabilitate. Utilizarea internă de durată sau implantarea subcutană a anticoncepționalelor orale hormonale (levonorgestrel) se poate complica cu dereglarea ciclului menstrual, mastalgie, hirsutism, depresie etc. Administrarea preparatelor antitusive cu conținut de codeină și dextrometofan în doze mari poate deprima respirația, iar a expectorantelor ce conțin guaifenesină în doze mari poate induce paralizia mușchilor striati, cu deficit motor și respirator. Prezența pe piața farmaceutică a preparatelor monocomponente și combinate (peste 50 de denumiri) cu paracetamol și utilizarea acestora în doze duble față de cele maxime zilnice de 3 g/zi prezintă un potențial toxic hepatic, manifestat la doze mari și tratament prelungit prin intoxicație acută cu necroză hepatică acută și chiar deces.

Unele preparate din lista OTC necesită o indicație specială „*a nu se lăsa la îndemâna copiilor!*”. Această atenționare trebuie să fie accentuată în cazul formelor farmaceutice “tentante” pentru copii, cum ar fi: siropurile, comprimatele cu edulcorante, granulele (inclusiv cele homeopate), gumele de mestecat medicamentoase, îndeosebi dacă acestea sunt adresate direct copilului. O precauție similară necesită și preparatele pentru uz extern, cum ar fi: soluțiile oftalmice și nazale, comprimatele pentru lavaj vaginal; preparatele cu substanțe antiseptice.

Unele produse OTC prezintă contraindicații și precauții speciale, referitoare la următoarele categorii de pacienți: sportivi, gravide și femei care alăptează, persoane cu patologii concomitente. Astfel, sportivilor le sunt contraindicate

vasoconstrictoarele, decongestionantele nazale (preparate sub formă de comprimate, drajeuri, capsule ce conțin fenilefrină (Coldrex, MaxGrip etc.) și pseudoefedrină (Sudafed, Humex Răceală și Gripă, Paracetamol Sinus, Rinoalersin etc.) și excitantele SNC (preparate ce conțin cafeină asociată cu analgezice-antipiretice sau spasmolitice – Quarelin[®], Antinevralgic P etc.)

Mai multe medicamente din lista OTC prezintă contraindicații sau necesită precauție la gravide și femeile care alăptează. Astfel, acidul acetilsalicilic este contraindicat din luna a 6-a de graviditate, cu excepția utilizărilor cardiologice și obstetricale, datorită tulburărilor de coagulare produse și efectului de întârziere a travaliului, precum și la femeile care alăptează, deoarece trece în laptele matern și poate provoca accidente hemoragice la sugar. Purgativele care se absorb în circulația sistemică și difuzează prin placentă și în laptele matern (ce conțin antraglicozide) sunt contraindicate la gravide și femeile care alăptează [4].

Persoanelor cu patologii hepatice le sunt contraindicate analgezicele antipiretice cu paracetamol (Fervex, Coldrex, Panadol Extra, Humex Răceală și Gripă), la cele cu insuficiență respiratorie și astm bronșic – antitusivele și antigripalele cu dextrometofan (Rinoalersin Forte etc.), iar la cele cu miastenie și ulcer gastric și duodenal – expectorantele cu guaifenesină [3].

Iraționalitatea autotratamentului poate fi determinată și de nivelul de cultură și responsabilitatea personală, pe care bolnavul și-o asumă. Situația constatată pentru perioada epidemiei de gripă sezonieră, și gripă A(H1N1) cu creșterea numărului de persoane internate în stare gravă și/sau a deceselor, este condiționată de consecințele autotratamentului.

În ultimii ani, specialiștii din diferite domenii, constată tot mai frecvent o evoluție necaracteristică a multor maladii, ceea ce provoacă mai multe dificultăți în stabilirea diagnosticului și prescrierea tratamentului. Conform opiniei acestora, una din cauzele principale este autotratamentul, care modifică esențial simptomele și evoluția bolii. Un aspect important al autotratamentului îl constituie controlul neadecvat al eficacității preparatelor folosite și reacțiilor adverse, pe care ar trebui să-l facă medicul. Acest fapt poate fi condiționat și de absența în mai multe ambalaje ale preparatelor a instrucțiunii pentru pacient sau de livrarea de către farmacist a unui număr mai mic de comprimate, capsule, pachete neambalate fără instrucțiuni.

Trebuie de menționat și posibilitatea interacțiunilor medicamentoase dintre preparatele OTC și cele prescrise de medic în cazul maladiilor cronice. Acestea pot fi responsabile de reducerea eficacității preparatelor utilizate în tratamentul maladiilor cronice (hipertensiune arterială, angină pectorală, astm bronșic, boală ulceroasă etc.) sau de apariția unor reacții adverse severe responsabile de invalidizare sau chiar deces. De exemplu, fenilefrina și pseudoefedrina pot reduce efectul preparatelor antihipertensive, crește pericolul de reacții adverse ale bronhodilatatoarelor (palpitații, aritmii) din grupul adrenomimeticelelor [3]. Medicamentele antitusive (chiar și expectorantele) pot provoca probleme pacienților cu astm, afecțiuni cardiace, hipertensiune arterială sau hipertrofie de

prostată). Medicamentele care inhibă tusea prin mecanism central pot să afecteze și respirația normală. Ele trebuie administrate cu precauție în cazul pacienților vârstnici sau celor cu afecțiuni respiratorii cronice. Antitusivile și expectorantele nu sunt indicate copiilor mai mici de 2 ani, decât dacă medicul pediatru le consideră eficiente, iar beneficiile depășesc riscurile. Antitusivile nu sunt recomandate femeilor însărcinate și celor care alăptează, pacienților cu afecțiuni convulsive, ale tractului respirator inferior și deprimare respiratorie importantă, precum și celor cu aritmii cardiace [1].

Ce rău ar putea produce acidul acetilsalicilic (banala aspirină - medicament extrem de utilizat în variate scopuri de majoritatea pacienților)? Contrar așteptărilor, în ceea ce privește inofensivitatea, o singură pastilă de aspirină poate determina apariția sindromului Reye (care poate fi letal), sindrom care apare mai ales la copii în cazul infecțiilor virale acute, acesta fiind și unul dintre motivele pentru care acest medicament nu se administrează sub vârsta de 8 sau chiar 12 ani. La bolnavii cu astm bronșic, aspirina poate declanșa accesul de astm bronșic, iar la alergici - erupții cutanate sau edem Quincke. Pacienților cu ulcer gastric și duodenal acest medicament le poate provoca hemoragii, consecințe extrem de severe, care pot fi evitate, consultând medicul înainte de autotratament.

Discuțiile aprige referitoare la automedicație și livrarea medicamentelor fără prescripție medicală (fără rețetă), care devin tot mai frecvente în ultimii ani în cadrul conferințelor, simpozioanelor științifico-practice și pe paginile mass-media medicale și farmaceutice, dovedesc importanța și actualitatea problemei.

Conform definiției OMS, automedicația impune pacientul să ia o atitudine serioasă față de sănătatea sa, lărgeste drepturile lui de a participa în procesul de tratament. Totodată, autotratamentul mărește responsabilitatea fiecărui om față de sănătatea sa. Toate acestea necesită creșterea nivelului de cultură generală a populației, în primul rând, prin promovarea modului sănătos de viață și utilizarea corectă a substanțelor medicamentoase. Aceasta se realizează prin intermediul mass-media, literaturii științifico-populare, lecțiilor etc. Datorită organizării corecte a instruirii populației, procesul de automedicație poate fi dirijat și controlat.

Material și metode

Pentru a reflecta atitudinea specialiștilor și populației față de problema automedicației (autotratamentului) și a determina necesitățile informaționale ale specialiștilor în domeniul medicamentelor permise fără prescriere medicală, au fost elaborate trei tipuri de anchete pentru: a) medici; b) farmaciști; c) populație.

În anchetele pentru populație, întrebările au fost formulate simplu, concis și clar, pe înțelesul tuturor celor care nu dispuneau de o pregătire specială.

Fiecare anchetă include 5 compartimente:

1. informația despre persoana chestionată - date socio-demografice (vârsta, studiile, specialitatea, domiciliul);
2. atitudinea respondentului față de autotratament și lista medicamentelor OTC;

3. sursa de informare despre preparatele livrate fără prescripție medicală;
4. opinia despre instrucțiunile de utilizare a medicamentelor prezente în ambalajul acestora;
5. opinia despre oportunitatea elaborării unui îndreptar farmaceutic pentru populație.

Au fost completate 240 de anchete, respectiv câte 80 de anchete de către fiecare grup menționat mai sus (medici, farmaciști, populație).

Rezultate și discuții

Analiza anchetelor a elucidat atitudinea față de autotratament la respondenții din grupurile intervievate.

O atitudine pozitivă față de autotratament manifestă 55% din populație, 40% dintre intervievați au o atitudine negativă față de autotratament, iar 5% nu au o părere clară. Dintre cei chestionați, 80 de persoane sunt nespecialiști în domeniu, 44 au studii superioare, 20 - medii incomplete, 16 - medii speciale sau superioare incomplete, cu vârsta cuprinsă între 23 și 72 de ani. Majoritatea intervievaților au vârsta cuprinsă între 32-40 de ani (83%), sunt locuitori urbani (75%). Totodată, 60 dintre cei 80 de farmaciști intervievați au confirmat o atitudine negativă față de autotratament și față de elaborarea unui nomenclator de maladii și stări patologice, în care ar fi admis autotratamentul. Majoritatea dintre aceștia au vârsta cuprinsă între 31-40 de ani (51%), studii farmaceutice superioare (74%), vechimea în muncă mai mult de 11 ani (70%), activează în instituțiile farmaceutice (86%) și locuiesc în orașe (72%). Majoritatea absolută a medicilor (70 de persoane dintre cei 80 de intervievați) au atitudine negativă față de autotratament. Acest grup de respondenți a fost constituit din persoane care locuiesc în orașe, cu vârsta cuprinsă între 31-40 de ani, vechimea în muncă - mai mult de 10-11 ani și activează în instituțiile medicale de stat. Cei 9 medici care nu au negat automedicația, au acceptat-o numai în anumite situații. Aceștia consideră că Ministerul Sănătății ar trebui să aprobe lista stărilor patologice, în care este posibil tratamentul fără participarea medicului.

Medicii menționează printre riscurile posibile ale autotratamentului:

- autotratament inadecvat, necorespunzător patologiei;
- tratament ineficient;
- întârzierea inițierii tratamentului corect;
- supradozarea, polipragmazia;
- apariția unor complicații, intoxicații cu medicamente;
- dezvoltarea reacțiilor alergice până la șoc anafilactic;
- apariția infecțiilor rezistente la antibiotice etc.

Un singur medic a presupus că riscurile autotratamentului sunt mici, deoarece pacienții care îl practică, se consultă cu farmaciștii sau prin telefon cu medicii cunoscuți. Medicii care și-au expus părerea negativă față de autotratament sunt cei „de profil îngust” - chirurghi, neuropatologi, cardiologi, endocrinologi etc. Acest fapt se poate explica prin aceea, că dânsii nu permit tratamentul de sine stătător al afecțiunilor, ce se referă la profilul specialităților respective. Această categorie de specialiști obțin informația despre substanțele

medicamentoase în general din instrucțiunile de utilizare, literatura specială și de la farmaciști.

La întrebarea dacă va crește incidența reacțiilor adverse la medicamente și a complicațiilor maladiilor în urma lărgirii practicării autotratamentului, 95% dintre medici și farmaciști au dat un răspuns afirmativ.

Printre maladiile și stările patologice mai frecvente, când se practică autotratamentul, intervievații din rândul populației au menționat: infecțiile respiratorii acute, cefaleea, durerile menstruale, durerile radiculare, gastritele, pancreatita, intoxicațiile. Ca motive de bază în favoarea automedicației, în anchete se menționează: „automedicația - una din metodele de tratament al bolilor cronice”, „lipsa de timp pentru vizite la medic” etc.

Din cele menționate mai sus, crește considerabil responsabilitatea lucrătorilor medicali în educația populației în vederea formării unei atitudini corecte față de autotratament. Anume aceștia trebuie să dea populației recomandări referitoare la automedicație și să creeze condiții pentru controlul acestui proces.

Sursele principale de informație pentru populație, referitor la medicamente sunt: publicitatea televizată (40% din cei intervievați din mijlocul populației), Internet-ul (50% dintre cei chestionați), literatura de popularizare medicală și pliantele publicitare ale firmelor farmaceutice (30% dintre cei intervievați). Circa 90% dintre farmaciștii chestionați au o atitudine negativă față de promovarea tuturor medicamentelor la televiziune și în alte surse mass-media, totodată 50% dintre farmaciștii intervievați consideră oportună publicitatea medicamentelor din lista OTC (medicamentele permise, conform ordinului MS pentru a fi procurate fără rețetă).

Aproximativ 80% dintre medicii și 60% dintre farmaciștii chestionați au o atitudine negativă față de posibilitatea procurării fără rețetă a medicamentelor, totodată 40% dintre farmaciști consideră că în anumite situații, medicamentele pot fi eliberate fără rețetă (pacienților cu maladii cronice, pacienților care nu dispun de timp pentru a merge la medic, sau pentru procurarea medicamentelor din lista OTC).

Referitor la respectarea ordinului MS cu privire la procurarea cu rețetă a medicamentelor din farmacii, 75% dintre medicii intervievați consideră că medicii respectă acest ordin și prescriu medicamentele, 40% dintre medici consideră că farmaciștii nu respectă ordinul și eliberează fără rețetă medicamentele în afara listei OTC, 10% dintre medici consideră că farmaciștii livrează corect medicamentele, restul nu au o părere definită în acest sens.

Majoritatea absolută a farmaciștilor intervievați (85%) consideră corectă prescrierea medicamentelor cu denumiri comune internaționale. Circa 60% dintre medici consideră că ar fi mai oportună pentru pacient prescrierea medicamentelor cu denumiri comerciale, iar 20% – prescrierea medicamentelor cu denumiri comune internaționale.

Aproximativ 30% dintre cei chestionați din mijlocul populației consideră că instrucțiunile de utilizare a medicamentelor, prezente în ambalaj, au un conținut înțeles și sunt scrise într-un stil explicit. Totodată, 60% dintre cei intervievați din rândul populației și 65% dintre farmaciști consideră că

instrucțiunea de utilizare a medicamentelor este voluminoasă și nu este întotdeauna înțeleasă de către pacient, traducerea în limba română fiind uneori nereușită, cu greșeli. Unii pacienți și 40% dintre medici consideră că sunt utilizate caractere foarte mărunte, așa încât instrucțiunea nu se poate citi nici folosind ochelarii. Circa 60% dintre cei chestionați din rândul populației și jumătate dintre medici și farmaciști consideră că instrucțiunea trebuie să fie una succintă și clară.

Jumătate dintre farmaciștii și 80% dintre cei intervievați din rândul populației, consideră că ar fi oportună elaborarea unui îndreptar farmacologic pentru populație, totodată 50% dintre farmaciști consideră că elaborarea unui astfel de îndreptar popular va duce la răspândirea practicării autotratamentului neargumentat (necontrolat).

Așadar, rezultatele cercetării constată un viu interes față de problema autotratamentului, totodată, chiar în rândurile specialiștilor nu există o explicație unanimă a termenului „automedicație”.

Deoarece proporția răspunsurilor pozitive referitor la automedicație este mai mare, se constată necesitatea de a efectua o activitate explicativă de promovare a modului sănătos de viață și riscurile automedicației.

Atitudinea pozitivă referitor la problema discutată este caracteristică pentru mulți farmaciști, pe când majoritatea medicilor au o atitudine mai vigilentă.

Reieșind din cele relatate, pentru rezolvarea problemei automedicației este necesară elaborarea unui concept al autotratamentului, determinarea listei stărilor patologice, în care este posibilă automedicația. Este necesară reeditarea anuală a listei substanțelor medicamentoase eliberate fără prescripție medicală, editarea publicațiilor științifico-populare periodice, broșurilor, foilor volante, programelor instructive (inclusiv la televiziune) pentru populație și specialiști, ameliorarea calității informației, obținute din instrucțiunile pentru utilizarea medicamentelor.

Lipsa timpului, cunoașterea unor remedii pentru diferite afecțiuni, ignorarea sau minimalizarea importanței unor simptome sunt motivele, care de foarte multe ori, împiedică pacientul să ajungă la medic și îl determină să recurgă la arsenalul de cunoștințe medicale, de care dispune, pentru a se autotrata sau chiar împrumuta din experiența unor rude, vecini, prieteni care au obținut succese de manieră similară. Abia atunci când succesul terapeutic nu se obține sau când lucrurile se agravează, vizita la medic apare ca un imperativ.

De ce o vizită la medic și nu autotratament? Motivația ar consta în faptul că medicul poate stabili cu precizie diagnosticul, recomandând un tratament țintit; simptomele, care uneori par banale, pot ascunde o patologie mult mai complexă; nu există medicament fără contraindicații sau efecte adverse, iar posibilitatea erorii în autotratament, cu consecințe importante, este semnificativ crescută. Drept exemplu ar putea servi banala durere de cap pe care, de obicei, majoritatea persoanelor o tratează administrând un analgezic obișnuit, și care poate avea etiologie diferită, cum ar fi: simptomul prodromal în cadrul unei viroze, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială, tulburările de vedere, sinuzita, spondiloza cervicală, insuficiența circulatorie vertebro-bazilară etc. Medicul este singurul

în măsură să stabilească cauza, în urma examenului clinic și/sau a investigațiilor suplimentare și să ofere tratamentul țintit. Un diagnostic precoce este necesar și deosebit de important nu numai pentru cazul luat în discuție, întrucât depistarea unor boli în stadiul incipient și instituirea tratamentului țintit previn apariția complicațiilor. Pentru fiecare din cauzele expuse mai sus, tratamentul se bazează pe principii diferite. În hipertensiunea arterială, scăderea tensiunii prin tratament cu antihipertensive determină și remiterea cefaleei, corectarea tulburărilor de vedere conform indicației medicului oftalmolog determină și dispariția cefaleei; în cazul spondilozei cervicale, antiinflamatoarele rezolvă și problema cefaleei, alături de care este necesar tratamentul conform indicațiilor medicului de specialitate.

Concluzii

Posibilitatea realizării autodiagnosticului corect și a autotratamentului eficient este mult mai mică decât în cazul consultării medicului, ceea ce poate întârzia instituirea tratamentului necesar sau poate duce chiar la o abordare terapeutică greșită. Dacă la acest lucru se mai adaugă și faptul că orice medicament prezintă efecte secundare și contraindicații, este clar că, din tot arsenalul terapeutic, numai medicul

poate stabili tratamentul adecvat, cu beneficiu maxim și risc minim. O altă posibilitate de tratament este sfatul vecinilor, prietenilor, rudelor care consideră că au obținut succese prin autotratament și care recomandă oricui medicamentul respectiv, iar dacă acesta a fost promovat și în mass-media, pacientul este convins cu multă ușurință și autotratamentul este garantat, dar spre regret – ineficace și posibil cu urmări nedorite și grave. Nu se ține cont de faptul că nu există panaceu universal, nici măcar farmacologic, că răspunsul la un medicament diferă de la individ la individ sau că orice medicament prezintă și efecte secundare, chiar dacă el poate fi eliberat fără prescripție medicală.

References

1. Ghicavii V. The drug: benefit or injury. Chisinau: S.C. editorial-poligrafical company, Central Printing Works, 2004;642.
2. Rational drug use: consumer education and information – WHO. 1996;50.
3. Ghicavii V, Bacinschi N, Gusuila Gh, et al. Clinical Pharmacology. Chisinau: Editorial-Poligrafical Center of SUMP. 2009;1067.
4. Ghicavii V. Drugs and their rational use. Chisinau: S.C. editorial-poligrafical company, Central Printing Works, 2004;642.
5. The list of drugs which can be released from pharmacy without prescription (OTC list) reassessed and consented by Drug Commission based on order No 21 of Midical Agency of the Republic of Moldova from 12.05.06. (Report No 12 from 26.12.2013). Chisinau, 2013;90.

The role of gallbladder motor dysfunction and infection in the development of cholelithiasis, etiopathogenic aspects

V. Hotineanu, *V. Moraru, P. Bujor, S. Bujor

Department of Surgery No 2, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: viorel_moraru@ymail.com. Manuscript received April 16, 2014, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Gallstones represent a common and costly health problem and calculous cholecystitis is the most prevalent gastroenterological disease which requires a surgical treatment. The changing epidemiology of gallstone disease is reflected by a marked shift in its composition and necessitates the definition of target populations for future non-surgical and surgical therapies. The pathogenesis of gallstone disease is suggested to be multifactorial and many risk factors are not modifiable such as ethnic background, increasing age, female gender and family history or genetics. Classification of gallbladder stones and analysis of the clinical characteristics of each type of stone provide a theoretical basis for the study of the formation mechanism of different types of gallbladder stones. By virtue of their active role in the enterohepatic circulation of bile salts, impaired gallbladder emptying and infection transit not only contribute to the „lithogenic” state, but also perpetuate it.

Conclusions: It is revalued the role of infection in etiopathogenesis of cholestasis through the current concepts of lithogenesis. It is concluded that any disturbance of the activity of the gallbladder may not be reflected in terms of etiopathogenetic on the hepato-bilio-pancreatic area and biliary cholelithiasis is not an exception in this regard.

Key words: cholelithiasis, gallbladder dysmotility, infection.

Rolul disfuncției motorii a colecistului și infecției în evoluția colelitiazii: aspecte etiopatogenetice

Primele relatări în Europa referitoare la colelitiaza veziculară sunt atribuite sec. XIV-XV, iar cele mai numeroase cercetări au fost efectuate în sec. XX, fapt determinat de o escaladare substanțială a morbidității prin această patologie. Colelitiaza veziculară reprezintă o patologie plurifactorială

(cu mecanisme intrinseci și extrinseci), caracterizată prin perturbări ale proprietăților de dispersie a particulelor biliare, asociate cu procese de aglomerare, agregare și formare a calculilor biliari, punct de plecare a evoluției și persistenței inflamației cronice a peretelui vezical. Afecțiunea ocupă un

loc aparte în patologia zonei hepato-bilio-pancreatice, cu o importanță notorie în ceea ce privește diagnosticul etiologic, cât și din punct de vedere al impactului asupra funcției organelor adiacente.

Conform concepțiilor contemporane, suprasaturația bilei cu colesterol este necesară, dar nu constituie o condiție suficientă pentru formarea calculilor biliari, iar modificările proprietăților coloidale ale bilei cu creșterea producției de mucus și depunerea cristalelor de colesterol reprezintă un factor complementar, și nu un element decisiv în dezvoltarea colelitiazei biliare [1]. În acest context, literatura de specialitate cataloghează disfuncția vezicii biliare drept o condiție necesară, *sine-qua-non* litogenezei biliare [2], exteriorizată în primul rând, fie prin modificările propriu-zise ale motilității și tonicității vezicii biliare (distonie și diskinezie), fie prin tulburările funcționale ale aparatului sfincterian al căilor biliare extrahepatice [3].

Diskineziile sistemului biliar sunt definite drept contracții neconcordanțe, insuficiente sau excesive a vezicii biliare și a sfincterelor Oddi, Lutkens, Mirizzi [4]. Punctul de plecare a diskineziilor căilor biliare extrahepatice reprezintă perturbările interacțiunii sistemelor de inervație și a celui paracrin, care coordonează succesivitatea de contracție și relaxare a vezicii biliare și a sistemului sfincterian, în particular al sfincterului Oddi [5].

Funcția motorie a vezicii biliare și a tractului biliar este dependentă în mare măsură de influența componentelor simpatic și parasimpatic ale sistemului nervos autonom [6]. Distonia sistemului nervos autonom, consolidarea sau slăbirea impulsurilor vagale și celor simpatică pot deteriora consistența contractilă a musculaturii vezicii biliare și relaxarea sfincterelor, contribuind la congestia și retenția bilei [7].

Concomitent, are loc modificarea funcției de rezorbție și concentrație a vezicii biliare prin creșterea absorbției apei și a unor substanțe organice caracteristice bilei [8]. Astfel, la bolnavii cu colelitiază veziculară (CLV) se observă scăderea raportului „concentrația acizilor biliari în bila v. biliare”/ „concentrația acizilor biliari în bila hepatică” de la valori fiziologice spre 4-2/1; a fosfolipidelor – 4-2/1; a bilirubinei – 2/1; proteinelor biliare – 2/1 spre 2/1 [9].

Mai mulți cercetători sugerează, că hipokinezia vezicii biliare constituie un factor de risc al etiopatogeniei colelitiazei [2, 4], ce corelează cu concepția unui proces evolutiv comun al afectării vezicii biliare, cu etape consecutive interdependente: diskinezie, colecistită cronică acalculoasă, slăbiciune biliară, colelitiază biliară [3, 6].

În diverse studii, se remarcă creșterea volumului vezicii biliare în cadrul colelitiazei comparativ cu lotul de control [10]. Diminuarea funcției evacuatoarei este atribuită micșorării vitezei de sintetizare și concentrației de colecistochinină în serul sanguin [9]. Golirea colecistului decurge mult mai lent atunci, când bila sa este suprasaturată cu colesterol [8]. Eventual, acest fapt poate fi condiționat de acumularea unei rate de colesterol absorbită în celulele musculare netede ale peretelui vezical [11]. În același timp, s-a demonstrat experimental *in vitro*, că acizii biliari pot reduce contractibilitatea

celulelor musculare colecistice [12], funcția motor-evacuatorie fiind dependentă de profilul și indicele hidrofil-hidrofob al acizilor biliari [13].

Cea mai mare activitate în această privință posedă acizii biliari secundari, cuprinzând dezoxicolatul și litocolatul (formați în colon ca metaboliți bacterieni ai acizilor biliari primari) [11]. De asemenea, acidul ursodezoxicolic (un izomer al chenodezoxicolatului) precum și o varietate de acizi biliari „aberați” se găsesc în cantitate redusă la persoanele sănătoase, dar sunt produși în cantități crescute la pacienții cu sindroame colestatice cronice, reducând activitatea contractilă a colecistului [14].

Un alt aspect important este reprezentat de modificările circulației entero-hepatice ale acizilor biliari în CLV. Se consemnează, că în colelitiază survine o micșorare esențială (cca de 2 ori) a debitului biliar în intestinul subțire după ciclul primar, urmat de creșterea duratei pasajului duodenal [5]. Corespunzător, la acești pacienți escaladează numărul de cicluri entero-hepatice circulatorii de la 2-3 spre 4-6 în cadrul unei alimentări. Acest fapt determină și facilitează [15, 16]:

- √ creșterea intensității 7α -dehidroxilării bacteriene a acizilor biliari primari cu modificarea lor în cei secundari (acid colic → acid desoxicolic; chenodesoxicolat → lecitină colată);
- √ exacerbarea catabolismului acizilor biliari cu micșorarea nivelului lor;
- √ augmentarea ratei acizilor biliari secundari hidrofobi, implicați în circulația entero-hepatică;
- √ micșorarea vitezei de tranzit al acizilor biliari pe intestinul subțire contribuie expunerii mai îndelungate către procesele de 7α -dehidroxilare bacteriană cu formarea acizilor biliari secundari, ceea ce comportă caracter hepatocitotoxic, agravându-se astfel sindromul colestatic.

Deteriorarea funcției contractile a vezicii biliare are drept consecință o scădere a circulației enterohepatice a acizilor biliari cu creșterea agregării și aglomerării componentelor biliare [11, 16]. La rândul său, hipersecreția colesterolului constituie un mecanism de declanșare a supraproducției arahidonilcitetinei. Escaladarea nivelului ei activează reacția în cascadă de sinteză a prostanoidei, care servește drept cauză a secreției mucinei în vezica biliară [17].

Mucina – gel glicoproteic – asigură nucleația colesterolului cu implicarea lanțurilor de polipeptide hidrofobe, reducând astfel valoarea critică de nucleație cu desființarea joncțiunilor hidro-colesterinice, iar sarcina de consolidare sau „cimentare” a particulelor dispersate este realizată de ionii de calciu. În cazul unui proces inflamator cronic, expresia și concentrația mucinei în celulele epitelului vezicii biliare poate ajunge la 20 mg/ml. Activatorii „interni” ai acestui proces sunt acidul biliar secundar desoxicolic cu caracter hidrofob, arahinodatul de lecitină, radicalii de peroxidați, care în ansamblu activează ciclul prostanoide cu metabolizarea acidului arahidonic în prostaglandine E_2 și F_{2a} ultimii fiind factori proinflamatori [18]. Este importantă anume acțiunea prostaglandinei E_2 , care diminuează tonicitatea musculaturii netede a tractului gastro-intestinal (acțiune asupra

EP₂-receptorilor), inhibă mecanismele de lipoliză, stimulează secreția de mucus, perturbază funcția neurotransmițătorilor (acțiune asupra EP₃-receptorilor) [19]. Astfel, cercetările morfo-histochimice ale peretelui vezicii biliare la bolnavii colecistectomizați în legătură cu colelitiază veziculară acută au consemnat o hiperproducție de prostaglandine în peretele colecistului [20].

Unii autori consideră, că totalitatea de apariție a condițiilor date este determinată de creșterea absorbției colesterolului în peretele vezicii biliare cu creșterea concentrației sale, iar schimbarea funcției contractile reprezintă o repercusiune a acțiunii colesterolului asupra sarcolemelor celulelor musculare netede ale vezicii bilare [21]. Mai mult decât atât, s-a demonstrat că bila suprasaturată cu colesterol induce un proces inflamator aseptice, stimulând în acest fel producerea de mucină, evoluând astfel într-un „cerc vicios” [4, 9, 12].

Cercetările în domeniul patofiziologiei colelitiazii constată următorul fenomen: odată cu acumularea în bilă a peroxidilor lipidici, glicoproteinelor și colesterolului, „cimentate” între ele prin intermediul mucinei, asociate cu un grad redus de concentrație a acizilor biliari, evoluează așa-numitul fenomen de „sladjiliar” (SB) [22]. În acest caz survine o perturbare a proprietăților fizico-chimice cu modificări biochimice ale bilei, favorizate de starea de disfuncție hipokinetică a vezicii biliare [23].

Totodată, un rol deosebit în evoluția acestui proces este atribuit glicozaminoglicanilor, care își schimbă compoziția, contribuind în acest mod la destabilizarea membranelor și accelerarea fenomenului de fuzionare a veziculelor colesterinice în pereții vezicii biliare [9]. Concomitent, specificarea comparativă a compoziției biliare, prelevate din ficat și vezică, atestă că probele biliare hepatice sunt mai puțin saturate. Probabil, acest lucru reprezintă o dovadă suplimentară indirectă în favoarea rolului special al funcției motorii a vezicii biliare în constituirea „sladjiluluiiliar” [1, 24].

Estimarea dinamicii evoluției SB în CLV indică următoarele etape constitutive: sladjiliar difuz → sladjiliar superficial → sladjiliar precipitant → calculiliar colesterolic fără umbră acustică → calculiliar cu umbră acustică. Relația temporară în ceea ce privește consolidarea calculului indică un termen de la 3 până la 36 de luni, în funcție de etiologie [25].

Reducerea semnificativă a funcției contractile a vezicii biliare în litiaza biliară sunt remarcate în multiple cercetări [13], fiind determinată, în prim rând, de reacția slăbită a celulelor musculare netede față de factorul hormonal (colecistochinina) sau insuficiența sa de sintetizare. În același timp, o serie de autori consemnează o prevalență semnificativă a tipului hipomotor de diskinezie, care în asociere cu reducerea raportului colat-colesterolic conduce spre inițializarea CLV [12, 13]. Se observă predominarea acestui tip de dereglări mai ales în grupul de vârstă mai mare de 50 de ani [26], iar rata de incidență nu corelează liniar în funcție de sex, în unele studii fiind mai superioară la bărbați [10].

Așadar, la ora actuală, teoria colesterinică a etiopatogeniei CLV pune multiple întrebări în ceea ce privește etiopa-

togenia afecțiunii la persoanele de sex masculin [27]. Astfel, factorii etiopatogenici la bărbați necesită concretizare, și specificare, fiind probabil implicate, sau asociate alte mecanisme, cu un impact litogenic puternic. Unii cercetători consideră drept factor responsabil de constituire a calculilor biliari procesul inflamator intrinsec al peretelui colecistului [1, 9]. Simultan se menționează, că tulburările motorii și de tonicitate în sine provoacă și contribuie la declanșarea proceselor inflamatorii ale arborelui biliar [3, 6].

În acest mod, se impune necesitatea de a lua în considerație atât concepția „inflamatorie”, cât și ipoteza „metabolică” a patogeniei afecțiunilor vezicii biliare, predecesoare constituirii calculilor biliari [4, 11]. La ora actuală, tehnicile biochimice și morfologice moderne permit detectarea perturbărilor proceselor fizico-chimice ale bilei și ale modificărilor morfologiei peretelui vezicii biliare până și la etapele de inițiere a inflamației bacteriene catarale [8, 14].

Cercetările biochimice ale componenței bilei pe fundal de sladjiliar cu hipotonie a vezicii biliare denotă modificarea indicilor de peroxidare lipidică, schimbarea compoziției lor calitative în plasmă, eritrocite și bilă [8, 21], precum și o creștere a oxidului nitric plasmatic și biliar [22, 23], ultima fiind potențată de mediatorii inflamatori endogeni în cazul unui proces inflamator acut [17, 20].

Acest fapt are o importanță distinctă, luând în considerație stresul oxidativ al epiteliului vezicii biliare cu schimbări ultrastructurale, datorate creșterii semnificative a radicalilor liberi de oxigen [25]. Survine în cascadă o hiperproducție de enzime mitocondriale și citozolice, și în special a xantinoxidazei, exteriorizându-se prin augmentarea proceselor de apoptoză cu alterația funcțională și structurală a celulelor epiteliale [27]. Concomitent, diskinezia hipomotorie a vezicii biliare cu inflamația aseptice a peretelui poate fi provocată și de exacerbarea nivelului de ciclooxygenază-2 (COX-2) în stratul muscular neted, celulele epiteliale și endoteliul vascular [28].

Actualmente, încă nu este pe deplin înțeles procesul de formare a calculilor biliari. Formarea lor *in vivo* necesită un termen îndelungat, este nevoie de ani, ceea ce face practic imposibilă modelarea experimentală și supravegherea dinamică din momentul constituirii nucleului calculului până la stadiul său de consolidare.

O serie de cercetători indică asupra rolului posibil al diferitor tipuri de microorganisme [29], inclusiv și al *Helicobacter pylori* în procesul inflamator al vezicii biliare și dezvoltarea calculilor biliari, în alte cercetări opinia dată este contestată [31]. Kornilovska I. et al. (2001) [30] au stabilit la 50% bolnavi cu colelitiază prezența *Helicobacter pylori*, în circa 30 la sută cazuri fiind identificat *Helicobacter pylori*. ADN-ul bacterian, prelevat din nucleul concremenului biliar, a fost detectat preponderent în calculii pigmentari (87%, bacili gram negativi și floră anaerobă), colesterinici (57%, coci gram pozitivi) și micști (67%, dintre care bacili gram negativi 50%, coci gram pozitivi 40%, anaerobi 10%). Ivanchenkova R. A. [57], studiind probele biliare recoltate intraoperator la bolnavii cu CLV a constatat culturi pozitive în circa 44,5%

cazuri, mai frecvent fiind identificată flora gram-negativă: *Escherichia coli* (25,9%), reprezentării grupului *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (21%), bacterii gram negative (15,6%).

Pe de altă parte, este posibil ca flora microbiană detectată în calculii biliari să comporte un caracter secundar, deci calculul deja format servind drept substrat pentru colonizarea bacteriilor. Din acest punct de vedere se poate presupune că, în cazul când analiza bacteriană a calculului denotă floră multiplă, probabil în astfel de situații prezența bacteriilor este determinată de infectarea secundară a concrementului. Și în mod contrar, dacă examenul bacteriologic relevă doar o singură specie de microorganisme putem presupune un rol primar al factorului infecțios în geneza CLV [31].

La ora actuală, teoria infecțioasă de constituire a calculilor biliari comportă mai degrabă un aspect și interes istoric, factorul infecțios fiind catalogat de marea majoritate a cercetătorilor drept complementar [30]. Cu toate acestea, progresele în domeniul tehnicilor de diagnostic, bazate pe specificarea genomului bacterial, au trezit din nou interes vizavi de concepția sus-nominalizată.

Astfel, recent au fost prezentate rezultatele unui studiu realizat de Wu T. și coaut. (2013) [32], în care se consemnează prezența unei disbioze a microbiotei intestinale, asociată cu CLV colesterinică. Autorii evidențiază o conexiune între constituirea calculilor biliari colesterolici și unii germeni microbieni, în premieră fiind depistate 15 specii cu genome noi (*Proteobacteria phylum*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides vulgates*, *Pseudomonas putida*).

Deci, analizând datele din literatura de specialitate, pu-

tem conchide că la ora actuală nu există o teorie, ce ar putea explica integru mecanismele etiopatogenetice ale colelitiazii, fiind implicați diverși factori declanșatori, cu toate că, până în prezent, cea mai fiabilă teorie a formării calculilor biliari este considerată concepția veziculară. În schema următoare (fig. 1) vom încerca să sistematizăm concepțiile referitoare la etiopatogenia CLV.

Așadar, cea mai semnificativă cantitate de colesterol este dispersată și transportată sub formă de vezicule fosfolipidice, și nu în miceli. Veziculele sunt reprezentate de particule fosfo-lipido-colesterolice, învelite cu un strat monolamenar lipidic - sistemul principal de transport al colesterolului. În vezicule, moleculele de colesterol și colelecitină sunt grupate ca palisada, fiecare conglomerat cristalic fiind înconjurat de un film glicoproteino-veziculos. În anumite condiții, veziculele pot fuziona, formând lipozomi amplii sau conglomerate ale acestora. Agregarea accelerată a veziculelor constituie mecanismul principal de declanșare a proceselor de nucleere biliară cu formarea cristalelor de monohidrat colesterolic, care precede formării calculilor biliari. Factorii de contribuție nucleației sunt reprezentați de staza biliară și/sau un proces inflamator, care se soldează cu fenomenul de sladj biliar, la etapele inițiale cosemnându-se consecutiv sladj biliar difuz, →superficial →precipitant, însoțit de inflamație cronică aseptică.

După cum s-a menționat mai sus, evoluția colecistitei cronice inițial acalculoase este însoțită de un exces de secreție a mucinei glicoproteice pe fundal de activare a cascadei prostanoide și eliberarea de substanțe proinflamatorii

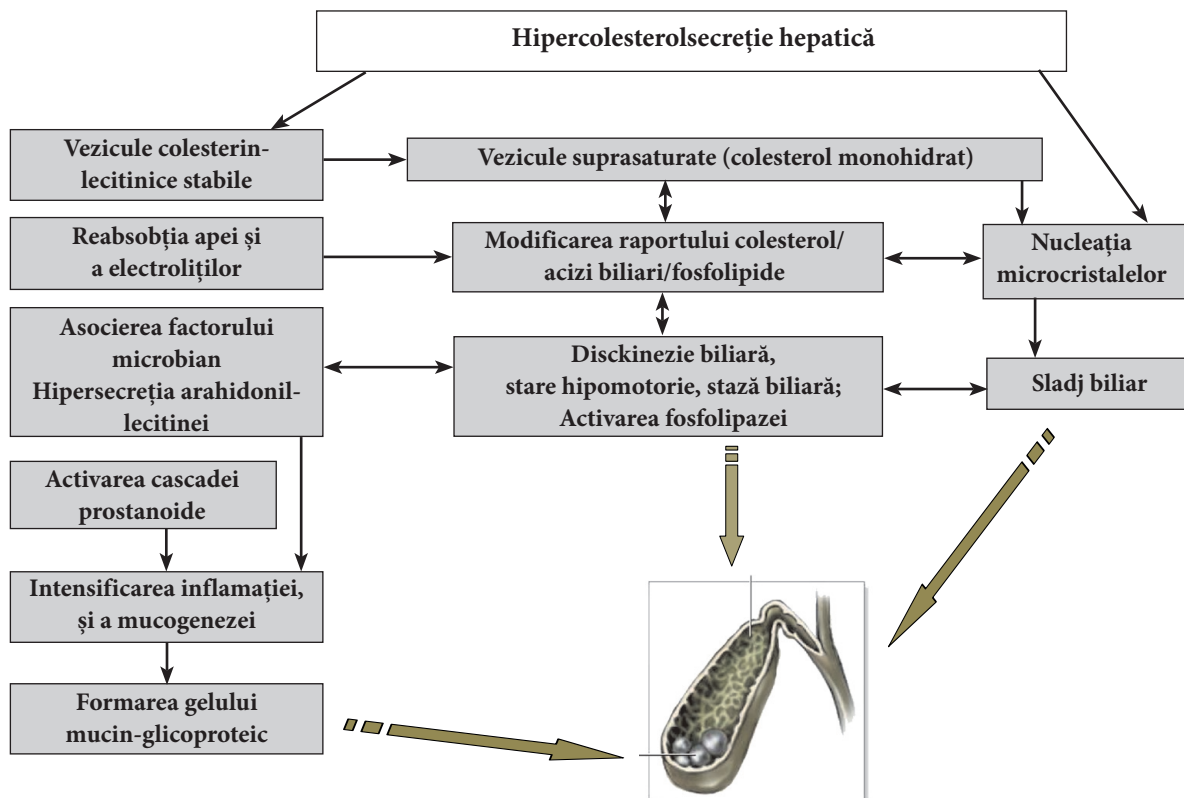


Fig. 1. Schema etiopatogeniei colelitiazii veziculare conform concepțiilor contemporane.

(prostaglandine, leucotriene). Concomitent cu acumularea produselor de peroxidare lipidică, care servește drept principala verigă de legătură în constituirea CLV, survin modificări compoziționale ale bilei, exteriorizate prin deteriorarea raportului colesterol/săruri biliare/fosfolipide și exacerbarea nivelului de acizi biliari secundari hepatocelulari toxici. Pe lângă acestea și nu în ultimul rând, evoluează o creștere a ciclicității entero-hepatice de metabolizare a acizilor biliari, iarăși cu o rată patologică de formare a acizilor biliari secundari, respectiv cu escaladarea absorbției acestor substanțe. Anume aceste modificări biochimice compoziționale ale bilei din colecist condiționează obținerea unor proprietăți litogenice, cu formarea ulterioară a calculilor, cât și menținerea sau intensificarea proceselor inflamatorii ale peretelui colecistului. Astfel, se conturează un cerc vicios, atunci când factorii etiopatogenici inițial primari devin secundari, și *vice-versa*, cei complementari ulterior induc progresarea proceselor inflamatoare și de constituire a calculilor. Prin urmare, în evaluarea mecanismelor de litogeneză colesterolică necesită a fi luat în vedere factorul „vezical”: pe fundal de hipokinezie cu pierdere funcțională a contractibilității asociată cu inflamație cronică și mucogeneză excesivă survine fenomenul de precipitare colesterinică cu nucleație și formarea microcristalelor. Ultimii devin nucleul calculilor în baza conglomeratelor fuzionate și consolidate prin mucin-glicoproteine, în anumite condiții asociindu-se factorul microbial.

Concluzii

Analizând datele din literatura de specialitate, putem concludiona, că tulburările motor-evacuatorii ale sistemului biliar și inflamația peretelui colecistului joacă un rol important în procesele de litogeneză și necesită, la acești pacienți terapie patogenetic adecvată.

References

- Lee SP, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1996;90:677-686.
- Buchner AM. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):905-909.
- Hansel SL, DiBaise JK. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:369-379.
- Portincasa P, diCaula A, Vendemiale G, et al. Gallbladder motility and cholesterol crystallisation in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(4):317-324.
- Bistriz L, Bain VG. Sphincter of Oddi dysfunction: Managing the patient with chronic biliary pain. *World J Gastroenterol*. 2006;12(24):3793-3802.
- George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:322-327.
- Yi SQ, Ohta T, Tsuchida A, et al. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to orphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2066-2071.
- Bear CE, Strasberg SM. Techniques for studying biliary secretion: electrolytes in bile. *Hepatology*. 1994;4(5):25-30S.
- Dowling RH. Review: pathogenesis of gallstones. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(2):39-47.
- Caroli-Bosc FX, Pugliese P, Peten EP, et al. Gallbladder Volume in Adults and Its Relationship to Age, Sex, Body Mass Index, Body Surface Area and Gallstones. *Digestion*. 1999;60(4):344-348.
- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993;649.
- Xiao ZU, Rho AK, Biancani P, et al. Effects of bile acids on the muscle functions of guinea pig gallbladder. *Am J Physiol*. 2002;283:G87-G94.
- Xu QW, Freedman SM, Shaffer EA. Inhibitory effect of bile salts on gallbladder smooth muscle contractility in the guinea-pig in vitro. *Gastroenterology*. 1997;112:1699-1706.
- Carey MC, Gerok W, Loginov AS, et al. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts. *New Trends in Hepatology*. Dordrecht: Kluwer, 1996;64-83.
- Jiang ZY, Han TQ, Suo GJ. Polymorphisms at cholesterol 7 α -hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10(10):1508-1512.
- Carey MC, Duane WC, Arias IM, et al. Enterohepatic circulation. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994;719-767.
- Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):122-129.
- Ashby B. Co-expression of prostaglandin receptors with opposite effects: a model for homeostatic control of autocrine and paracrine signaling. *Biochem Pharmacol*. 1998;55(3):239-246.
- Koshitani T, Kodama T, Sato H, et al. A synthetic prostaglandin E1 analog, alprostadiol alfadex, relaxes sphincter of Oddi in humans. *Dig Dis Sci*. 2002;47:152-156.
- Csendes A, Smok G, Burdiles P, et al. Histological findings of gallbladder mucosa in 95 control subjects and 80 patients with asymptomatic gallstones. *Dig Dis Sci*. 1998;43:931-934.
- Corradini SG, Elisei W, Giovanelli L, et al. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology*. 2000;118(5):912-920.
- Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15:804-816.
- Uchiyama K, Kawai M, Tani M, et al. Pathogenesis of hepatolithiasis based on the analysis of components of intrahepatic stones. *Hepato-gastro-enterology*. 2007;54:1798-1804.
- Cerçi SS, Ozbek FM, Cerçi C, et al. Gallbladder function and dynamics of bile flow in asymptomatic gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2763-2767.
- Bilhartz LE, Horton JD, Feldman M; et al. Gallstone disease and its complications. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;948-972.
- Novacek G. Gender and gallstone disease. *Wien Med Wochenschr*. 2006;156:527-533.
- Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. *J Intern Med*. 2007;261:529-542.
- Czabanka M, Peter C, Martin E, et al. Microcirculatory endothelial dysfunction during endotoxemia—insights into pathophysiology, pathologic mechanisms and clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5(4):266-275.
- Cetta F, Dhamo A, Malagnino G, et al. Fewer infectious manifestations are induced by bacteria entrapped in cholesterol stones than by bacteria in brown pigment gallstone. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):988-990.
- Kornilovska I, Nilsson HO, Abu Al-Soud W, et al. *Helicobacter pylori* and *Helicobacter pullorum* in patients with cholelithiasis. *Gut*. 2001;49(Suppl. 11). abstr. № 12/07, p. A205.
- Soloway RD, Crowther RS. Bacteria and cholesterol gallstones: molecular biology comes to gallstone pathogenesis. *Gastroenterology*. 1995;108(3):934-936.
- Wu T, Zhang Z, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics*. 2013;14:669.

Biochemical markers of fetal central nervous system lesions

N. Boscaneanu

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: bianca27@mail.ru. Manuscript received March 03.2014, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: In prenatal medicine for intrauterine assessment of fetal well being are used different instrumental investigations as Cardiotocography, Ultrasonography with Doppler and more sophisticated such as: Magnetic Resonance Imaging. Innovative approach in perinatal medicine requires discovery of new neuromarkers with high sensibility to neuronal tissue, which can cross hematoencephalic and uteroplacental barrier that can be used for early diagnostic of fetal cerebral tissue lesions and/or for monitorisation of pathologic process progression as well as for assessment of efficacy of medical treatment. A lot of scientific research demonstrated the diagnostic value of neuroproteins in biologic fluids with a predictive value of brain lesions. The most studied markers are: protein S100B, Activin A, Eritropoietin, Chemokins (C-C motif), Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), Glial fibrillary acidic protein (GFAP), Creatine kinase BB (CK-BB), Neurofilament L (NFL). Most promising are Protein S100B and Activin A. Determination of fetal cerebral constituents, especially protein S100B, may be an alternative diagnostic method of neuronal lesion, when classic clinic and imagistic investigations are still silent and therapeutic window is still open, having economic and diagnostic non negligible advantage. S100B protein satisfies all criteria of fetal cerebral lesion marker, motivated by high sensibility and specificity to cerebral tissue, simplicity in execution method, possibility of determination in different biologic fluids.

Conclusion: Modern scientific concept proposes the use of biochemical neuromarkers as alternative to classical instrumental investigations. Most studied and most informative are protein S100B and Activin A. Implimentation of brain lesion markers research may offer important information about fetal cerebral lesion, so, it may be useful in high risk pregnancy.

Key words: neuronal biochemical markers, fetal CNS, high risk pregnancy.

Marcheri biochimici de lezare a sistemului nervos central al fătului

Introducere

Depistarea timpurie și determinarea gradului de severitate a afecțiunilor neurologice fetale au importanță majoră în medicina perinatală. Diagnosticul oportun al leziunilor dobândite ale creierului fetal asigură alegerea conduitei optime a sarcinii și a modalității de naștere, influențând semnificativ morbiditatea și mortalitatea perinatală.

Diversele metode folosite în diagnosticarea leziunilor cerebrale la făt au un rol major în practica obstetricală. Pentru redarea stării funcționale a complexului mamă-placentă-făt sunt utilizate diferite metode instrumentale și de laborator, descrise în continuare.

Așadar, pornind de la necesitatea depistării unor constanți cerebrali, markerul pus în discuție poate oferi informație valoroasă despre lezarea celulară a SNC. Aceste cercetări științifice au concluzionat că măsurarea proteinei S100B în sângele gravidei cu factori de risc are un rol de predicție util pentru hemoragii intraventriculare înainte de apariția datelor clinice, de laborator și ultrasonografice de afectare cerebrală. Astfel, ea este informativă până la apariția modificărilor observate prin investigații instrumentale clasice, atunci când „fereastra” terapeutică este încă deschisă, având un avantaj de diagnostic și economic deloc de neglijat.

Cercetări instrumentale

1. Investigații-standard, cum ar fi ultrasonografia cu evaluarea profilului biofizic, și investigația Doppler a arterelor uterine, ombilicale și cerebrale medii.

2. Recent, a fost introdusă metoda de cercetare prin rezonanță magnetică, cu descrierea minuțioasă inclusiv a sistemului nervos central (SNC) fetal. Această metodă este foarte

informativă, dar în unele cazuri utilizarea ei este nejustificată din cauza costului foarte înalt.

Investigații de laborator

În medicina perinatală sunt necesare noi tehnici de investigație exacte, noninvazive sau miniinvazive, pentru a asigura un diagnostic corect și pentru a alege strategia terapeutică optimă. Sunt promițătoare cercetările indicilor biochimici de leziune a țesutului cerebral în lichidele biologice.

Primii markeri biochimici propuși pentru cercetare (lactatul, izotransferazele, izoformele creatin chinazei, lactat-dehidrogenaza) se caracterizau prin diversitate modestă, asociată cu sensibilitate și/sau specificitate redusă față de țesutul neuronal. Totodată, investigarea acestor markeri este laborioasă și invazivă din motivul colectării mostrelor de sânge și de lichid amniotic fetal prin amnio- sau cordocenteză.

Abordarea inovativă în diagnosticul prenatal necesită descoperirea biomarkerilor capabili de a trece bariera hematoencefalică și bariera placentară, pentru un diagnostic timpuriu al distrugerii țesutului cerebral la făt și/sau pentru a monitoriza progresarea procesului alterant, precum și pentru a aprecia eficacitatea tratamentului aplicat. Actualmente, pentru a îmbunătăți calitatea diagnosticului prenatal al fătului, studiile științifice moderne propun utilizarea markerilor biochimici înalt informativi, cu specificitate și sensibilitate absolută în lezarea neuronală. Cei mai studiați markeri în acest domeniu sunt: S100B, activina A, eritropoietina, chemochinele CCL 18, GFAP și NFL. Dintre cei enumerați, sunt promițători S100B și activina A.

Activina A este un membru al superfamiliei factorului β de transformare, un factor trofic ce mediază diferențierea

și proliferarea neuronilor, fiind un biomarker de hemoragie intraventriculară. Receptorii pentru activină sunt exprimați în neuroni și alte celule ale SNC, iar activitatea neuronală este corijată de expresia mRNA a activinei [1]. Pe modelele animale, în caz de alterare cerebrală excitotoxică, activina are un efect neuroprotector. În stări fiziologice, dirijează formarea coloanei vertebrale, activității comportamentale, anxietății, neurogenezei etc. Ageta, în 2008, și Zheng, în 2009, au demonstrat că la nou-născuții prematuri, care au dezvoltat hemoragii intraventriculare, se observă concentrații sporite de activină A în sângele colectat în primele ore după naștere [2]. Activina A, într-o concentrație mai mare de 0,8 mcg/litru, are un potențial de precizie a hemoragiei intraventriculare cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 93%, cu valoare predictivă pozitivă de 79%. La nou-născuții la termen cu asfixie moderată sau severă, acest marker denotă niveluri sporite, în comparație cu valorile normale de referință.

Eritropoietina este, de asemenea, un biomarker al hemoragiei intraventriculare, iar expresia receptorilor ei se regăsește în astrocite, neuroni și celulele endoteliale ale creierului. Producerea eritropoietinei în cantitate excesivă se observă în situațiile de hipoxie, ceea ce poate altera matricea germinativă și, ca urmare, apare hemoragia intraventriculară. Bhandari a publicat un studiu-pilot prospectiv de cohortă cu includerea a 116 nou-născuți cu termenul de gestație de până la 34 s.a., cercetând concentrațiile serice ale eritropoietinei. În studiul efectuat, 25% dintre nou-născuți au dezvoltat HIV, demonstrată prin examinări instrumentale repetate. La toți nou-născuții cu HIV, concentrațiile eritropoietinei s-au dovedit a fi sporite, concluzionându-se că eritropoietina este un marker de hemoragie intraventriculară. În același studiu, care a inclus și cercetarea markerilor de inflamație, cum ar fi IL6, și pH sangvin, nu s-a observat corelația cu prezența HIV [3]. Este interesantă studierea acestui marker din considerentele ușurinței cercetării lui și rezultatelor foarte rapide, dar metoda de colectare este dificilă din cauza necesității utilizării cordocentezei.

Acidul uric este produsul final al metabolismului purinic. Datorită solubilității sale reduse, este necesară excreția lui renală continuă, pentru a evita acumularea toxică. Concentrațiile sporite de acid uric se datorează sintezei sporite sau excreției laborioase. În cazul evenimentelor hipoxico-ischemice, se acumulează hipoxantine – metaboliți intermediari ai purinelor, iar pe parcursul perioadei de reperfuție, hipoxantinele sunt convertite în acid uric în cantități sporite. Aliefendioglu și coaut., în 2006, au demonstrat că concentrațiile mari de acid uric în lichidul cefalorahidian sunt asociate cu un risc sporit de hemoragie intraventriculară și leucomalacie periventriculară [4]. Rezultatele studiilor științifice în domeniu sunt contradictorii. Sylzn, H.I. Rozycki demonstrează lipsa de corelație a acidului uric în lichidul cefalorahidian și prezența hemoragiei intraventriculare [5].

BB fosfo-creatinchinaza (CPK-BB) este o enzimă exprimată în diferite celule, ceea ce catalizează creatina în fosfocreatina, fiind un rezervor de energie pentru celulele cu utilizare rapidă de ATP. Amato și coaut. susțin că acest

ferment manifestă o creștere sporită în primele 6 ore după instalarea procesului alterant, în schimb, studiat mai tardiv, nu are valoare de diagnostic. O explicație plauzibilă ar fi că celulele supuse hipoxiei-ischemiei, în special celulele neuronale, își epuizează stocurile de ATP și, respectiv, crește concentrația CPK-BB, pentru a obține mai multă fosfocreatina. După părerea autorilor, acest marker are o valoare predictivă limitată, nefiind specific alterării cerebrale, iar creșterea lui în cazuri patologice are loc doar în primele 6 ore.

Interleuchina 6 și proteina C-reactivă sunt markeri ai inflamației, deaceia nu sunt specifici afectării SNC fetal. Sorokin și coaut., în 2010, au efectuat un studiu de cohortă cu includerea a 475 de gravide asimptomatice, cu risc de naștere prematură. Autorii concluzionează că concentrațiile materne sporite ale acestor markeri se asociază cu un risc înalt de hemoragie intraventriculară chiar și după atingerea termenului matur de sarcină. Este posibil ca factorii materni ai inflamației să reflecte statutul intrauterin al fătului, care poate fi asociat cu afectarea SNC fetal, dar markerii menționați nu sunt neurospecifiți și nu corelează cu gradul și severitatea leziunii neuronale [6].

Biomarkeri ai dilatării ventriculare post-hemoragice

După o hemoragie intraventriculară, trombii formați blochează pasajul prin canalele de drenare a lichidului cefalorahidian, cauzând ventriculomegalie. Ulterior, inflamația cronică, acumularea ionilor de fier, prezența radicalilor liberi condiționează nu numai ventriculomegalie, dar și afectarea materiei albe periventriculare. Ventriculomegalia posthemoragică este asociată cu morbiditate sporită, cauzând în 40% cazuri paralizie cerebrală infantilă [7].

Factorul de creștere și transformare beta 1 (TGF beta 1) este eliberat în lichidul cefalorahidian după hemoragia intraventriculară, moderând sinteza colagenului și fibronectinei în matricea extracelulară. Producerea excesivă de matrice extracelulară poate fi cauza blocării circulației lichidului cefalorahidian. Este recomandată utilizarea markerului TGF beta 1 ca predictor al hemoragiilor periventriculare. Concentrațiile mai mari de 6,5 ng/ml în lichidul cefalorahidian la nou-născuții cu dilatare ventriculară după hemoragii intraventriculare au specificitate de 80% și sensibilitate de 79%, având valoare predictivă pentru șuntarea ventriculară ulterioară. Dar markerul dat poate fi studiat doar din lichidul cefalorahidian.

Factorul de creștere și transformare B2 este asociat scăderii proliferării precursorilor neuronali și inducerii morții celulare în populația de oligodendrocite. Acest marker însă poate fi depistat doar în lichidul cefalorahidian și sunt necesare noi studii pentru a fi validat [8].

Proteinele matricei și metaloproteinazele (MMT). Toate celulele SNC sunt potențiale de eliberarea metaloproteinazelor-9. Sporirea MMT-9, probabil, reflectă epuizarea proteinelor matricei extracelulare. Russel și coaut., în 2008, au demonstrat că creșterea concentrațiilor metaloproteinazelor-9 în lichidul cefalorahidian, în cazuri de hemoragii periventriculare, reflectă probabil remodelarea tisulară după hemoragiile intraventriculare, cu dilatare periventriculară ulterioară.

Utilizarea acestui parametru biochimic mai are nevoie de studii de validare pe un eșantion mare de pacienți [9].

Inhibitorul activinei plasminogenului 1 este produs de celulele vasculare endoteliale și reprezintă unul dintre principalii inhibitori ai activării plasminogenului tisular și ai urochinazei, deci este activator al fibrinolizei. Hansen și coaut., în 2011, au demonstrat că cantitatea acestei substanțe în lichidul cefalorahidian crește în cazul afectării hipoxico-ischemice a SNC fetal. Este un biomarker promițător, dar se cer noi cercetări în domeniu [10].

Concentrația neurofilamentului median și a proteinei acide fibrilare gliale (NFM și GAFFP) crește simțitor – de 20-200 de ori – în caz de afectare cerebrală, prin comparație cu lotul de control. Ambii markeri sunt promițători, dar au dezavantajul că necesită studierea lor în LCR. Astfel, sunt necesare noi cercetări științifice pentru confirmarea importanței lor de diagnosticare [11].

Biomarkerii leucomalaciei periventriculare

Leucomalacia periventriculară este o afectare a materiei albe a creierului, care apare, conform mai multor autori, la aproximativ 50% din nou-născuții prematuri cu masa mai mică de 1500 gr la naștere. Leucomalacia periventriculară este asociată cu scăderea volumului cortexului cerebral al talamusului și al ganglionilor bazali. Această patologie cerebrală, în 90% cazuri, este asociată cu diverse deficite neurologice, inclusiv cu paralizie cerebrală infantilă, defecte de atenție, cognitive și comportamentale. Diagnosticul de leucomalacie periventriculară este, de obicei, stabilit tardiv, la etape avansate, când deja apar modificări la investigația USG și RMN.

Proteina precursora beta amiloidă (beta APP) și fractina sunt markeri ai distrugerii difuze axonale, corespunzătoare stadiilor începătoare de leucomalacie periventriculară, deoarece sunt propuși ca markeri pentru depistarea timpurie a patologiei date [12]. Beta APP și fractina ar putea contribui la înțelegerea patogenezei distrugerii axonale difuze și a funcției neuronale alterate [13].

Proteina S100B. Descoperirea recentă a neuromarkerului biochimic – proteina S100B – a contribuit semnificativ la cercetarea și practica medicală. În ultimii ani, multiplele studii științifice confirmă importanța diagnosticului proteinei date ca marker al afectării SNC al fătului, depistată în sarcină în diverse medii biologice, cum ar fi:

- sângele gestantei;
- lichidul amniotic;
- lichidul cefalorahidian;
- sângele fetal.

La nou-născut, această proteină poate fi depistată în:

- lichidul cefalorahidian;
- sângele periferic;
- urină;
- salivă.

Posibilitatea aprecierii rapide a concentrației acestei proteine și universalitatea dispersiei ei în mediile lichide, o face potrivită pentru utilizarea în mai multe specialități medicale, inclusiv în obstetrică și neonatologie.

Denumirea S100 vine de la solubilitatea sa în soluție saturată 100% sulfat de amoniu. În prezent, sunt cunoscute peste 20 de membri ai acestei familii, care sunt caracterizați și prin prezența unei perechi de EF branșe, calciu liante. Masa sa moleculară este de 10 KDa, fiind caracterizată de absența grupelor lipidice și glucidice (având caracter holoproteic). Referindu-se la o familie de proteine cu masă moleculară mică, pe larg distribuită în SNC, aceasta se produce în mare parte de astrocite, localizate în glie și în celulele Schwan.

Studiile științifice ale savanților Kligman și Marshak, în 2010, confirmă rolul esențial al proteinei S100B în dezvoltarea fiziologică și în menținerea homeostazei țesutului nervos central prin acțiuni intra- și extracelulare, având un rol semnificativ în diferențierea, proliferarea și apoptoza celulei neuronale.

Intracelular, în condiții fiziologice, S100B are rol semnificativ în:

- menținerea citoscheletului;
- metabolismul energetic;
- transmiterea semnalului.

Fiind calciu-sensibilă, modulează activitatea biologică prin aderarea la calciu, menținând homeostaza calciului intracelular. În condiții patologice, proteina dată este specifică distrugerii neuronale, trece bariera hematoencefalică la făt, trece bariera placentară și poate fi depistată în sângele periferic. Nivelul sporit al acestei proteine este asociat cu diverse afectări ale SNC și corelează cu gradul de severitate a afecțiunii.

Aproximativ 5% de proteină S100B poate fi regăsită și în spațiul extracelular al țesutului cerebral, explicând rolul său în menținerea funcțiilor fiziologice extracelulare:

- pasaj transcelular;
- comunicare intercelulară rezultată din interacțiunea proteină-proteină cu diferite molecule intracelulare sau membranare;
- efect fiziologic paracrin;
- contribuie la organizarea structurală intracelulară, interacționând cu trei proteine majore ale arhitectonicii celulare: tubulina, proteina Tau și proteina glială fibrilară acidă (GFAP) [14].

Prin utilizarea metodelor imunologice și radiometrice a fost posibilă măsurarea concentrațiilor plasmatice fiziologice, care corespund la 0,02-0,10 micrograme pe litru. Concentrații sporite ale acestei proteine în mediile biologice, cum ar fi lichidul cefalorahidian, urina, sângele, saliva, trădează o eliberare celulară patologică cu rol citotoxic. Perioada de înjumătățire este de 30 de minute. Aceasta înseamnă că orice persistență sau sporire a concentrației S100B reflectă eliberarea continuă a proteinei din țesuturile afectate și, deci, menținerea sau progresarea procesului patologic. Dozarea proteinei evaluate în fluidele biologice a permis stabilirea corelației dintre cifrele patologic majorate ale proteinei în diverse afecțiuni, în special ale SNC. Această augmentare poate avea două origini: o superexpresie genetică cu sporirea eliberării din țesutul cerebral (trisomie 21, maladia Alzheimer), tumorală (melanom malign) sau o eliberare de proteină S100B in-

tracelulară consecutivă unei lize celulare cerebrale (traumă, hemoragii intraventriculare, hipoxii severe etc.).

Efectul fiziopatologic al proteinei cercetate depinde de concentrațiile ei. În concentrații fiziologice, nanomolare, *in vitro*, pe parcursul maturizării creierului, are efect neurotrofic, stimulând proliferarea neuronilor și a celulelor gliale în cortexul cerebral. S-a observat că S100B, în concentrații fiziologice, reduce rata apoptozei celulare și a pierderii funcției mitocondriale în cazul hipoxemiei. În contrast cu cele expuse, în concentrații micromolare, deci patologice, S100B extracelular poate avea efecte devastatoare.

Conform opiniei savanților Francesca Temporini și Luca Moresco, în caz de distrugere celulară a SNC fetal, cel mai precoce răspuns glial este eliberarea în exces a proteinei S100B, cu afectarea ulterioară a metabolismului țesutului cerebral. Prezența acestui component în circuitul sistemic se datorează sporirii permeabilității barierei hematoencefalice fetale, ce survine în situațiile compromise de hipoxie-ischemie și inflamație. Ulterior, concentrația sporită de S100B în spațiul extracelular este urmată de eliberarea componentelor proinflamatori, citotoxici, având efect neurotoxic prin inducerea apoptozei celulei neuronale. Moartea apoptotică a neuronilor se produce prin interacționarea cu receptorul RAGE (receptorul avansat al produsului final de glutadion), cauzând sporirea eliberării din astrocite a speciilor reactive de oxigen, eliberarea oxidului nitric, citocromului și activarea cascadei caspasei. Aceste modificări provoacă schimbări neuropatologice în procesul neurodegenerării, cu activizarea microgliei și efect inflamator asupra SNC.

Cercetările științifice de ultimă oră au pus în evidență următoarele:

- Concentrațiile sporite de S100B s-au regăsit în toate cazurile de RDIU, în care mecanismele de adaptare a hemodinamicii cerebrovasculare s-au manifestat prin apariția efectului "brain sparing".
- În studiile care au inclus nou-născuții la termen, la care s-au depistat hemoragii intraventriculare sau encefalopatie hipoxico-iscemică, concentrația plasmatică a acestei proteine a fost semnificativ mai înaltă.
- În neonatologie, atât la nou-născuții la termen, cât și la cei pretermen, nașterea cărora a fost complicată prin asfixia nou-născutului, creșterea valorilor proteinei S100B peste limitele fiziologice a fost predictivă pentru hemoragii intraventriculare și rezultat neurologic rezervat.

Proteina S100B nu este în totalitate neurospecifică, sintetizarea ei se regăsește și în histocite, adipocite, în celulele dendritice și melanocitele pielii. Însă concentrația acestei proteine în celulele enumerate este de 30-100 de ori mai mică decât în celulele glii, neavând valoare de diagnostic decât în cazul melanomului, în care se denotă concentrații majore de S100B [15].

Patricia Nardin (2008) [16], subliniază necesitatea aprecierii concentrației acestei proteine, care s-a dovedit a fi valoroasă în caz de sarcini compromise cu RDIU și insuficiență circulatorie în complexul uter-placentă-făt.

Biomarkerul adus în discuție posedă valoare predictivă și de diagnostic în medicina perinatală, precum și în neurologie, neurochirurgie.

• S-100B și traumatismul cranian

A fost demonstrată valoarea prognostică a proteinei date în caz de traumatisme craniene severe. Concentrația plasmatică a proteinei S100B este semnificativ mărită după un traumatism cranio-cerebral sever, cu scorul Glasgow < 9 la momentul admiterii pacienților în spital. Sporirea proteinei date este un excelent biomarker predictiv de deces al pacienților cu sechele cerebrale majore ireversibile. Dar cel mai important rol al proteinei date este în cazul diagnosticării traumei cranio-cerebrale minore sau moderate, caz în care scanerul cerebral sau examenul clinic are o sensibilitate insuficientă. Un șir de studii internaționale demonstrează importanța determinării timpurii a concentrațiilor plasmatice ale proteinei S100B și integrarea ei printe alte investigații de diagnostic, pentru aprecierea severității traumei cranio-cerebrale și a evoluției traumei pe termen scurt sau lung [17, 18, 19].

Hemoragii intraventriculare

Survenirea unei hemoragii intracerebrale conduce spre o creștere semnificativă a concentrației proteinei S100B în lichidul cefalorahidian și în plasmă. În cazul pacienților cu hemoragii intracraniene, supravegheați pe parcursul a trei luni, se observă o corelație între concentrațiile markerului dat și severitatea procesului, prognosticul nefavorabil sau sechelele grave ireversibile. În cazul bolnavilor cu patologie cranio-cerebrală, concentrația plasmatică mărită și menținută la valori sporite în primele zile are un prognostic nefavorabil, până la apariția semnelor clinice și paraclinice de debut al hemoragiei. Totodată, concentrația sporită de proteină restantă după normalizarea parțială sau totală denotă apariția unui vasospasm cerebral, acesta fiind o complicație frecventă a hemoragiilor intracraniene, și conferă acestui marker o valoare prognostică a evoluției unui atac cerebral. Experiența Spitalului Pitié-Salpêtrière (Paris) în acest domeniu, pe parcursul a mai multor ani, constă în dozarea proteinei S100B administrată de două ori pe zi, pe parcursul primelor 2 zile după hemoragia intracraniană.

References

1. He JT, Mang H, Mei CL, et al. Neuroprotective effects of exogenous Activin A on oxygen-glucose deprivation in PC 12 cells. *Molecules*. 2012;17:315-327.
2. Yheng F, Adelsberger H, Muller MR, et al. Activin tunes GABergic neurotransmission and modulates anxiety-like behavior. *Mol. Psychiatry*. 2009;14:332-346.
3. Bhdari V, Buhimschi CS, Han SZ, et al. Cord blood erythropoietin and interleukin 6 for prediction of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Journal of Maternal, Feto-Neonatal Medicine*. 2011;24:673-679.
4. Aliefendioglu D, Gursoy T, Hazran KM, et al. Can cerebrospinal fluidic acid levels differentiate intraventricular hemorrhage from traumatic tap? *Biologic. Neonat*. 2006;90:268-272.
5. Sylzn GD, Rozycki HI. Lack of prognostic significance of early elevated serum uric acid levels in low birth weight infants. *Biologic. Neonat*. 2003;253-257.
6. Sorokin J, Romeo R, Mele L, et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein and matrix metalloproteinase-a-9 concentrations as risk factors for preterm birth 32g.w. and adverse neonatal outcomes. *American Journal of Perinatology*. 2010;27:631-640.

7. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Archives Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:223-229.
8. Chow L, Soliman A, Zandian M, et al. Accumulation of transforming growth factor-beta 2 and nitrated chondroitin sulfate proteoglycans in cerebrospinal fluid correlates with poor neurologic outcome in preterm hydrocephalus. *Biology of the neonate.* 2005;88:1-11.
9. Rossell A, Cuadro E, Ortega A, et al. MMP-9 positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier break-down and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39:1121-1126.
10. Hansen A, Whitelaw C, Lapp A, et al. Cerebrospinal fluid plasminogen activator inhibitor-1: a prognostic factor in posthaemorrhagic hydrocephalus. *Acta Paediatrica.* 2009;86:995-998.
11. Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in new-borns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD 000216, 2001.
12. Haynes RL, Billards SS, Borenstein NS, et al. Diffuse axonal injury in periventricular leukomalacia as determined by apoptotic marker fractin. *Pediatric Research.* 2008;56:656-661.
13. Escobar MD, Weiss Michael D. Biomarkers of fetal brain injury in premature infant. *Frontiers in neurology.* 2013;3:1-5.
14. La proteine S100B: biomarqueur de diagnostic et de suivi de lesions cerebrales aigues. *Spectra Biologie.* 2007;158:40-45.
15. YordanT, Erenler AK, Baydin A. Department of Emergency Medicine, Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Samsun. *Journal of Pakistan Medical Association.* 2011;12-14.
16. S100B protein in Biological Fluids: a tool for Perinatal Medicine. 2008;211-216.
17. Ingebrigtsen T, Romner B, Trumpy JH. Management of minor head injury: the value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2009;4:29-33.
18. Vos Pe, Lamers KJB, Hendriks JCM, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology.* 2004;62:1303-1310.
19. Biberthale P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock.* 2006;25:446-453.

The psychopharmacologic management of suicidal risk in patients with schizophrenia

O. Turcanu

Emergency Department, Hospital of Psychiatry, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: oleg.turcanu@gmail.com. Manuscript received March 04, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Managing the risk of suicide of patients with schizophrenia presents numerous challenges for clinicians. Compared with the general population, these patients have a risk of 8.5 percent more than others to commit a suicide. The literature that discusses the risk management of suicidal patients with schizophrenia is unanimous in the view that the problem statement requires only an integrated approach through psychosocial and pharmacological measures. The priority belongs to the antipsychotic drugs that can protect against suicidal risk. The second important target of medicine is removing the depressive symptoms in patients with schizophrenia. It is necessary to find out new methods, more effective treatments for suicidal behaviour and ideas of patients with schizophrenia.

Conclusions: The treatment of patients with schizophrenia, that are at risk of suicide, involves a careful assessment of the risk factors and the development of a broad security plan that includes pharmaceutical and psycho-social interventions, which, if persevered for a long time, can minimize the risk of suicide. Carefully and judiciously selected antipsychotic medication may protect against suicidal risk, in this case, first-generation antipsychotics can be effective if regularly administered in adequate doses and invariably combined with antidepressants. Material accumulated evidence argues in favor of the second generation antipsychotics such as clozapine, which, according to some approved estimations, managed to decrease the suicide rate by 88%. Treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia is a task of first value, being well-known that the presence and especially the severity of the depressive status in these patients present a major risk for suicide. Selective receptor inhibitors (SSRI) and serotonin receptors are operators in relieving symptoms in patients with depressive schizophrenia as they can decrease the suicidal ideas.

Key words: suicide, schizophrenia, psychopharmacology management.

Managementul psihofarmacologic al riscului de suicid la pacienții cu schizofrenie

Introducere

Suicidul este una dintre principalele cauze de deces prematur în rândul persoanelor cu schizofrenie [1, 2], iar studiile privind incidența comportamentului suicidal atestă, că pacienții cu schizofrenie prezintă un risc mult mai înalt de suicid decât populația generală, valorile acestuia fiind devansate doar de persoanele cu tulburări de dispoziție severe [2, 3]. Se estimează că cca 40-50% dintre pacienții suferinzi de schizofrenie sunt măcinați de idei suicidare, iar 20-50% dintre aceștia au o istorie de tentative de suicid, inclusiv 4-13% își vor realiza în cele din urmă intenția [4]. O revistă mai recentă a studiilor privind suicidul la pacienții schizofrenici, efectuată de Palmer et

al. [5], anunță o prevalență globală pentru suicid de 4,9%, ceea ce denotă prezența mai multor divergențe în evaluarea acestui indicator. Cele mai multe suicide finalizate se comit la etape incipiente ale bolii, dar riscul de comportament suicidal la pacienții cu schizofrenie persistă pe tot parcursul vieții [5, 6].

În cele ce urmează, ne vom referi la programele curative recunoscute a fi de efect în managementul de durată al pacienților cu schizofrenie și comportament suicidal, mai ales că tratamentul acestora a fost și va rămâne, probabil, încă mult timp unul dintre cele mai problematice, abordarea lui necesitând o maximă individualizare a deciziei curative [2, 3]. Vom analiza literatura de specialitate referitoare la subiectul

propus, pentru a cataloga prioritățile și a contura obiectivele curative reale și dezirabile, în raport cu acest contingent de pacienți psihiatrici gravi.

Pentru a găsi modalități de a diminua suicidele în rândul persoanelor cu tulburări psihice și, în particular, cu schizofrenie, cercetătorii s-au concentrat asupra determinării factorilor de risc prezenți în structura cauzelor definitorii sau favorizante actului extrem. Acest lucru implică identificarea pacienților aflați sub incidența circumstanțelor de ordin biologic, clinic, social, care implică un maxim risc de suicid, astfel încât să se poată pune în aplicare formula cea mai complexă și adecvată de intervenții curative [7, 11].

Reieșind din datele acumulate în numeroase studii desfășurate la subiectul circumstanțelor de risc suicidar, s-a ajuns la delimitarea unui număr impresionant de factori, situații, condiții și precondiții, care contribuie la constituirea comportamentului suicidar. În cele din urmă, s-a ajuns la o **ierarhizare a factorilor cu cea mai mare greutate** în apariția acestui fenomen [7, 8].

Conform celor mai mulți autori și grupuri de experți în domeniu, factorii de risc includ în primul rând [8]:

- a) *tentativele anterioare de suicid;*
- b) *depresia majoră asociată de disperare;*
- c) *simptomele psihotice și neîncrederea în efectul salvator al tratamentului urmat;*
- d) *discontinuitatea tratamentului;*
- e) *non-complianța.*

Majoritatea celor cu risc major au o evoluție gravă a maladiei, care a debutat la o vârstă precoce, având și un istoric cu spitalizări prelungite, cu recidive frecvente și fiind consumatori de antipsihotice în doze mari [8, 9].

Indiferent de gravitatea maladiei, este foarte importantă, adeseori chiar decisivă, lipsa suportului extern care, coexistând cu simptomele depresive, poate deveni factorul final definitoriu al gestului suicidar [2, 3].

Precum am consemnat anterior, suicidul ca fenomen evolutiv pentru pacienții cu schizofrenie apare în primii 10 ani de la debutul bolii, inclusiv 50% din acestea survin în primii 2 ani [7, 8, 10, 12]. Mai mult, riscul persistă în anii imediat următori după diagnosticarea bolii și nu sunt rare cazurile, când riscul se accentuează chiar în primele câteva săptămâni sau luni după externare. Această relație între externare și suicid poate fi rezultatul așa-numitei „depresii post-psihotice” [13, 14]. Adesea, în acest scenariu, specialiștii mai încadrează și faptul unei conștientizări mai sigure a bolii de către pacient și a impactului acesteia asupra vieții ulterioare, după ce la spital s-a reușit ameliorarea fenomenelor de expresie psihotică. Disperarea pacientului poate atinge cote periculoase ce limitează cu decizia de a pleca din viață, deaceia în cazul, în care s-a remarcat acest lucru, se impune o monitorizare sporită și maximă vigilență clinică [10, 11, 12].

Un factor de risc la fel de important este coexistența abuzului de substanțe psihotice și consumul etilic, care accentuează impulsivitatea și izolarea socială [9, 11]. Numeroase studii au constatat o rată înaltă de asociere pozitivă între vechimea fenomenelor psihotice și riscul de suicid la pacienții cu schizofrenie, adică încă o probă pentru inițierea cât mai precoce

a tratamentului antipsihotic, care este necesar nu doar pentru atenuarea simptomelor de boală dar, de asemenea, pentru prevenirea comportamentului suicidar [15].

Bărbații cu schizofrenie se sinucid mai des decât femeile [10, 16, 17]. Nu se știe dacă acest risc crescut este legat de un curs înrăutățit al bolii sau de debutul ei mai timpuriu care, de asemenea, este mai frecvent observat în rândul bărbaților [3, 5]. În orice caz, debutul precoce al bolii, în combinație cu o evoluție mai severă a procesului, care afectează mai dur funcționarea socială și profesională și crește ratele de spitalizare, fac ca bărbații cu schizofrenie să se sinucidă la o vârstă mai tânără decât femeile [7, 9, 12]. Vulnerabilitatea pacienților cu schizofrenie persistă pe tot parcursul vieții, chiar dacă există un interval situat între 40-50 de ani, când se constată mai puține evenimente suicidare [12, 18].

Evaluarea și gestionarea inițială

Absoluta majoritate a pacienților diagnosticați cu schizofrenie necesită o evaluare aprofundată a naturii ideății sau a comportamentului suicidar, riscul lor de sinucidere fiind invariabil legat de unul din factorii la care ne-am referit anterior. Odată ce aceștia au fost dezvăluiți și estimați ca forță și expresie, se impune formularea unei decizii clinice și aderența la un program psihofarmacologic în regim de staționar sau de ambulatoriu [18, 19, 21]. Obiectivele tratamentului indicat sunt:

- reducerea sau abolirea simptomelor psihotice;
- diminuarea simptomelor depresive;
- atenuarea sentimentului de demoralizare și disperare a pacientului;
- însuflarea speranței de evoluție spre bine a lucrurilor;
- descifrarea și asistarea atentă a tuturor situațiilor și stărilor cu care se confruntă bolnavul, anxietatea, însemnele abuzului de substanțe psihotice și stupefiante etc. [19].

Există programe complete de tratamente disponibile pentru a trata problema, care include abordări farmacologice și asistență psihosocială de o gamă foarte diversă, dar acestea trebuie de fiecare dată ajustate cazului, considerând observațiile și probele studiilor avizate privind gestionarea tulburărilor afective [19, 20, 21].

În raport cu bolnavii de schizofrenie, se poate vorbi cu certitudine că tratamentul farmacologic singur poate interveni favorabil în diminuarea tendinței suicidare, dar numai asistența psihosocială, așa cum se procedează cu destulă eficiență în situația suicidentului disperat de circumstanțe existențiale – nicidecum. Pentru aceștia, abordarea farmacologică primează, dar invariabil trebuie combinată cu măsuri psihosociale de durată, ca parte a planului de posttratament pentru a spori efectul curei farmacologice [11, 18, 19, 20].

Instruirea personalului în managementul pacientului suicidar cu schizofrenie

Este important ca întreg personalul medical să fie avizat complet cu privire la modalitățile de a interacționa cu un pacient sinucigaș cu schizofrenie, mai ales că printre factorii de risc pentru suicid se includ relațiile proaste cu personalul, ca și dificultatea de acclimatizare la mediul secției de psihiatrie [15, 22]. O componentă de fond a unui mediu propice de tratament este disponibilitatea unui personal pregătit pen-

tru a face față cu anxietatea și disperarea extremă a acestui contingent de pacienți. Personalul este cel care va urmări cu maximă vigilență nu doar disperarea afișată, ci și anxietatea pacientului paranoic, care trebuie considerat ca având un risc crescut de suicid [11, 20, 21, 22].

Farberow et al. [23], care a examinat minuțios cazuistica suidelor în staționările specializate, a consemnat că anume pacienții suicidari au făcut cele mai multe demersuri către personalul spitalului, în care aceștia nu erau de acord cu tratamentul ce li se aplică. Aceste persoane sunt mult mai decise să renunțe la serviciile spitalului, dar anume din acest motiv au stringentă nevoie de asistență și sprijin complex. Morgan și Preot [citați după A. F. Lehman et al., 2004] au descris o stare de „alienare malignă terminală”, care reprezintă un pacient fluctuant, ce invocă exigențe excesive, care îl distanțează de personal și care, în cele din urmă, rezultă cu sentimentul de rejecție, deaceia, este foarte importantă atitudinea înțelegătoare a personalului, care trebuie să rămână la înălțimea preceptelor morale în aceste situații dificile [14, 26].

Abordările farmacologice pentru tratarea pacientului suicidar cu schizofrenie includ ca primă linie de atac substanțele cu efect antipsihotic, deoarece anume după administrarea acestora s-a putut, în sfârșit, vorbi despre un efect jugulant palpabil al crizelor psihotice. Un alt progres real l-au constituit remediile antidepresive, care devin tot mai eficiente și bine tolerate și care au înmulțit și consolidat efectul curativ reușit în raport cu bolnavii de schizofrenie [40, 41].

Prima generație de antipsihotice

Succesele clinice ale preparatelor din prima generație de antipsihotice în tratarea simptomelor pozitive nu au însemnat, însă, și diminuarea clară a riscului de suicid. Ratele de suicid, comparate în perioada 1975-1992, nu anunță nicio schimbare semnificativă sub acest aspect, în pofida administrării la scară tot mai largă a antipsihoticelor [42]. Mai mult, autorii consultați pe parcurs, nu pot confirma cu probe certe cum că aceste medicamente ar fi de ajutor pacientului suicidar [19]. Aceste neconcordanțe pot fi legate de mai mulți factori, inclusiv de ordin metodologic, de erorile în elaborarea studiilor retrospective, ignorarea efectului mai multor circumstanțe asociate, comorbidități, diversitatea preparatelor testate și lipsa de randomizare [43, 44].

Până astăzi, nu este stabilită nici relația doză-efect a antipsihoticelor de primă generație asupra comportamentului suicidar, deoarece, precum o atestă expertizele realizate de o serie de studii, nu există diferențe între dozele zilnice administrate de pacienții cu schizofrenie care au comis suicid și cei care nu au prezentat un comportament suicidar evident [38, 43, 50]. Tot aceste cercetări au demonstrat, că nu se poate aduce nici o probă cum că dozele mai mari sau mai mici de antipsihotice din prima generație ar diminua palpabil expresia comportamentului suicidar al pacienților asistați. Mai mult, chiar unele avantaje observate sunt foarte modeste [43, 48]. În ceea ce privește doza și creșterea acesteia pentru amplificarea efectului protectiv, unele studii retrospective invocă rata mai mare de efecte adverse extrapiramidale, care se pot agrava cu disforie, cu accentuarea stresului subiectiv, agitație, care suscită, cumulativ, un comportament suicidar manifest [45].

Nu se poate, totuși, neglija realitatea că în afara tratamentului cu antipsihotice, fie și de primă generație, pacientul respectiv se află într-un pericol mult mai mare de sinucidere. Wilkinson și Bacon [46], de exemplu, au constatat un risc mai mic de tentative de suicid la pacienții, care administrează cu regularitate antipsihotice de primă generație, iar un alt studiu prospectiv de caz-control, realizat de Johnson et al. [47], urmărea un comportament mai vulnerabil după întreruperea tratamentului cu antipsihotice depot la termenul de 18 luni, în comparație cu pacienții care au fost menținuți pe această medicație. Aceste probe sugerează că antipsihoticele posedă efecte protectoare asupra comportamentului suicidar la pacienții cu schizofrenie [11].

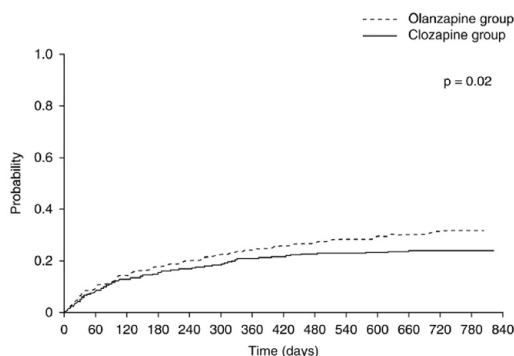
În favoarea efectului antisuicidal al primei generații de antipsihotice s-au expus și concluziile unui studiu realizat în Finlanda [48], autorii acestuia și-au propus un fel de autopsiere psihologică a victimelor prin suicid, argumentând prin material probatoriu că majoritatea pacienților cu schizofrenie, care au murit prin suicid, fie că au administrat doze inadecvate de antipsihotice, fie că au fost non-aderente la terapia prescrisă.

Comparativ cu prima generație de antipsihotice, **remediile de generația a doua** (în primul rând - *clozapina*), au fost mai eficiente în reducerea riscului suicidar. Deși nu au existat studii prospective masive, randomizate, controlate, care să coroboreze efectul analizat sub acest aspect între antipsihoticele de prima și a doua generație, se poate cita un mic sondaj de retrospecție care a constatat, că mai numeroase au fost tentativele de suicidare în rândul pacienților care administrau antipsihotice de primă generație, de vreme ce bolnavii care nu aveau în palmares asemenea tentative se aflau sub medicație cu agenți din a doua generație de antipsihotice [49].

Primele studii care au evaluat efectul protectiv al risperidonei și olanzapinei ca agenți antipsihotici din a doua generație au rezultat cu date destul de neunivoce [49, 50, 51]. De exemplu, un sondaj retrospectiv de 5 ani, bazat pe cercetarea de tip caz-control a dedus, că a existat o rată mai redusă de tentative de suicid pe fundalul medicației cu antipsihotice de a doua generație. În schimb, alte 2 meta-analize, care au estimat ratele de tentative de suicidare în tratamentele cu risperidonă, quetiapină sau cu olanzapină, nu au observat diferențe [52, 54]. Din analiza pe care am efectuat-o asupra studiilor consacrate acestui subiect am dedus, că cele mai sigure ar fi argumentele pentru efectele protective ale clozapinei. Beneficiile clare ale acesteia au fost demonstrate într-un studiu, care a urmărit 88 de bolnavi cu schizofrenie sau tulburări schizoafective, refractari la tratamentele anterioare. În rezultat, dacă în cursul a 2 ani anteriori tratamentului cu clozapină, aceștia avuseseră 22 de tentative de suicid raportate oficial, atunci în următorii 2 ani de la inițierea tratamentului cu clozapină, rata de suicid printre acești pacienți s-a diminuat cu 88% [49].

Aceste avantaje s-au prefigurat și din evaluarea altor studii, printre care ar fi de consemnat cel realizat de Walker et al. [53], care a efectuat o analiză retrospectivă a datelor de morbiditate și mortalitate în rândul a 67000 de pacienți, medicați cu Leponex® (clozapină), folosind Registrul Național (o bază de date a tuturor pacienților care iau clozapină în SUA) și baza de date a Administrației de Securitate Socială [53]. Desigur, nici

aici nu se poate vorbi de un consens. În timp ce majoritatea studiilor sugerează că clozapina reduce considerabil riscul suicidar la pacienții cu schizofrenie, alte studii nu atestă un efect semnificativ, deși apreciază o tendință de ameliorare a frecvenței tentativelor [54, 55].



Day	0	70	182	378	574	742
Clozapine						
cumulative events (no.)	0	43	69	91	100	102
at risk (no.)	490	393	346	308	277	35
Olanzapine						
cumulative events (no.)	0	50	81	112	128	141
at risk (no.)	490	410	365	312	269	39

Fig.1. Rezultatele protective comparate ale medicației cu clozapină și olanzapină [95]. Valoarea P se referă la modelul Cox de regresie proporțională a riscurilor suicidare.

Potkin SG, et al. (2003) a comparat ca forță reductivă clozapina cu olanzapina [54]. Avantajul ar fi clar în favoarea clozapinei (fig. 1) și acesta s-a exprimat cu ameliorări nete ale comportamentului suicidar (HR 0,76; 95%), când s-a diminuat și numărul de tentative de suicid ($p = 0,03$), numărul de spitalizări ($p = 0,05$), de intervenții necesare pentru a preveni suicidul ($p = 0,01$), inclusiv utilizarea de antidepressive ca tratament adjuvant ($p = 0,01$), precum și de anxiolitice ($p = 0,03$).

Expunerea cumulativă pe termen lung (de exemplu o medicație de 7-11 ani) la orice tratament antipsihotic s-a asociat cu o mortalitate mai mică, în comparație cu nicio medicație specifică (HR 0,81; 95%). Un detaliu de consemnat, la pacienții care au solicitat una sau mai multe rețete pentru un medicament antipsihotic, s-a atestat o relație inversă între mortalitate și durata de utilizare cumulativă (HR 0,991; 95%). Mai multe probe, deci, înclină spre afirmația, că utilizarea clozapinei la pacienții cu risc crescut de suicid este benefică [55, 57], doar să se ia aminte și 2 alte aspecte: atunci când clozapina se indică pe o durată de mai multe luni, când pentru a amplifica efectele se impun și doze mai înalte, crește proporțional riscul de a dezvolta reacții adverse. Unele dintre acestea, cum ar fi agranulocitoza, comportă pericole vitale, deaceia, au fost elaborate algoritme de prescriere judicioasă a acestui medicament cu mare forță rezolutivă, inclusiv sub aspectul unei calități a vieții mai bune a pacientului schizofren [57, 62].

Tratarea simptomelor depresive la pacienții cu schizofrenie este o sarcină de primă importanță, deoarece prezența și în special severitatea statutului depresiv la acești bolnavi reprezintă un factor de risc suicidar major [62, 63, 66]. Desigur,

atunci când se evaluează depresia prezentă la un pacient cu schizofrenie, se cer a fi considerate mult mai multe componente cauzale, decât în situația unor depresii de origine exclusiv exogenă. În primul rând, se vor identifica și anula, pe cât este posibil, un set de cauze reversibile ale simptomelor de depresie, cum ar fi abuzul de alcool și droguri ilegale sau disforia și acatizia, secundare medicației cu antipsihotice [65]. Pentru acestea din urmă, se impun soluții farmacologice neamânate, dar numai abordările farmacologice pentru pacientul cu simptome de schizofrenie și tulburări depresive nu sunt suficiente și nici pe departe singurele opțiuni disponibile. Insistăm și aici asupra importanței intervențiilor psihosociale, care sunt considerate modalități oportune pentru a amplifica eficiența curei farmacologice [13, 27, 58, 64].

Ghidurile Asociației Americane de Psihiatrie, care prevăd sugestii și scenarii pentru tratamentul depresiei la pacienții cu schizofrenie, recomandă medicilor să indice medicamente antidepressiv pentru co-morbiditatea unui sindrom depresiv major, ca și pentru întreg spectrul de tulburări schizoafective. Prin urmare, liniile directoare ale acestor indicații prevăd, că antidepressivul este necesar, în special, dacă tulburarea depresivă este severă, când se atestă un stres semnificativ sau în cazul în care acesta interferează cu funcționarea bolnavului [18, 58].

Un detaliu se impune a fi luat în calcul la tratarea simptomelor depresive ale pacientului cu schizofrenie: se va crește maxim doza și durata de medicamente antipsihotice, în primul rând, în cazul în care bolnavul administrează tratamente cu antipsihotice de a doua generație, deoarece acești agenți pot comporta și proprietăți antidepressiv [65]. Medicul ar trebui să fie, de asemenea, vigilent pentru posibilitatea unor interacțiuni farmacocinetice. De exemplu, clozapina și fluvoxamina pot interfereza, rezultând consecințe semnificative [43].

Ghidurile, ediția 1999, ale experților în medicația schizofreniei recomandă ca la pacienții cu schizofrenie și depresie postpsihotică, agenții de primă linie să fie inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei. Potrivit experților citați, dacă aceștia nu sunt de ajutor, se recomandă venlafaxină inițial și apoi bupropion, dacă prima nu a fost efectivă. Conform acestor indicații, un antidepressiv se prescrie urmărind efectul pe o durată de cel puțin 6 luni [66, 67].

Din literatura de specialitate consultată, am dedus că există un material masiv, care denotă eficiența inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei ca potențiali agenți ce pot interveni jugulant în tratarea simptomelor suicidare și doar studii solitare, inclusiv unul destul de recent, nu au putut invoca dovezi justificative pentru operaționalitatea acestui grup de agenți [64].

Eficiența complexului de medicație, care include un antipsihotic și un antidepressiv, indiferent de clasa și sorginea acestuia, este un parametru comensurabil și chiar se impune măsurarea ei cu regularitate. Se stipulează că numărul necesar de tratamente pentru ameliorarea simptomelor depresive a fost decis a fi șase, concluzia fiind făcută în baza unor instrumente valide cum ar fi Scala de evaluare a depresiei Hamilton (HAM-D), Calgary (Scala de evaluare a depresiei – CDR) și unele instrumente suplimentare cum ar fi CGI-A și CGI-S

– scoruri-anchetă care estimează impresia clinică globală de severitate a bolii – agresiunea și ideea suicidară [62, 63, 64].

Abordări psihosociale

Intervențiile psihosociale s-au dovedit a fi, în general, benefice la pacienții cu schizofrenie. Există o varietate de abordări psihosociale disponibile pentru tratamentul pacienților cu schizofrenie și comportament suicidar, dar volumul, spectrul și gradul de eficacitate a unor sau altor programe sunt domenii nici pe departe definite sau studiate plenar [22]. Astfel, numai o abordare integrată, folosind mai multe modalități psihosociale, este considerată valabilă în raport cu pacienții cu schizofrenie [14-22].

Fără a minimiza valoarea tratamentului farmacologic, trebuie să recunoaștem, că bolnavii schizofreni cu ideea sau comportament suicidar au stringentă nevoie de sprijin empatic, care înseamnă îngrijire bio-psiho-farmacologică integrată – singura modalitate de a ameliora atât simptomele pozitive, cât și cele negative [57]. Pentru aceasta, este nevoie să se facă cât mai operativ un bilanț global al riscului suicidar, și să se atenueze cât mai precipitat factorii care accentuează vulnerabilitatea neurobiologică a pacientului. Alte abordări includ terapia ocupațională, susținerea și instruirea familiei, intervenții de psihoeducație, tratament asertiv comunitar, recuperarea abilităților sociale, tratament cognitiv-comportamental, acesta din urmă pare a îmbunătăți cogniția cu diminuarea sau abolirea simptomelor depresive și, de asemenea, a comportamentului suicidar [26, 36, 58-62].

De menționat, că sub acest aspect, se muncește mult și pe toate meridianele lumii, problematica acestui dificil contingent de pacienți, și nu în ultimul rând – de cetățeni și membri cu drepturi umane intangibile, este abordată cu toată seriozitatea. Harkavy-Friedman și Nelson [69] au oferit o analiză panoramică cuprinzătoare asupra principiilor de suport în abordarea riscului suicidar în ansamblu și al celui ce planează asupra pacienților schizofreni în particular, punctând sugestiile de rigoare pentru modul în care clinicienii pot interveni atât în situațiile critice, când cel mai oportun este să se implice echipe multidisciplinare mobile, cât și la etapele ulterioare de îngrijiri, măsurile fiind complexe, etapizate și personalizate maximal, inclusiv pentru a reuși o aderență adecvată la tratamentele care trebuie să-și propună scopuri realiste [58, 59, 68, 69].

Concluzii

Tratamentul pacienților cu schizofrenie, aflați la risc suicidar, implică evaluarea atentă a factorilor de risc și elaborarea unui plan de securitate cuprinzătoare, care implică intervenții farmacologice și psihosociale, care fiind perseverate pe termen lung pot minimiza riscul de suicid.

O componentă de fond a unui mediu propice de tratament este disponibilitatea unui personal pregătit și avizat complet cu privire la modalitățile de a interacționa cu un pacient sinucigaș cu schizofrenie, mai ales că printre factorii de risc pentru suicid se includ relațiile proaste cu personalul și dificultatea de acclimatizare la mediul secției de psihiatrie.

Medicația antipsihotică, aleasă atent și judicios, poate proteja împotriva riscului suicidar și aici pot fi operante inclusiv

antipsihoticele de primă generație, care să fie administrate cu regularitate, în doze adecvate și invariabil completate cu antidepresive.

Materialul probatoriu acumulat pledează în favoarea celei de a doua generații de antipsihotice cum ar fi clozapina, care conform unor estimări avizate, a reușit diminuarea ratei de suicid cu 88%.

Tratarea simptomelor depresive la pacienții cu schizofrenie este o sarcină de primă valoare, fiind bine cunoscut faptul că prezența și, în special, severitatea statutului depresiv la acești bolnavi reprezintă un factor de risc suicidar major.

Numai abordările farmacologice pentru un pacient cu simptome de schizofrenie și tulburări depresive nu sunt nici pe departe suficiente și trebuie completate etapizat și programativ cu intervenții psihosociale, care sunt considerate modalități oportune pentru a amplifica eficiența curei farmacologice.

References

1. Pompili M, Mancinelli I, Tatarelli R. Suicide and schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2003;54:747-748.
2. Montross L, Zisook S, Kasckow JW. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17:173-182.
3. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. Newton (PA): Handbooks in Health Care. 2002.
4. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, et al. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:239-246.
5. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:247-253.
6. Kreyenbuhl JA, Kelly DL, Conley RR. Circumstances of suicide among individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;58:253-261.
7. Allebeck P, Wistedt B. Mortality in schizophrenia: a ten-year follow-up based on the Stockholm County inpatient register. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43:650-653.
8. Pinikahana J, Happell B, Keks NA. Suicide and schizophrenia: a review of literature for the decade (1990-1999) and implications for mental health nursing. *Issues Ment Health Nurs.* 2003;24:27-43.
9. De Hert M, McKenzie K, Peuskens J. Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res.* 2001;47:127-134.
10. Raymont V. Suicide in schizophrenia: how can research influence training and clinical practice? *Psychiatr Bull.* 2001;25:46-50.
11. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1982;141:171-177.
12. Gut-Fayand A, Dervaux A, Olie JP, et al. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res.* 2001;102:65-72.
13. Siris SG, Addington D, Azorin JM, et al. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res.* 2001;47:185-197.
14. Tandon R, Jibson MD. Suicidal behavior in schizophrenia: diagnosis, neurobiology, and treatment implications. *Curr Opin Psychiatry.* 2003;16:193-197.
15. Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S, et al. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study. *Schizophr Res.* 2003;60:47-55.
16. Breier A, Astrachan BM. Characterization of schizophrenic patients who commit suicide. *Am J Psychiatry.* 1984;141:206-209.
17. Cohen LJ, de Testare MA, Brown RL. Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study. *Am J Psychiatry.* 1990;147:602-607.
18. Waern M, Runeson BS, Allebeck P, et al. Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *Am J Psychiatry.* 2002;159:450-455.
19. Meltzer HY, Baldessarini RJ. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1122-1129.

20. Nordentoft M. Prevention of suicide and attempted suicide in Denmark: epidemiological studies of suicide and intervention studies in selected risk groups. *Dan Med Bull.* 2007;54:306-369.
21. Nordentoft M, Jeppesen P, Abel M, et al. OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis: one-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2002;43(Suppl.):s98-s106.
22. Pompili M, Mancinelli I, Girardi P, et al. Nursing schizophrenic patients who are at risk of suicide. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2003;10:622-624.
23. Farberow N, Shneidman E, Neuringer C. Case history and hospitalization factors in suicides of neuropsychiatric hospital patients. *J Nerv Ment Dis.* 1966;142:32-44.
24. De Leo D, Spathonis K. Do psychosocial and pharmacological interventions reduce suicide in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders? *Arch Suicide Res.* 2003;7:353-374.
25. Lauriello J, Lenroot R, Bustillo JR. Maximizing the synergy between pharmacotherapy and psychosocial therapies for schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26:191-211.
26. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2 Suppl.):1-56.
27. Lenroot R, Bustillo JR, Lauriello J, et al. Integrated treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2003;54:1499-1507.
28. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH, et al. Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:328-336.
29. Turkington D, Kingdon D, Turner T. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2002;180:523-527.
30. Tarrier N, Haddock G, Lewis S, et al. Suicide behaviour over 18 months in recent onset schizophrenic patients: the effects of CBT. *Schizophr Res.* 2006;83:15-27.
31. Bateman K, Hansen L, Turkington D, et al. Cognitive behavioral therapy reduces suicidal ideation in schizophrenia: results from a randomized controlled trial. *Suicide Life Threat Behav.* 2007;37:284-290.
32. Ponizovsky AM, Grinshpoon A, Levav I, et al. Life satisfaction and suicidal attempts among persons with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2003;44:442-447.
33. Nyman AK, Jonsson H. Patterns of self-destructive behaviour in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73:252-262.
34. Restifo K, Harkavy-Friedman JM, Shrout PE. Suicidal behavior in schizophrenia: a test of the demoralization hypothesis. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197:147-153.
35. Haghigat R. A discourse for hope: on defenses against suicide in people with schizophrenia. New York: Nova Science Publishers, 2007;189-213.
36. Schooler NR. Relapse prevention and recovery in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Suppl. 5):19-23.
37. Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry.* 2005;187:9-20.
38. Ward A, Ishak K, Proskorovsky I, et al. Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study. *Clin Ther.* 2006;28:1912-1921.
39. Bustillo J, Lauriello J, Horan W, et al. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *Am J Psychiatry.* 2001;158:163-175.
40. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al. Lithium in the prevention of suicidal behaviour and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1805-1819.
41. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD003834.
42. Axelsson R, Lagerkvist-Briggs M. Factors predicting suicide in psychotic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1992;241:259-266.
43. Meltzer HY. Treatment of suicidality in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci.* 2001;932:44-58.
44. Ernst CL, Goldberg JF. Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry.* 2004;12:14-41.
45. Cem Atbaşoğlu E, Schultz SK, Andreasen NC. The relationship of akathisia with suicidality and depersonalization among patients with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13:336-341.
46. Wilkinson G, Bacon NA. A clinical and epidemiological survey of parasuicide and suicide in Edinburgh schizophrenics. *Psychol Med.* 1984;14:899-912.
47. Johnson DA, Pasterski G, Ludlow JM, et al. The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:339-352.
48. Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, et al. Suicide victims with schizophrenia in different treatment phases and adequacy of antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:200-208.
49. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):82-91.
50. Barak Y, Mirecki I, Knobler HY, et al. Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology.* 2004;175:215-219.
51. Spivak B, Roitman S, Vered Y, et al. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:245-250.
52. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology.* 1997;8:671-677.
53. Sernyak M, Desai R, Stolar M, et al. Impact of clozapine on completed suicide. *Am J Psychiatry.* 2001;158:931-937.
54. Potkin SG, Alphas L, Hsu C, et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry.* 2003;54:444-452.
55. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;73:139-145.
56. Tiihonen T, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009;374:620-627.
57. De Hert M, Correll C, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res.* 2010;117:68-74.
58. American Psychiatric Association practice guidelines for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry.* 2003;160(Suppl. 11):1-60.
59. Kerwin R. Preventing suicide [letter]. *Br J Psychiatry.* 2003;182:366.
60. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, et al. The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:500-508.
61. Meltzer H. Suicide in schizophrenia: clozapine, the adoption of evidence-based medicine [commentary]. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:4.
62. Roy A, Pompili M. Management of schizophrenia with suicide risk. *Psychiatr Clin N Am.* 2009;32:863-883.
63. Kasckow J, Fellows I, Golshan S, et al. Treatment of sub-syndromal depressive symptoms in middle-age and older patients with schizophrenia: effect of age on response. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18:853-857.
64. Kasckow JW, Zisook S. Co-occurring depressive symptoms in the older patient with schizophrenia. *Drugs Aging.* 2008;25:631-647.
65. Furtado VA, Srihari V, Kumar A. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Schizophr Bull.* 2009;35:297-298.
66. Treatment of schizophrenia 1999: the expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(Suppl. 11):3-80.
67. Kane J, Leucht S, Carpenter D. The expert consensus guideline series: optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(Suppl. 12):5-19.
68. Addington D, Addington J, Patten S, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *Clin Psychopharmacol.* 2002;22:20-25.
69. Harkavy-Friedman Jill M, Nelson EA. Assessment and Intervention for the Suicidal Patient with Schizophrenia. *Psychiatric Quarterly.* 1997;68(4):361-375.

Organogenesis of biliary pancreaticoduodenal constituents

S. Suman

Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Corresponding author: sumanser@yahoo.com. Manuscript received December 12, 2013, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Human organs and tissues, beginning from the primary stage until the final formation, are subjected to a number of substantial structural changes. Therefore, histogenesis and organogenesis of anatomical formations represent an important source which reveals many morphofunctional features of the human body. The latter has a special meaning in practical medicine, serving as a key moment in the elucidation of the pathogenesis of many diseases. Nowadays, histogenesis and organogenesis of anatomical formations remain an important source for obtaining information about the structure of the human body. The human organs, in their ontogenetic formation and evolution, are subjected to a number of changes, in accordance with both age and individual features. These peculiarities can be highlighted beginning with the embryonic period, referring to all the processes of histo-, organo- and systemic genesis of anatomical formations. It is very complicated to understand the structural peculiarities and functional capabilities of human organs, including those of the pancreatico-biliary ductal system, without taking into account their embryological particularities. Processes and radical reshuffles that characterize the human embryogenesis are a consequence of a long evolution in the development of the vertebrates.

Conclusions: It is elucidate more ample the morphogenesis of the components of coledocopancreaticoduodenale junction, since this information is needed in order to know and to appreciate at its true value the role of the respective components in complex providing of the functions of the digestive system at any age, as well as in the event of their various pathologies.

Key words: embryogenesis, postnatal ontogenesis, coledoco-pancreatico-duodenal junction.

Organogeneza constituentelor joncțiunii biliopancreaticoduodenale

Organele și țesuturile corpului uman, de la stadiul primordial până la formarea definitivă, sunt supuse unui șir de remanieri structurale substanțiale. Așadar, embriogeneza, în special histo- și organogeneza formațiunilor anatomice constituie o sursă importantă, care varsă lumină asupra multor caracteristici morfofuncționale ale corpului uman. Cele din urmă capătă o deosebită semnificație în medicina practică, servind drept cheie în elucidarea patogeniei multiplelor afecțiuni.

Și la etapa actuală, embriologia, mai exact histo- și organogeneza formațiunilor anatomice, rămâne o sursă importantă de obținere a informației referitor la structura organismului uman.

Există un număr mare de publicații care se referă la embriogeneza organelor corpului uman, inclusiv și ale sistemului digestiv [1-18].

Organele corpului uman, în formarea și evoluția lor ontogenetică, sunt supuse unui șir de modificări atât în funcție de vârstă, cât și în plan variațional individual. Aceste particularități pot fi evidențiate, începând cu perioada embrionară, referindu-ne la toate procesele de histo-, organo- și sistemogeneza ale formațiunilor anatomice [19-27].

Д. Б. Бекон (1998) opinează că este foarte complicat de înțeles particularitățile structurale și capacitățile funcționale ale organelor, inclusiv ale complexului biliopancreaticoduodenal, fără a ține cont de particularitățile lor embriologice. Afirmatia a fost susținută în repetate rânduri și într-un șir de relatări anterioare [28-44].

Procesele și remanierile radicale care caracterizează embriogeneza umană sunt o consecință a evoluției îndelungate în dezvoltarea vertebratelor. Dificultățile legate de prelevarea materialului pentru studierea perioadelor inițiale de dezvoltare a embrionilor umani timp îndelungat, au frânat această

direcție a cercetărilor fundamentale. Abia în 1944, a fost obținut în premieră un embrion uman de $7\frac{1}{2}$ zile; ulterior s-au obținut embrioni cu vârste și mai mici, inclusiv de 5 și chiar 2 zile.

Despre procesele de dezvoltare a embrionului în prima săptămână se știe mai mult grație informației obținute în urma studierii materialului respectiv de la maimuțele antropoide.

La om, la fel ca și la alte mamifere placentare, dezvoltarea organismului începe cu stadiul de zigot. După care intervine segmentarea, care reprezintă o particularitate a mitozei, în care celulele fiice (blastomerele), după diviziunea celulară nu intră în perioada G1 ci direct în faza S a ciclului celular. Astfel este asigurată aducerea dimensiunilor celulelor la dimensiunile tipice speciei date. Din blastomerele mici, situate în exterior, se formează trofoblastul; care ulterior, va asigura implantarea produsului de concepție în mucoasa uterină. Blastomerele interne, numite și embrioblast, constituie sursa de formare a celulelor embrionului (primordiul embrionar). La a 4-a zi de dezvoltare, embrionul include în componența sa 8-12 blastomere.

În oviduct, embrionul capătă aspectul de blastocit (veziculă blastomerică). Trofoblastul înconjoară cavitatea veziculei embrionare. La unul din polii veziculei sunt atașate celulele embrioblastului – nodulul embrionar.

La a 7-a zi, după fecundație, embrionul ajunge în cavitatea uterului, unde are loc implantarea. Trofoblastul, cu participarea fermenților săi histolitici, dizolvă mucoasa uterină urmată de concreșterea vilozităților trofoblastului cu endometrul. Degenerării enzimatice sunt supuse epiteliul, stroma, inclusiv pereții vaselor sangvine. Astfel, embrionul devine înconjurat de un lac sangvin, fiind acoperit de un chiag sangvin. Vilozitățile trofoblastului se aprofundează în peretele uterin. Extremele libere ale trofoblastului sunt irigate

de sângele matern – sursă de substanțe nutritive și oxigen pentru embrion. Tot prin trofoblast, din corpul embrionului în sângele matern, se transmit metaboliții.

În timpul implantării, trofoblastul se diferențiază în două straturi: stratul intern, celular, fiind reprezentat de celulele epiteliale izoprismatice. Alt strat este cel extern care se dezvoltă intens. El este lipsit de o structură celulară transformându-se în simplast [45, 46].

И. Станек (1977) descrie dezvoltarea cavităților corpului uman în felul următor: la început cavitatea corporală apare în porțiunea extraembrionară a organismului în dezvoltare. În mezodermul amplasat între trofoblast și sacii amnioembrionar și endodermal se formează cavități mici care, ulterior, prin confluere, formează exocelomul. La această etapă de dezvoltare, discul embrionar prezintă o lamelă bistratificată. Cu apariția lamelelor mezodermale laterale și formarea splanhnozelului (celomului), se începe dezvoltarea cavității corpului embrionului. În porțiunea cefalică a embrionului se dezvoltă primordiul cavității pericardului. Cavitatea pericardică menține legătura cu cavitățile pleurale, care sunt separate printr-un sept mezenchimal – sursă de dezvoltare a mediastinului. Viitoarele cavități pleurale, din partea lor dorsală, se află în contact cu tubul intestinal și cu mugurele unitar al cavității peritoneale. Comunicarea între aceste formațiuni se menține prin intermediul canalelor pleuroperitoneale. Totodată, mezenterul dorsal separă primordiul cavității peritoneale în două părți; el urmează de la peretele dorsal al corpului (în sens sagital) spre peretele intestinului primitiv. Viitoarea porțiune ventrală a cavității peritoneale rămâne unitară, deoarece mezenterul ventral superior la nivelul ombilicului nu se prelungește [47].

Așadar, în decursul săptămânii a 4-a de dezvoltare intrauterină apare o cavitate comună – cavitatea pleuro-pericardoperitoneală. Viitoarea cavitate pericardică și lama cardiogenă ocupă loc pe fața ventrală a corpului devenind parte (topografic) a extremității cefalice a embrionului. Un strat de celule mezenchimale – *septum transversum* – delimitează din partea caudală primordiul cordului de cel al ductului eliminator al sacului vitelin. Ulterior, din partea caudală a septului nominalizat va fi amplasat mugurele hepatic. Din septul transvers se formează o parte a diafragmei. Pe peretele posterior al corpului embrionului se află canalele pleuroperitoneale.

Către sfârșitul lunii a 2-a de dezvoltare intrauterină, cavitățile pleurale și peritoneală se separă cu participarea membranelor pleuroperitoneale. Astfel, septul transvers și membranele sus-numite duc la formarea diafragmei, care separă cavitățile toracică și abdominală una de alta. De menționat că diafragma, embriogenetic, dispune și de alte surse de formare. Deci, porțiunea ei ventrală se dezvoltă din septul transvers, porțiunile dorsolaterale – din membrana pleuroperitoneală și parțial din splanhnocele parietal adiacent, iar porțiunile dorsomediale se formează din mezenchimul mezenterului dorsal.

Din punct de vedere clinic, prezintă interes cazurile, în care porțiunile dreaptă și stângă ale membranei pleuroperitoneale nu se sudează între ele, din care cauză pot apărea anomalii

congenitale – hernii diafragmatice cu participarea organelor cavității abdominale.

Peritoneul, una din cele trei membrane seroase ale corpului uman, are o semnificație deosebită atât în aspect funcțional cât și clinic. La embrion, drept surse de formare a peritoneului servesc lamelele mezodermale laterale. Mezoblastul dispune de sectoarele parietal și visceral.

La început, intestinul primitiv este rectiliniu, părțile laterale fiind tapetate de splanhopleură. Din stratul mezenchimal intern ulterior se formează celule musculare netede și țesut conjunctiv, din cel extern – lama viscerală a mezenterului primitiv. Printr-un pliu dublu al mezoului primitiv, intestinul primitiv este suspendat în cavitatea abdominală.

După cum s-a menționat, mezoul primar este orientat în plan sagital, fixând intestinul primitiv de pereții dorsal și ventral ai corpului embrionului. Din cauza absenței mezenterului ventral, situat inferior de nivelul ombilicului, cavitatea peritoneală rămâne mică spre deosebire de segmentul posterior care, prin mezenterul dorsal, se separă în două părți.

Embrionul posedă splanhnocele, el ulterior transformându-se în *mesopulmonum dorsale* – sursă de formare a mediastinului toracic.

Respectiv primordiul duodenului este amplasat *mesoduodenum dorsale*, loc de creștere a primordiului pancreatic dorsal, și *mesoduodenum ventrale*, care găzduiește mugurele ventral al pancreasului și parțial primordiul ficatului. În sens caudal, intestinul primitiv este fixat de peretele posterior al corpului de către mezenterul dorsal, unde se pot evidenția *mesostenium*, *mesocolon*, *mesosigmoideum* și *mesorectum* – mezenter pentru segmentele respective ale tractului intestinal.

Regiunea mesenterului posterior la embrioni, care măsoară cca 3 mm lungime, în decursul săptămânii a 4-a, până la rotația ansei intestinale și a primordiului gastric, respectiv feței drepte a *mesogastrum dorsale*, se formează o depresiune, care avansează spre partea stângă a corpului. Partea superioară a ei poate să persiste ulterior sub denumirea de *bursa infracardiaca*, în rest depresiunea în cauză reprezintă primordiul bursei omentale.

Când stomacul se rotește în jurul axului lung, spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic), curbura mare, din poziția sa inițială dorsală, se deplasează în așa mod că devine orientată lateral spre stânga. Ca urmare, mezenterul dorsal al stomacului se lungește spre stânga, fiind însoțit, totodată, de cavitatea bursei omentale care ocupă loc integral în spațiul retrogastric. Astfel, peretele gastric, care până la rotație era orientat spre dreapta, devine posterior. Intrarea în bursa omentală capătă formă hiatală – *foramen epiploicum (Winslowi)*. Înșiși bursa omentală, inclusiv și vestibulul ei, reprezintă un spațiu delimitat de două lamele ale mezenterului gastric dorsal.

În mezenterul ventral al stomacului pătrunde primordiul ficatului. Astfel mezenterul se subdivide în două sectoare – dorsal și ventral – în raport cu sediul ficatului. Aceste sectoare devin surse de dezvoltare ale omentului mic și ale aparatului ligamentar al ficatului.

Primordiul pancreasului pătrunde în mezenterul posterior gastric și duodenal. În a 3-a lună de dezvoltare a embrionului, mugurele pancreatic se află în lamela dorsală a bursei omen-

tale, contactând cu peretele dorsal al corpului și fiind tapetat de peritoneul visceral numai din partea sa ventrală. *Mesododenum* concrește aproape integral cu peritoneul parietal de pe peretele dorsal al corpului. Astfel, duodenul aderă intim la peretele dorsal devenind secundar amplasat retroperitoneal.

La apariția și dezvoltarea tractului digestiv participă toate trei foițe embrionare: endo-, mezo- și ectodermul și, totuși, în stadiile inițiale ale embriogenezei, rolul principal îi revine endodermului. Remanierile lui condiționează dinamica genezei organelor sistemului digestiv, atât în dezvoltarea lor prenatală, cât și postnatală.

Dezvoltarea tractului digestiv are loc în mai multe etape: formarea cavității bucale, fantelor branhiiale, tubului intestinal primitiv, a canalului anal. Urmează apoi separarea primordiilor esofagului, stomacului, intestinelor – subțire și gros. La finele dezvoltării are loc histo- și organogeneza compartimentelor sistemului digestiv [47-62].

Așadar, formarea tubului digestiv începe cu apariția în endoderm a șanțului intestinal, cu orientare longitudinală care apoi se transformă într-un canal închis. Tot cu participarea endodermului, se formează jgheburile cranian și caudal. Astfel, la un embrion care măsoară 3 mm lungime pot fi evidențiate porțiunile intestinului primitiv: anterioară și posterioară – închise orb, și intestinul mijlociu care comunică cu sacul vitelin. Deja la etapele precoce de dezvoltare a organismului, endodermul interacționează cu lamela viscerală a mezodermului lateral, de unde rezultă formarea splanhnopleurei; între aceste lamele pătrunde mezenchimul. Prin diferențiere, din endoderm apare epiteliul tubului digestiv și cel al glandelor acestuia; din mezenchim – țesutul conjunctiv, vasele și tunica musculară, iar din lamela internă mezodermală – tunica seroasă a tubului digestiv.

Procese complicate au loc acolo unde contactează derivatele endo- și ectodermului. Prezența membranelor orofaringiană și cloacală, după cum s-a menționat, imprimă un caracter cec extremităților craniană și caudală a intestinului primitiv. Dacă prima membrană dintre cele sus-numite se resoarbe la embrioni de trei săptămâni, apoi cea cloacală – la embrioni de trei luni.

În decursul săptămânii a 4-a de dezvoltare intrauterină, de la porțiunea cefalică a intestinului primitiv se separă primordiul esofagului de la care, ulterior, se va desprinde mugurele traheii. În aspect histogenetic, la embrioni de 4 săptămâni, esofagul este format dintr-un strat de epiteliu prismatic turtit, înconjurat de mezenchim. Tunica musculară se formează la embrion cu lungime de 7 mm; drept sursă de formare servind celulele mezenchimale. Mai întâi se dezvoltă stratul circular apoi cel longitudinal și *lamina muscularis propria tunica mucosae*.

Stomacul, anatomic, se evidențiază în componența intestinului primitiv în etapele precoce ale ontogenezei. Intestinul primitiv coincide cu planul sagital median al corpului embrionului. Astfel, la embrioni cu lungimea de 3,2 – 3,5 mm (a doua jumătate a săptămânii a treia), se poate observa o dilatare fusiformă a intestinului primitiv – primordiul stomacului. Lungimea inițială a acestei dilatări constituie cca 100 mcm, însă organul se dezvoltă în ritm rapid [63].

Suprafața internă a stomacului este netedă, ea este tapetată cu epiteliu cilindric înalt, cu nucleu în câteva rânduri. Epiteliocitele au structură omogenă. Celulele mezenchimale dau naștere stratului submucos. Așadar, pentru stomac este caracteristică o creștere rapidă; el își modifică esențial forma, sediul, volumul [64].

A.-N. Schmidt (2002), în monografia sa “Embriologie specială”, prezintă o descriere amplă a dezvoltării sistemului digestiv. Cel din urmă face parte din categoria sistemelor destinate schimbului de materie și energie cu mediul înconjurător, fiind alcătuit din totalitatea organelor, care îndeplinesc importanta funcție de digestie și absorbție a alimentelor ingerate [61].

Sistemul digestiv, de rând cu segmentele sale, este dotat și cu unele anexe. Segmentele tubului digestiv sunt următoarele: cavitatea orală, faringele, esofagul, stomacul și intestinele – subțire și gros. Anexele tubului digestiv sunt reprezentate de glandele salivare, ficat și pancreas.

Originea sistemului digestiv, în prim-plan, este endodermală, alte componente, în aspect structural, au origine mezodermală și chiar ectodermală.

În decursul săptămânilor trei și patru de dezvoltare intrauterină, curbura cranio-caudală și dorso-latero-ventrală transformă discul embrionar trilaminar și plat într-un cilindru, structurat dintr-o serie de trei tuburi concentrice. Tubul central (cel mai interior), de origine endodermală, este reprezentat de intestinul primitiv. Următorul tub concentric este constituit dintr-un strat mezodermal, pentru ca tubul exterior – ectodermul, să acopere suprafața embrionului.

Intestinul primitiv își are originea în peretele superior (bolta) al sacului vitelin. Dacă extremitățile intestinului primitiv inițial sunt reprezentate în fund de sac, apoi în porțiunea sa mijlocie el comunică cu sacul vitelin, comunicarea are loc prin intermediul ductului vitelin.

La embrion, tubul digestiv primitiv, către sfârșitul săptămânii a 4-a de la nivelul esofagului abdominal și până la nivelul cloacei, este suspendat la peretele dorsal al corpului printr-un mezenter dorsal. Tot în aceeași perioadă de dezvoltare intrauterină cavitățile mezocelomice din mezodermul plăcii laterale tind să fuzioneze pentru a forma o cavitate peritoneală unică și continuă. La nivelul viitorului stomac se creează o situație specifică: tubul digestiv primitiv rămâne conectat la peretele anterior al corpului cu participarea septului transvers.

Astfel, în decursul săptămânii a 4-a, cu participarea septului transvers, se formează mezenterul ventral pentru ca stomacul și ficatul în curs de evoluție să fie atașate la peretele ventral al corpului embrionului.

Deci, porțiunea abdominală a esofagului, stomacului și parțial duodenul dispun de mezentere dorsal și ventral, fiind conectate la pereții respectivi ai corpului embrionar.

Astfel, la finele săptămânii a 4-a, la embrioni, stomacul capătă un aspect fuziform. Ulterior, peretele dorsal al stomacului, în raport cu cel ventral, se evidențiază printr-o creștere mai rapidă. Este vorba despre viitoarea curbura mare a stomacului. Peretele gastric anterior devine sursă de dezvoltare a curburii mici. Din porțiunea superioară a curburii mari se va forma fundul gastric și incizura cardiacă; însă aceste elemente

anatomice pot fi evidențiate spre sfârșitul săptămânii a 7-a de dezvoltare intrauterină. În decursul săptămânilor 7 – 8, stomacul este supus unei rotații de 90°, care are loc în jurul axului craniocaudal al corpului embrionului. Ca urmare, curbura gastrică mare devine orientată spre stânga și, respectiv, curbura mică – spre dreapta. A.-N. Schmidt (2002) admite că în rotația stomacului un anumit rol îi revine subțierii diferențiate a părții drepte a mezogastrului dorsal [61].

În rotația stomacului sunt implicați și nervii vagi care, concomitent, își schimbă orientarea lor spațială. Dacă inițial trunchiurile nervilor pneumogastrici, drept și stâng, ocupă loc pe fețele laterale – dreaptă și stângă – ale tubului digestiv primitiv, apoi în urma rotației stomacului, nervul vag stâng devine anterior, iar trunchiul nervului vag drept – posterior în raport cu fețele stomacului.

De menționat că stomacul, concomitent, este supus și unei ușoare rotații în jurul axului imaginar ventrodorsal, pentru ca mai apoi aceeași curbura gastrică mare să fie orientată (fie și neesențial) în sens caudal, iar curbura mică – în sens cranial.

În urma rotației stomacului, se modifică și forma viitorului duoden – formă care amintește o potcoavă sau litera “C”. Astfel, duodenul este orientat spre dreapta venind în contact cu peretele posterior al corpului embrionului și, totodată, devenind situat secundar retroperitoneal. Concomitent cu duodenul, pancreasul, la fel, devine aplicat pe peretele posterior al trunchiului ducând la formarea viitoarei burse omentale (sacul peritoneal mic). Prin urmare, cealaltă parte a cavității peritoneale este numită „cavitate peritoneală mare”. În opinia noastră, acest termen ar trebui păstrat și în perioada postnatală pentru care este caracteristică denumirea „sac peritoneal mic” drept sinonim al termenului „*bursa omentalis*”.

În perioada embrionară, expansiunea mezodermului dorsal duce la aplicarea stomacului pe peretele posterior al trunchiului, pentru ca astfel cavitatea peritoneală mică să-și mărească substanțial volumul [61].

Pentru perioada respectivă de dezvoltare embrionară – 7-8 săptămâni – o parte a cavității peritoneale mici, care corespunde feței posterioare a stomacului, se numește reces superior, pentru ca denumirea de reces inferior al cavității peritoneale mici să-i revină spațiului ancorat în epiploonul mare. Ulterior, această formațiune cavitară dispăre (deja în perioada prenatală) prin obliterare, deoarece lamelele anterioară și posterioară ale epiploonului mare fuzionează între ele.

În conformitate cu problema pusă în discuție în actualul studiu, o deosebită semnificație capătă etapele de dezvoltare ale componentelor zonei hepatopancreaticoduodenale începând cu perioada embrionară.

Dezvoltarea ficatului are loc în felul următor. Pe fața ventrală a duodenului, la embrionii de aproximativ 22 de zile, apare o îngroșare endodermală – placa hepatică. Celulele acestui primordiu proliferază, formând un diverticul hepatic, care crește în regiunea septului transvers – din partea lui inferioară. Diverticulul hepatic dă naștere cordoanelor celulare hepatice – sursă de formare a hepatocitelor, canaliculelor biliare și ductelor hepatice. Cu participarea mezodermului splanhnopleural din vecinătatea regiunii cardice a stomacului se dezvoltă stroma ficatului [65].

În dezvoltarea sa prenatală, ficatul ocupă o mare parte a cavității abdominale. Exemplificăm: la nou-născut ficatul deja ocupă mai mult de jumătate din volumul cavității abdominale, iar raportul dintre greutatea lui și a corpului constituie 1:33 [66].

În perioada embrionară, ficatul este organul hematopoietic principal, încă în săptămâna a 3-a de gestație, din mezenchimal septului transvers derivă grupuri de celule hematopoietice care dau naștere celulelor sangvine.

Referitor la primordiul colecistului, trebuie de menționat că la a 26-a zi de dezvoltare a embrionului, caudal în raport cu diverticulul hepatic, apare o îngroșare endodermală distinctă – diverticulul cistic. Ea crește în mezenchimul ventral pentru a forma vezicula biliară și canalul cistic. Celulele de la nivelul joncțiunii diverticulului hepatic cu canalul cistic proliferază pentru a forma ductul biliar comun (coledocul). Drept rezultat al acestui proces, crește distanța dintre canalul cistic și duoden.

La baza dezvoltării veziculei biliare și a ductului cistic se află populații de celule endodermale care în aspect histologic diferă unele de altele.

Odată cu creșterea ficatului, mezenterul ventral, reprezentat, în fond, de porțiunea caudală a septului transvers, se modifică formând un număr de structuri membranoase. Ficatul în creștere, în săptămâna a 6-a de gestație, ajunge în contact cu membranele superioară și inferioară ale septului transvers, pe care le separă. Astfel, membrana seroasă inferioară a septului transvers dă naștere peritoneului visceral care tapetează aproape toată suprafața ficatului. Numai la polul său superior ficatul vine în contact direct cu tendonul central al diafragmei în curs de dezvoltare. Această zonă neacoperită de peritoneu devine *aria nuda hepatis*. La periferia ariei nude, peritoneul trece de pe diafragmă pe ficat, moment din care rezultă formarea ligamentului coronar. O altă porțiune a mezenterului ventral, care atașează ficatul la peretele ventral al corpului, se transformă în *ligamentum falciforme hepatis*. Marginea caudală a acestui ligament este penetrată de vena ombilicală care urmează de la peretele ventral al corpului la ficat.

O porțiune a mezenterului ventral situată între ficat și stomac, sub forma unei membrane translucide, formează epiploonul mic (*omentum minus* sau *ligamentum hepatogastricum*). Marginea lui caudală conectează ficatul la duoden, fiind denumită *ligamentum hepatoduodenale*. Ligamentul dat capătă semnificație practică deosebită prin faptul că reprezintă un conductor pentru ductele hepatice, cistic și biliar comun, pentru vena portă și artera hepatică proprie cu ramificările ei [67, 68, 69, 70].

Când stomacul se rotește spre stânga, iar ficatul spre dreapta cavității peritoneale, omentul mic își modifică orientarea spațială – dintr-un plan sagital într-unul frontal. Această retropoziționare reduce comunicarea între marea cavitate peritoneală și cavitatea peritoneală mică (*bursa omentalis*) la un canal strâmt, situat posterior de omentul mic, numit orificiu epiploic (*foramen Winslowi*) [71, 72, 73].

Primordiile pancreasului sunt amplasate la limita dintre segmentele cefalic și mijlociu ale intestinului primitiv [62, 74, 75, 76, 77].

În a 26 zi de gestație, un mugure endodermal începe să crească în mezenterul dorsal – mugurele pancreasului dorsal. Topografic, el este opus diverticului (primordiului) hepatic. Peste câteva zile apare un alt diverticul endodermal – primordiul pancreasului ventral, care înmugurește în mezenterul ventral imediat caudal de primordiul veziculei biliare. În a 32-a zi de dezvoltare intrauterină, ductul principal al mugurelui pancreatic ventral se conectează la capătul proximal al ductului biliar comun [61].

Așadar, printr-o dezvoltare mai accelerată se deosebește primordiul pancreasului dorsal care, sub formă de cordoane epiteliale dense și noduli, pătrunde în mezenchimul mezen-terului gastric dorsal precum și al celui duodenal dorsal. În a 6-a săptămână de dezvoltare intrauterină, în primordiul pancreatic se depistează canalul excretor central; el menține legătura cu duodenul prin peretele duodenal posterior prin intermediul unui pedicul epitelial. Mugurele pancreatic ventral, la fel printr-un pedicul epitelial, este conectat la primordiul coledocului.

Grație dezvoltării rapide a ficatului și a creșterii neuniforme a duodenului, primordiul ventral al pancreasului împreună cu coledocul se deplasează pe fața dreaptă a duodenului spre a se poziționa apoi pe fața dorsală a intestinului, unde își are sediul sub porțiunea proximală a primordiului pancreatic dorsal.

Astfel, la embrionul de 7 săptămâni mugurii pancreatici – dorsal și ventral – fuzionează, cu formarea: din primordiul dorsal pancreatic a corpului și cozii (*corpus et cauda pancreatis*) organului, iar din primordiul ventral se dezvoltă capul pancreatic. Cel din urmă reprezintă cea mai mare porțiune a glandei. Unii autori afirmă că pancreasul ventral este sursa de formare numai a procesului uncinat pancreatic, în timp ce capul, corpul și coada pancreasului sunt derivate ale primordiului dorsal [61]. Părțile structurale ale pancreasului – capul, corpul și coada, deși se dezvoltă din câteva primordii, deja la nou-născut fuzionează între ele foarte intim fără a fi observate careva limite de sudare.

Porțiunea distală a canalului pancreatic dorsal se unește cu ductul eliminator ventral din care rezultă formarea *ductus pancreaticus major Wirsungi*. Acest duct, împreună cu coledocul, se deschid în duoden în regiunea papilei duodenale Vater. De la porțiunea proximală a ductului pancreatic dorsal uneori se păstrează un canal accesoriu – *ductus pancreaticus minor Santorini*. El se deschide în ductul pancreatic principal.

În timpul rotației duodenului și a ansei intestinale spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic), are loc torsiunea primordiului pancreatic amplasat în mezenterul gastric dorsal și în cel duodenal dorsal. În urma acestei rotații, peretele intestinal drept devine posterior, contactând cu peretele posterior al corpului. Astfel, lamela dreaptă a mezen-terului gastric concrește cu peritoneul parietal de pe peretele posterior, iar pancreasul devine organ cu sediul secundar retroperitoneal. Totodată, își schimbă poziția sa și papila duodenală mare: inițial ea corespunde liniei mediane a peretelui posterior (pe fața lui internă), apoi, în urma rotației ansei intestinale, papila Vater devine poziționată pe peretele medial.

Cu participarea mugurilor epiteliali ai ductului pancreasului, care traversează centrul glandei, se formează multiple

cordoane epiteliale; ele, ulterior, devin canelate dând naștere primordiilor acinilor și lobulilor pancreatici. Tot din acești muguri apar cordoane și noduli celulari din care se dezvoltă insulele lui Langerhans, ele predominând cantitativ în primordiul dorsal. Insulina începe să se producă deja în perioada prenatală de dezvoltare a organismului. Capsula pancreasului și țesutul interstițial glandular se formează din mezenchimul mezen-terelor dorsale gastric și duodenal. Țesutul conjunctiv separă parenchimul în lobi și lobuli pancreatici. Pancreasul accesoriu poate apărea în cazurile în care de la primordiile glandulare se separă careva porțiuni pentru ca ulterior să devină glande de sine stătătoare.

Începând cu prima lună de gestație, în stroma pancreasului se pot observa focare hematopoietice care persistă până la naștere. Către sfârșitul perioadei de gestație, lobulii pancreatici sunt clar delimitați între ei de către septuri din țesut conjunctiv [78]. Autorul se referă și la unele elemente de ordin topografic ale pancreasului: dacă la embrionii de 2 luni glanda are o orientare aproape verticală, apoi la fete și de 8-9 luni ea ocupă o poziție caracteristică persoanelor adulte.

Fuziunea mugurilor pancreatici – dorsal și ventral – determină interconexiunea ductelor. Ductul mugurelui dorsal până la duoden, de regulă, involvează, iar ductul mugurelui ventral devine duct pancreatic principal. El confluează cu coledocul pentru ca secrețiile lor să se verse în duoden la nivelul papilei Vater. La unii indivizi ductul mugurelui pancreatic dorsal persistă ca un duct pancreatic accesoriu, care se varsă în duoden la nivelul papilei duodenale mici.

Celulele exocrine ale pancreasului se diferențiază din celulele endodermale ale mugurilor pancreatici. Originea celulelor endocrine ale insulelor lui Langerhans totuși rămâne controversată. A fost sugerată ideea originii lor din crestele neurale. În literatura de specialitate predomină ipoteza conform căreia celulele pancreatice endocrine își au originea în celulele endodermale ale intestinului primitiv.

И. Станек (1977), în expunerea dezvoltării pancreasului la om, indică prezența primordiilor dorsal – *pancreas dorsale* și ventral – *pancreas ventrale*; totodată, autorul nu exclude existența primordiului ventral par – drept și stâng – opinie susținută și de către alți autori [47, 62, 79, 80].

Primordiul pancreatic ventral stâng (când persistă), în etapele precoce de dezvoltare a organismului se atrofiază până la dispariție completă [61, 80].

Persistența primordiului ventral stâng în următoarele perioade de dezvoltare a organismului poate servi drept cauză a dezvoltării pancreasului inelar [42, 81]. Totodată, Ю.Т. Ахтемийчук remarcă că, începând cu embrionii care măsoară 4,5 mm lungime și terminând cu nou-născuții, nu s-au observat cazuri, în care mugurele pancreatic ventral ar fi fost par sau pancreas inelar. Conform opiniei autorului, existența a două primordii pancreatice ventrale este un teren pentru apariția atavismelor, deci nu se încadrează în starea de normalitate. Autorul citat mai sus, într-un șir de publicații, pune accent pe corelațiile topografice dintre organele zonei hepatopancreaticoduodenale în morfogeneza lor embrionară [62].

Ne-am pus drept scop să elucidăm în acest articol ceva mai amplu morfogeneza componentelor joncțiunii coledo-

copancreaticoduodenale, deoarece această informație este necesară pentru a cunoaște și a aprecia la justa valoare rolul componentelor respective în realizarea complexă a funcțiilor sistemului digestiv în orice perioadă de vârstă, precum și în caz de afectare a lor prin diverse patologii.

Concluzii

Așadar, organele și țesuturile corpului uman, de la stadiul primordial până la formarea definitivă, sunt supuse unui șir de remanieri structurale substanțiale, legate de etapa evolutivă a ontogenenței postnatale. Prin urmare, embriogeneza, în special histo- și organogeneza, formațiunilor anatomice prezintă o sursă importantă care varsă lumină asupra multor caracteristici morfofuncționale ale corpului uman. Aceste rezultate capătă o deosebită semnificație în medicina practică, servind drept cheie în elucidarea patogeniei multiplelor afecțiuni. La etapa actuală embriologia, mai exact histo- și organogeneza formațiunilor anatomice, rămâne o sursă importantă în obținerea informației referitor la structura organismului uman. Este foarte complicat de a înțelege particularitățile structurale și capacitățile funcționale ale organelor, inclusiv ale complexului biliopancreaticoduodenal, fără a ține cont de particularitățile lor embriologice. Procesele și remanierile radicale care caracterizează embriogeneza umană sunt o consecință a evoluției îndelungate în dezvoltarea vertebratelor.

Așadar, cunoașterea morfogenezei componentelor joncțiunii coledocopancreaticoduodenale, este necesară pentru a înțelege și a aprecia la justa valoare rolul componentelor respective în realizarea complexă a funcțiilor sistemului digestiv în orice perioadă de vârstă, precum și în caz de afectare a lor prin diverse patologii.

References

1. Zavarzin AA. *Kratkoe rukovodstvo po embriologii cheloveka i pozvonochinikh zhivotnikh* [A Quick Guide to Human Embryology and vertebrates]. M.: Medghiz, 1939.
2. Petten BM. *Embriologiya cheloveka: perevod s angliyskogo* [Human embryology]. M.: Medghiz, 1959;768.
3. Petten BM. *Embriologiya cheloveka* [Human embryology]. M.: Medghiz, 1962;467.
4. Knorre AG. *Kratkiy ocherk embriologii cheloveka* [A brief sketch of human embryology]. M.: Medghiz, 1967.
5. Knorre AG. *Embrionalnyi khistogenez* [Embryonal histogenesis]. M.: Medghiz, 1971;432.
6. Shapovalov IN. *Materialy po embriologii cheloveka pervykh dvukh mesyatsev razvitiya* [Materials on human embryology first two months of development]. Tr. Krymskogo gos. med. Instituta. 1961;30.
7. Masevichius II. *Razvitie dvenadtsatiperstnoy kishki u cheloveka* [Development of duodenum in humans]. Avtoreferat doktorskoy dissertatsii. Kaunas, 1964.
8. Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. *Human embryology*. Baltimore, 1962.
9. Falin LI. *Embriologiya cheloveka (atlas)* [Human embryology]. M.: Meditsina, 1976;543.
10. Shelkunov SI. *Osnovnye printsipy kletochnoy differentsirovki* [Basic principles of cell differentiation]. M.: Meditsina, 1977;256.
11. Leontiuk AS. *Kolichestvenniy analiz ritmicheskikh protsessov v ontogeneze cheloveka i zhivotnikh* [Quantitative analysis of rhythmic processes in the ontogeny of human and animal]. X Vses. Siezd anatomov, gistologov i embriologov (17 – 19 sentyabrya 1986). Tezisy dokladov. Vinitisa: Poltava, 1986;209.
12. Skandalakis LJ. *Surgical embryology and anatomy of the pancreas*. *Surg. Clin. North Amer.* 1993;73:661-695.

13. Ionescu M, Șcheanu M, Dragoi Șt, ș. a. *Embriologie umană și antropologie* [Human Embryology and Anthropology]. Craiova: Aius, 1994.
14. Sadler TW. *Medizinsche Embriologie*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1998:248-276.
15. Ando H, Kaneko K, Ito F, et al. *Embryogenesis of pancreaticobiliary maljunction inferred from development of duodenal atresia*. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 1999;1:50-54.
16. Kozlov VA, Mushinin VA, Tereshenko SV. *Formoobrazovanie tolstoy kishki v prenatalnom ontogeneze* [Morphogenesis colon prenatal ontogenesis]. *Klinicina anatomia ta operativna hirurgia*. 2004;3:68-69.
17. Liutik MD, Lukanova SM, Shumko BU. *Mofogenez diaframi v raniomu predplodovomu periodu ontogenezu liudini* [Morphogenesis diaframy peredplodovomu periodu the early ontogeny of human]. *Klinicina anatomia ta operativna hirurgia*. 2004;3:70-71.
18. Bredihin SV. *Varianty stroenia malogo duodenalnogo sosochka i ego krovosnabzhenie* [Variants of the structure of small duodenal papilla and its blood supply]. Avtoref. kand. dis. Tomsk, 2005;22.
19. Gerke PI. *Ciastnaya embriologia celoveka* [Private human embryology]. Riga: Izd. AN Latv. SSR, 1957;248.
20. Heisina VN. *Gistogenez dventadziperstnoi kishki u celoveka* [Histogenesis of duodenum in humans]. *Arhiv anat., histol. i embriologii*. 1957;34(7):100-102.
21. Haan RL, de Ursprung H. *Organogenesis*. New York: Holt, Rinehart Winston, 1965.
22. Koziri NN. *Morfologicheskie osobennosti podzheludochinoy zhelezy pozvonochinikh zhivotnikh* [Morphological features of pancreatic vertebrates animals]. Tez. dokl. VIII Vses. siezda anat., histol. i embriologov. Tashkent, 1974;197.
23. Mättig H. *Papilla Vateri. Normale und pathologische Function*. Leipzig: Barth, 1977;216.
24. Petrova RM, Ciaika EN, Kozei SA, i dr. *Rol fiziologicheskoy atrezii v formoobrazovanie zarodisha* [Physiological role in shaping the embryo atresia]. Tez. dokl. IX Vses. siezda anat., histol. i embriologov. Minsk, 1981;299-300.
25. Karlson B. *Osnovy embriologii po Pettenu* [Basics embryology by Petten]. M.: Mir, 1983;2:390.
26. Andronescu A. *Anatomia dezvoltării omului. Embriologie medicală* [Anatomy of human development. Medical Embryology]. București: Ed. medicală, 1987.
27. Ahtemiiciuk IT. *Organogenez zocervinnogo prorostu* [Organogenesis retroperitoneal]. Cernivzi: Prut, 1997;148.
28. Bekov DB. *Teoreticheskie aspekty uchenia ob individualnoy anatomicheskoy izmenchivosti organov, sistem i form tela cheloveka* [Theoretical aspects of the doctrine of individual anatomical variability of organs, systems and forms of the human body]. Akt. pit. Morfologii, Nauk. Prazi II Nazionalinogo kongr. Anat., histol., embriol. i topografoanatomov Ukrainy. Lugansk: BAT LOD, 1998;24-25.
29. Svetlov PV. *O znachenii teorii zarodishivih listcov v sovremennoy nauke* [On the significance of the theory of germ layers in modern science]. *Arhiv anat., histol. i embriologii*. 1963;4:7-25.
30. Podubnii IG. *Nekotorye osobennosti vnutriorganoy arkhitektoniki legochinikh ven v rannem ontogeneze* [Some features intraorganic architectonics human pulmonary veins in early ontogeny]. Tr. Kishin. Med. In-ta. 1962;16:22-26.
31. Podubnii IG. *Arkhitektonika legochinikh sosudov v rannem ontogeneze i pri pnevmonii u detei pervikh dvukh let zhizni* [Architectonics of the pulmonary vessels in early ontogeny and pneumonia in children during the first two years of life]. Avtoref. kand. dis. Kishinev, 1964;29.
32. Podubnii IG. *Embriogenez vnutriorganoy venoznoi sistemy legkogo* [Embryogenesis intraorganic venous system easy]. *Krovenosnye sosudy v norme i patologii*. Kishinev: Shtiintsa, 1974;30-36.
33. Fruntash NM. *O stanovlenii nervnikh elementov kolennogo sustava cheloveka v period utrobnogo razvitiya* [On the formation of neural elements in the human knee joint during uterine development]. Dokl. 22-i ocherednoy nauchnoy sessii Kishin. Med. In-ta. Po itogam nauchno-issledovatel'skoy raboty za 1963 god. Kishinev, 1964;50.
34. Fruntash NM. *Histometricheskie dannye o stroenii aorty cheloveka na rannikh stadiakh ontogeneza* [Histometric data on the structure of human aorta in the early stages of ontogenesis]. *Arhiv anat., histol. i embriologii*. 1981;80(6):44-46.

35. Fruntash NM. Biomorfóz aorty cheloveka [Biomorfóz human aorta]. Kishinev: Shtiintsa, 1982;176.
36. Nogaller ML. Nekotorye voprosy vozrastnykh izmenenii topografii i stroenia podzheludochnoy zhelezy vo vnutriutrobnom periode [Some questions are age-related changes of topography and structure of the pancreas in utero]. Khirurgicheskaya anatomia i vosstanovitel'naya khirurgia organov pishchevaritel'nogo trakta. V: Materialy II-i resp. tematicheskoy konferentsii. Kiev, 1966;147-148.
37. Kiroshka LI. Arkhitektonika krovenosnykh sosudov nadpochechnika u celoveka v rannem ontogeneze [Architectonics of blood vessels in human adrenal gland in early ontogenesis]. Avtoref. kand. dis. Kishinev, 1969;17.
38. Moraru FV. Arkhitektonika krovenosnykh sosudov podzheludochnoy zhelezy cheloveka v rannem ontogeneze [Architectonics of blood vessels in the human pancreas early ontogenesis]. Avtoref. kand. dis. Kishinev, 1969;16.
39. Parfenteva VF, Moraru FV, Podubnyi IG, i dr. Zakonomernosti razvitiya krovenosnykh sosudov v prenatalnom ontogeneze [Regularities of the development of organ blood vessels in prenatal ontogenesis]. Tez. VIII Vses. siezda anat., histol. i embriol. Tashkent, 1974;285.
40. Bareliuc L, Neagu N. Embriologie umană [Human Embryology]. București: Editura Medicală, 1977.
41. Shurkus VE. Spiralizatsiya derivatov peredney kishki v embriogeneze cheloveka [Spiralization foregut derivatives in human embryogenesis]. IX Vses. Syezd anatomov, histologov i embriologov. Tezisy dokladov. Minsk, 1981;444.
42. Kirilova IA, Kulajenko BP, Novikova IV, i dr. Anomalii razvitiya pishchevaritel'noy sistemy u zarodyshy cheloveka [Malformations of the digestive system in human embryos]. Aktualnye voprosi morfologii: Tez. dokl. II siezda anat., histol., embriol. i topografoanatomov Ukr. SSR. Poltava, 1985:90-91.
43. Kirilova IA, Novikova IV, Bragina ZN. Anomalii dvenadsatiperstnoy kishki u embrionov cheloveka [Anomalies duodenum in human embryos]. Aktualnye voprosi morfologii: Tez. dokl. III siezda anat., histol. embriol. i topografoanatomov Ukr. SSR. Cernovzi, 1990;131.
44. Ahtemiiciuk IT. Rekonstruktsiya pankreaticheskikh zachiatiiv 4-ti-jnevoy embriona liudini [Upgrade pancreatic primordia 4 weeks embryona human]. *Vistnik morfologii*. 1997;1:14-15.
45. Knorre AG. Kratkii ocherk embriologii cheloveka [A brief sketch of human embryology]. Medgiz. Leningr. otd. 1959;223.
46. Eliseev VG, Afanasiev II, Kopaev IN, et al. Histologia [Histology]. M.: Meditsina, 1972;473-487.
47. Stanek I. Embriologia cheloveka [Human embryology]. Bratislava: Izd. Slovatskoy Akad. Nauk „Veda“. 1974;441.
48. Malyshevskaya VA, Kruziak VN, Vlasov VA, i dr. Nekotorye zakonomernosti prenatalnogo morfogeneza ryada organov pishchevaritel'nogo, dikhatelnogo i mocepologovogo apparatov cheloveka [Some patterns of prenatal morphogenesis of several organs of the digestive, respiratory and urogenital apparatus human]. Tez. VIII Vses. Siezda anat., histol. i embriol. Tashkent, 1974;244-245.
49. Malyshevskaya VA, Kruziak VN, Brindak OI, i dr. Prenatalnyi morfogenez nekotorykh organov cheloveka [Prenatal morphogenesis of some organs]. Zakavkazkaia konferentsiya morfologov. Tbilisi, 1975;143-144.
50. Gvozdukhin AP. Nekotorye dannye ob embrionalnom razvitiu podzheludochinoy zhelezy cheloveka [Some data on the development of embryonic human pancreatic]. Tr. Krim. Med. in-ta. Simferopol, 1973;49:59-60.
51. Gvozduhin AP. Rannee razvitie protokov podzheludochinoy zhelezy cheloveka [Early development of human pancreatic duct]. Tr. Krim. Med. in-ta. 1973;52:85-87.
52. Gvozduhin AP. Formirovanie stenok vivodnykh protokov podzheludochinoy zhelezy u cheloveka v embriogeneze [Formation of the walls of the excretory ducts of the pancreas in human embryogenesis]. Tr. Krim. Med. in-ta. Morfogenez i regeneratsia. Simferopol, 1978;75:82-83.
53. Maiboroda IN. Razvitie vivodnykh protokov pecheni, podzheludochinoy zhelezy i ikh nervnogo aparata [Development of the excretory ducts of the liver, pancreas and nervous apparatus]. Reguliazia morfogeneza i regeneratsii pishchevaritel'nykh zhelez. L., 1974;92-93.
54. Maiboroda IN. Razvitie nervnykh i tkanevykh komponentov vivodnykh protokov pecheni, podzheludochinoy zhelezy i sfinktera Oddi v embriogeneze cheloveka [Development of nerve and tissue components of the excretory ducts of the liver, pancreas, and the sphincter of Oddi in human embryogenesis]. *Arhiv anat., histol. i embriol*. 1976;70(2):47-50.
55. Maiboroda IN. Razvitie duodenalnogo soschika i ego nervnogo apparata u cheloveka [Development of duodenal papilla and its nervous apparatus in humans]. Voprosy innervatsii vnutrennykh organov. Sb. tr. Stavrop. Med. in-ta. Stavropol, 1978;79-87.
56. Maiboroda IN. Razvitie zhelchnikh i pankreaticheskikh protokov i ikh nervnogo apparata v embriogeneze cheloveka [Development of bile and pancreatic ducts and their nervous apparatus in human embryogenesis]. Avtoref. kand. dis. Iaroslavl, 1979;23.
57. Kruziak VN. Prenatalnyy ontogenez vnepechechnykh zhelchnykh putey cheloveka i nekotorykh mlekopitayushchikh (sravnitel'noye embriologicheskoye issledovaniye) [Prenatal ontogeny vnepechechnykh biliary tract of humans and some mammals (comparative embryological study)]. Avtoref. dokt. dis. Simferopol, 1971;38.
58. Krutsyak VN, Malishevskaya VA, Lyutik MD, i dr. Morfologiya nekotorykh organov pishchevaritel'nogo i dykhatelnogo apparatov cheloveka v prenatalnom periode ontogeneza [Some of the digestive and respiratory apparatuses human prenatal ontogenesis]. Tez. dokl. IX Vses. syezda anat., gistol. i embriol. Minsk, 1981;220-221.
59. Barsukov NP, Trotsenko BV, Barsukova GA. Zakonomernosti prenatalnogo razvitiya cheloveka s uchedom individualnoy izmenchivosti gisto- i organogeneza [Laws of prenatal human development, taking into account individual variability histo- and organogenesis]. *Morfologiya*. 1993;105:9-10:45-46.
60. Yasuo Ischii, Rex Maria, Scotting PJ, et al. Region-Specific Expression of Chicken Sox 2 in the Developing Gut and Lung Epithelium: Regulation by Epithelial-Mesenchymal Interactions in Developmental Dynamics. 1998;213:464-475.
61. Schmidt AN. Embriologie specială [Special Embryology]. Cluj-Napoca: Intelcredo, 2002.
62. Akhtemiychuk YuT. Narisi embriotopografii [Essays embriotopografii]. Chernivtsi: Bukrek, 2008;199.
63. Volkova OV, Pykarskiy MY. Émbryohenez y vozrastnaya hystolohyya vnutrennykh orhanov cheloveka [Embryogenesis and vozrastnaya hystolohyya vnutrennykh human organs]. M.: Meditsyna, 1976;415.
64. Andronesku A. Anatomyya rebenka [Anatomy child]. Bukharest: Merydyane, 1970;369.
65. Larsen WJ. Human embryology. Second edition. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokio: Churchill Livingstone, 1997;229-254.
66. Albu I. Anatomia omului [Human Anatomy]. Ediția VIII. București: ALL, 1998;2:15-20.
67. Kavun MP. Zakladka ta rozvitok voritnoi veny u zarodkiv lyudini [Bookmark and development voritnoi zarodkiv veins in man]. Akt. pit. morfogenezu: mater. nomk. konf. Chernivtsi, 1996;131-132.
68. Unhuryan VP. Rozvytok i stanovlennya topografii komponentiv vorit pechinky v rannomu periodi ontogenezu lyudyny [Development of i formation topografii components vorit liver at an early period the human ontogenesis]. Avtoref. dys. k.m.n. Ternopil, 1999;16.
69. Huzun HF, Podubnyy YH, Heorhytsa VN, i dr. Khyrurhicheskaya anatomyya sosudov y zhelchnykh protokov pechenechno-dvenadsatyp-erstnoy svyazky [Surgical anatomy of the blood vessels and bile ducts pechenechno-duodenal ligament]. Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya. Chernivtsi: BDMA, 2004;3:44.
70. Catereniuc I. Morfologia aparatului neurovascular al complexului hepatoligamentar [The morphology of the complex neurovascular unit hepatoligamentary]. Chișinău, 2010;332.
71. Shurkus VE. Razvitiye salnikovoy sumki i formiruyushchikh ego organov v embriogeneze cheloveka [Development of omental and forming its organs in human embryogenesis]. *Arkhiv anat., gistol. i embriol*. 1980;8:84-91.
72. Krutsyak VN, Voytiv YuYa. Prostranstvennaya organizatsiya malogo peritonealnogo meshka na rannikh etapakh ontogeneza cheloveka [The spatial organization of small peritoneal sac in the early stages of human ontogenesis]. *Arkhiv anat. gistol. i embriol*. 1984;87(12):46-54.
73. Petrenko VM. Embrionalnoye razvitiye dvenadsatiperstnoy kishki cheloveka [Embryonic development of the human duodenum]. *Arkhiv anat., gistol. i embriol*. 1985;91(11):60-72.

74. Boening H. Leitfanden der Entwiccklungs – chichte des Menschen. Leipzig: ver George Thime, 1960.
75. Bodemer CH. Sovremennaya embriologiya: perevod s angl [Modern embryology: translation from English]. M.: Mir, 1971;446.
76. Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. Embriologia humana. Buenos Aires: Intermedica, 1973;667.
77. Karlson B. Osnovy embriologii po Pettenu [Basics embryology by Petten]. M.: Mir, 1983;2:390.
78. Kozyr' NN. O razvitiy podzheludochnoy zhelezy u cheloveka [On the development of pancreas in humans]. Materialy X nauchn. konf. po vozrastnoy morfol., fiziol. i biokhimii. M., 1971;1:236-238.
79. Boyden EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surgery. Gynecology and Obstetrics*. 1957;104(6):641-652.
80. Vlad M. Carrefour-ul biliopancreatic [Carrefour biliopancreatic]. București: Modelism, 1999;173.
81. Langman J. Medical embryology. Baltimore-London, 1981;384.

Efficiency of application topical timolol 0.5% prevented migraine attacks

I. Moldovanu¹, *C. Curca², E. Bendelic²

¹Institute for Neurology and Neurosurgery, ²Department of Ophthalmology
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ccrist@mail.ru. Manuscript received December 12, 2013, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Migraine is a chronic neurological disorder characterized by recurrent episodes of headache and associated symptoms that last 4-72 hours. It is a disease with genetic substrate, very common, debilitating and costly, with a considerable socioeconomic impact, recorded mainly in the most productive period of life between 25 and 55 years. Migraine is often associated with photophobia, phonophobia, vertigo, sometimes vomiting, fatigue. For the treatment of migraine attacks are recommended NSAIDs, triptans, ergot preparations. For preventive treatment are recommended β -adrenergic blockers, calcium channel inhibitors, serotonin antagonists, tranquilizers, antidepressants. Typically, most of such pharmaceuticals are administered orally. Since most of migraine attacks are accompanied with a retro-orbital pain, the efficacy and safety of topical Timolol 0.5% on blockage of β -adrenergic receptors for preventing migraine headaches are assessed. Beta-blockers are well-known prophylactic treatment for migraine; however, treatment by the ocular route has not been widely considered. Timolol maleate eye drops 0.5% have been prescribed as a prophylactic treatment against migraine headaches, according to reports with success in terms of the prophylactic effect of such treatment.

Conclusion: This article presents cases from the literature that illustrate the resolution of a visual field defect, ophthalmoplegia and another symptoms associated with migraine possibly due to administration of a topical beta-blocker. This novel method of treatment may have a place in the management of migraine. Timolol maleate eye drop is an effective, well-tolerated, safe, and easy-to-use prophylactic antimigraine medication.

Key words: migraine, headaches, autonomic nervous system, timolol, beta-blockers.

Eficiența aplicării medicamentului Timolol 0,5% în profilaxia crizelor migrenoase

Introducere

Migrena – o viziune actuală

Migrena este o afecțiune neurologică cronică caracterizată prin episoade cefalalgice recurente și simptome asociate, cu o durată comună de 4-72 h [1]. Migrena este una din cele mai frecvente cefalee primare, prevalența ei fiind cuprinsă între 5 și 10% pentru bărbați și 17-22% pentru femei [2]. Prevalența generală a migrenei, care rezultă din primul studiu epidemiologic al cefaleelor primare în Republica Moldova, se estimează la 20%, 16,5% pentru migrena episodică și 3,5% – pentru migrena cronică, adică mai înaltă decât raportează majoritatea studiilor efectuate anterior în Europa și SUA [3]. Migrena este o maladie cu substrat genetic (gena responsabilă MTHR, loci 4q24 și 5q21) [5], foarte frecventă, incapacitantă și costisitoare, cu un impact socio-economic considerabil, înregistrându-se preponderent în cea mai productivă perioadă de viață – între 25 și 55 de ani [1, 3, 5]. Pacienții cu migrenă raportează o afectare substanțială a capacității de muncă; 53% manifestă dizabilitate severă sau retragere la pat în timpul atacurilor [1, 2]. Migrena cronică (MC) constituie o complicație a migrenei episodice și este o

maladie progresiv evolutivă, o entitate clinică nouă, inclusă pentru prima dată în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (ediția II-a, 2004), definită prin prezența a ≥ 15 zile pe lună cu cefalee migrenoasă pentru cel puțin 3 luni [6]. Actualmente, patofiziologia migrenei este încă neclară și teoriile existente nu răspund la o serie de întrebări. Din cauza diverselor ipoteze ale mecanismului patogenic rezultă și varietatea remediilor medicamentoase, utilizate în abordarea terapeutică a migrenei. Tratamentul migrenei va fi acut sau abortiv (terapie simptomatică) și de prevenire a atacurilor (terapie preventivă sau profilaxie). Pentru tratamentul atacurilor migrenoase sunt recomandate antiinflamatoarele nonsteriodiene, triptanii, preparatele de ergot etc. Pentru profilaxia migrenei se recomandă: antidepressive (amitriptilină ș. a.), blocanți β -adrenergici (propranolol și metoprolol), flunarizină, inhibitori ai canalelor de calciu, antiepileptice (acidul valproic și topiramatul fiind de elecție) [7]. În pofida prezenței unei game largi de medicamente utilizate pentru tratamentul și profilaxia migrenei, uneori nu se reușește asigurarea unei reduceri stabile și esențiale a durerii.

Referitor la unele aspecte patogenetice există două cu-

rente de opinii privind structurile ce declanșează atacul migrenos: trunchiul cerebral sau scoarța cerebrală [5].

Conform primei ipoteze sub impactul factorilor declanșatori exogeni (lumină intensă, zgomot, traume cranio-cerebrale minore) sau endogeni (hipoglicemie, stres), ceea ce suprasolicitează sistemul nervos central al pacientului migrenos (cu o sensibilitate crescută indusă genetic), se produce o supraîncărcare a mecanismelor trunchiului cerebral, care în mod fiziologic modulează nocicepția cerebrală [4, 5]. Are loc creșterea activității nucleului *locus coeruleus* cu eliberare crescută de noradrenalină și a nucleului dorsal al rafeului cu creșterea eliberării de serotonină. Neuromediatorii astfel eliberați prin proiecțiile căilor monoaminergice la nivel cortical determină, inițial, o scurtă fază de hiperemie în microcirculația corticală la nivelul lobului occipital ipsilateral, urmată de o scădere a debitului sanguin local, ce se propagă spre lobul frontal. Scăderea debitului sanguin local cu aproximativ 20% determină o suferință neuronală focală, cu expresii clinice diferite, constituind aura migrenoasă [5].

Concomitent, la nivelul lobului occipital, sub influența descărcărilor trunchiului cerebral, se produce o scădere a activității neuronale, o depresie electrică, ce se propagă similar cu fenomenul oligemic „spreading cortical depression”, fenomen ce ar sta la baza manifestărilor aurei neurologice în migrenă [15].

Conform opiniei altor autori, extensia fenomenului neuronal cortical depolarizează terminațiile nervoase trigeminale care înconjoară vasele piale, determinând eliberarea locală a substanței P și a peptidului calcitonin-geică dependent. Aceste peptide produc vasodilatație cu creșterea permeabilității vasculare și extravazarea proteinelor, favorizează sinteza tromboxanilor de către macrofage, activează limfocitele, degranulează mastocitele cu eliberare de histamină, soldându-se cu o inflamație aseptică neurogenă algogenă. Transmiterea antidromică a influxului nervos, printr-un mecanism încă nedeterminat, produce o nouă depolarizare cu eliberare de noi neuropeptide, constituind elementul de extensie a fenomenelor inflamatorii locale. În procesele complexe de vasodilatație și inflamație neurogenă, un rol important îi revine serotoninei de origine centrală (nucleul dorsal al rafeului), dar și de origine periferică, deoarece *locus coeruleus*, prin proiecțiile sale asupra măduvei dorso-lombare, stimulează glanda suprarenală cu eliberare secundară de catecolamine, ceea ce mediază agregarea plachetară eliberând serotonină, potențând astfel fenomenul vasodilatator central [16].

Receptorii 5-HT_{2B}/5-HT_{2C}, cu o largă răspândire în substanța cerebrală, ce par să declanșeze criza migrenoasă, favorizând eliberarea de oxid nitric cu rol vasodilatator și de inițiere a „inflamației neurogene aseptice” prin eliberarea peptidului legat de gena calcitoninei [16].

Utilizarea topică a sol. Timolol 0,5% în tratamentul migrenei

În ultimii ani, tot mai frecvent se utilizează blocanții β-adrenergici în tratamentul de prevenție a atacurilor migrenoase [7]. Blocanții β-adrenergici acționează prin stabilizarea nivelului de serotonină intrasinaptic în neuronii

serotonergici. La administrarea sistemică a timololului s-a constatat o ameliorare a durerilor în timpul atacurilor migrenoase și scăderea frecvenței acestora [9, 11].

Chiam PJ, (2012) prezintă cazul clinic al unui pacient cu migrenă asociată cu defecte în câmpul vizual, care au dispărut la administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori\zi în ambii ochi [12].

Ishikawa H, et al. (2000), au descris cazul clinic al unei paciente de 4 ani, ce suferea de migrenă oftalmoplegică asociată cu o pareză oculomotorie recurentă. La internare, pacienta acuza o ptoză recurentă pe stânga, asociată cu diplopie și oftalmoplegie internă, care a dispărut peste câteva zile. La examinarea electroencefalografică, dopplerografia vaselor cerebrale și tomografia computerizată cerebrală nu au fost depistate schimbări. La administrarea topică a sol. Timolol 0,25% 1 pic x 2 ori\zi în ambii ochi a dispărut oftalmoplegia, s-a redus remarcabil frecvența atacurilor migrenoase și durata acestora [10].

J Bhagey et al. (2004), prezintă alt caz clinic al unei paciente de 64 de ani cu migrenă cronică, asociată cu dureri retro-orbitale și fotofobie. Tratamentul acestei paciente cu preparate antimigrenoase nu a fost eficace. Între timp, s-a stabilit diagnosticul de hipertensiune oculară, care nu figura anterior și s-a indicat administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori\zi în ambii ochi. În dinamică, această pacientă timp de 18 ani nu a mai avut atacuri migrenoase [13].

Timololul este blocantul receptorilor β-adrenergici indicat în tratamentul glaucomului. Acesta reduce tensiunea intraoculară prin scăderea producerii de umoare apoasă, relaxarea mușchiului dilatator al pupilei ca rezultat al inhibiției activității simpatice la nivel ocular [14].

Etemadifar M, et al. (2005), a realizat un studiu clinic, în cadrul căruia a examinat 43 de pacienți cu migrenă cronică (7 bărbați și 36 de femei) cu vârsta medie de 34,2 ani și durata medie a maladiei 9,5 ani, cu 13,1 zile cu cefalee pe lună. Ei au administrat sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori\zi (în ochiul ipsilateral durerii), timp de 12 săptămâni. În studiu au fost incluși doar pacienții cu tensiune intraoculară normală, cărora li s-a exclus orice medicație. Pacienții se prezentau repetat în 1, 2, 3, 4, 8, 12-a săptămână de studiu pentru monitorizare. S-a constatat că frecvența atacurilor migrenoase, durata și severitatea lor în timpul tratamentului cu sol. Timolol 0,5% administrată topic, s-a redus considerabil. Frecvența atacurilor a scăzut la 3, 4 pe săptămână. Durata atacurilor a scăzut de la 16,4 ore înainte de tratament - la 2,1 ore după tratament [14]. Studii similare nu au fost efectuate de alți autori.

Studiul dat și cazurile clinice prezentate reprezintă un mare interes practic și științific, însă eficacitatea acestui tratament necesită confirmare și încă nu există dovezi despre acțiunea timololului administrat topic la pacienții cu migrenă.

References

1. The International Classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):1-160; 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, et al. Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology*. 2006;13:333-345.

3. Moldovanu I, Pavlic G, Odobescu S, et al. The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova: a population-based study. *Cephalalgia*. 2007;27:673.
4. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009;29:7-14.
5. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ*. 2006;332:25-9.
6. Stovner LJ. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210.
7. Sandor PS, Afra J, Ambrosini A, et al. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache*. 2000;40(1):30-5.
8. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, et al. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology*. 2002;58(3):422-7.
9. Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):237-43.
10. Ishikawa H, Yoshihara M, Mizuki K, et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(5):576.
11. Shedden AH, Laurence J, Barrish A. Plasma timolol concentrations of timolol maleate: timolol gel-forming solution (TIMOPTIC-XE) once daily versus timolol maleate ophthalmic solution twice daily. *Documenta Ophthalmol*. 2001;103(1):73-79.
12. Chiam PJ. Topical beta-blocker treatment for migraine. *Int Ophthalmol*. 2012;32(1):85-8.
13. Bhagey J, James B. Topical timolol prevented migraine attacks. *Eye (Lond)*. 2004;18(7):751.
14. Etemadifar M, Abedi MR. The preventive Role of Topical Timolol in Treatment of Migraine Headaches. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2005;10(5): 288-291.
15. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-390.
16. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993;43:S16-S20.

ARTICLE REVIEW AND REMARKS

Recenzie la articolul

The “paramedic” – topical international and national opportunities

Curierul medical, april 2013, Vol. 56, No. 2, p. 18-23

Authors: V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin, A. Rusu, L. Grib

Scopul major al tuturor ramurilor medicinei este de a salva viața omului, atât ca entitate fizică și psihică, cât și ca parte integră a societății. De cele mai multe ori, medicii reușesc să atingă acest scop, dar există un număr semnificativ de cazuri, când nu se intervine la momentul oportun și, în cele din urmă, viața omului nu poate fi salvată. Adesea, eșecul tramamentului ține de măsurile de acordare a primului ajutor la etapa prespitalică, când echipa de medici ajunge prea târziu la locul accidentului sau la pacientul bolnav. Este vorba de situațiile, când doar unul sau doi medici fac serviciul de gardă pe un întreg raion sau regiune, care cuprinde câteva sate îndepărtate unul de celălalt, iar numărul de solicitări ale echipei de urgență este mare. Situația ar putea fi ameliorată dacă ar fi creat un serviciu de paramedici bine instruiți, care ar veni în ajutor medicilor de urgență.

Paramedicul poate fi definit ca un profesionist în domeniul medicinei, care oferă îngrijire medicală la un nivel avansat de susținere a vieții în mediul prespitalic, de obicei, într-o situație de urgență. Aceasta include o evaluare inițială, un diagnostic și un plan de tratament prespitalic pentru a gestiona pacientul în stare de criză a sănătății.

Este binevenită instruirea paramedicilor, care ar putea lucra în echipă cu pompierii și poliția în vederea optimizării ajutorului prespitalic al victimei. Astfel de echipe tactice de intervenție medicală au fost formate pentru prima dată în Quebec (Canada) acum 5 ani, experiența fiind preluată și de

alte state ale Americii de Nord. Paramedicul funcționează în baza unei licențe eliberate de Ministerul Sănătății al statului. Licența conferă dreptul de a practica în baza protocoalelor de control medical *off-line* și prin consultarea directă cu medicul prin telefon sau legătură radio (control medical *on-line*).

Astfel, în SUA, Canada, Marea Britanie și Israel, paramedicina continuă să evolueze într-o profesie formală în dreptul său propriu, cu propriile standarde și competențe, cu fondarea propriilor organisme profesionale. Considerăm binevenită susținerea proiectelor de fondare a serviciului de paramedici pe teritoriul Republicii Moldova în vederea eficientizării ajutorului bolnavilor la etapa de prespitalic cu minimalizarea pierderilor și costurilor la etapele ulterioare de tratament al pacienților, precum și reabilitarea lor deplină cu integrarea facilă în societate.

Veronica Cernit, medic anesteziolog-reanimatolog,
asistent universitar
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Anatolie Vișnevschi, dr. h., conferențiar
Șef catedră Medicină de laborator
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Remarcă la recenzie

(din pagina 103)

**dnei Veronica Cernit, asistent universitar
și dlui Anatolie Vișnevschi, dr. h., conferențiar**

În calitatea noastră de autori, am dori să mulțumim respectuos domnului profesor Anatolie Vișnevschi și doamnei doctor Veronica Cernit, pentru recenzie la articolul, dedicat subiectului medical inovativ științific privind paramedica și oportunitățile naționale. Acest comentariu vine să susțină necesitatea integrării unui sistem alternativ de asistență medicală calificată la nivel prespitalicesc.

Domnii recenzenti pun accentul pe lipsa personalului medical calificat (doctori) în regiunile rurale, atenționând lipsa lui chiar și în urbele relativ mari. Totodată, domnii recenzenti consideră binevenită constituirea serviciului de paramedici în Republica Moldova în calitate de ajutor prespitalicesc al medicilor de urgență și/sau ca echipe separate în cadrul altor servicii deja existente, cum ar fi pompierii și poliția, la bază stând modelul canadian de organizare a acestora.

Considerând această propunere drept una demnă de a fi examinată, totodată ne exprimăm unele rezerve față de ea, temerile noastre fiind bazate pe argumente solide.

În opinia noastră, serviciul de paramedici ar trebui să fie unul separat și unic la nivel prespitalicesc, iar medicii de urgență, care activează astăzi pe ambulanțe, ar trebui să-și desfășoare activitatea în cadrul departamentelor de urgență, parte inseparabilă a spitalelor, conform modelului anglosaxon.

De asemenea, considerăm că modelul canadian de formare a grupurilor de paramedici, descris de recenzenti, care paralel vor fi specialiști și în alte domenii, cum ar fi pompierii și po-

liția, nu este actual în RM din cauză că acest nivel este mult prea avansat, iar noi trebuie să ne axăm pe formarea nivelului universitar de profesioniști și integrarea deplină a acestora în sistemul medicinei de urgență.

Totodată, Hotărârea Guvernului RM, adoptată recent, care stabilește un parteneriat public-privat în domeniul medicinei de urgență pe 25 de ani, impune reforme profunde și costisitoare în domeniu, atât investiționale, cât și profesionale.

În concluzie, ne bucură faptul că comunitatea științifico-medicală a reacționat prompt la problema, propusă pentru analiză, făcând propuneri concrete, venind cu viziuni actuale și oportune.

Ne exprimăm convingerea că acest schimb de opinii, acest dialog științific formează platforma conceptuală pentru reformarea serviciului de urgență al Republicii Moldova în vederea modernizării lui în conformitate cu cele mai înalte standarde medicale mondiale.

Liviu Grib, dr. h., profesor
Șef Clinica Medicală nr. 3 "Sf. Treime"
USMF "Nicolae Testemițanu"

Valeriu Cuciuc
Președintele Asociației Studenților Medici "AStudMed"
Student anul 5, facultatea Medicină

Diomid Gherman (1928-2014)



La 19 aprilie 2014, s-a stins din viață Diomid Gherman, profesor universitar, academician al AȘM, Savant Emerit, Cavaler al Ordinului Republicii, Președinte de Onoare al Societății Neurologilor din Republica Moldova, consultant al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, reprezentant al așa numitei promoții de aur a Universității, unul din pilonii învățământului superior medical.

Până în ultima clipă se afla într-o bună formă fizică și poseda un dinamism constant și eficient, capacitate de muncă ieșită din comun. Domnia sa dirija cu multă pricepere activitățile cotidiene la catedră, Academie, spital.

S-a născut la 10 aprilie 1928, în comuna Bocșa, județul Bălți, în familia diaconului Gheorghe Gherman. După absolvirea școlii primare din satul de baștină își continuă studiile la Liceul Comercial din Bălți, apoi la școala nr. 1 din același oraș, pe care a absolvit-o în 1946 cu succes. Își face studiile la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC) între anii 1946-1951.

După absolvirea Institutului, Diomid Gherman lucrează succesiv în calitate de medic-șef al Spitalului de circumscripție din s. Chirileni, raionul Ungheni și al Spitalului raional Congaz (1954-1956); inspector al Ministerului Sănătății; președinte al Comitetului Central al Crucii Roșii din Moldova. În toate aceste funcții se confruntă nemijlocit cu insuficiența cunoștințelor medicilor în diagnosticarea și tratamentul maladiilor neurologice, ceea ce l-a determinat să se consacre neurologiei.

Astfel, în 1952 este admis în secundariatul clinic de neurologie. S-a format și a crescut ca pedagog sub îndrumarea renumitului savant, profesor și fondator al Clinicii de Neurologie, Boris Șarapov. Ulterior, pe parcursul anilor, cu o deosebită insistență, și-a perfecționat cunoștințele teoretice și deprinderile profesionale, cucerind pas

cu pas noi performanțe și perfecționându-și măiestria pedagogică, clinică și managerială.

În 1962, în urma unor studii profunde, susține teza de doctor în medicină, peste 10 ani – cea de doctor habilitat, în 1973 – obține titlul științifico-didactic de profesor universitar, iar din 1993 este ales academician al AȘM.

În cei peste 55 de ani de activitate instructiv-metodică la catedra Neurologie, îndeosebi, în funcție de șef catedră, profesorul Diomid Gherman a instruit mai multe generații de specialiști medici, care în prezent activează pe întreg teritoriul republicii și în alte țări ale lumii.

Are în palmares peste 400 de lucrări științifice publicate, inclusiv 12 monografii, trei manuale, 12 lucrări metodice, un dicționar, trei invenții înalt apreciate nu numai în țară, dar și departe de hotarele ei. Este fondatorul școlii autohtone de vertebro-neurologie. A pregătit 26 de doctori și doctori habilitați în neurologie, inclusiv 12 în vertebro-neurologie. De ajutorul și sprijinul său au beneficiat specialiști de frunte din domeniu cum ar fi Ion Moldovanu, Mihai Gavriiliuc, Grigore Zapuhlăh, Ion Ilciuc, Vitalie Lisnic și alții.

Aportul academicianului Diomid Gherman la dezvoltarea neurologiei autohtone este incontestabil. Pe bună dreptate, este considerat patriarhul neurologiei din Moldova. S-a manifestat plener în activitatea de cercetare științifică, investigațiile sale purtând semnele unei munci asidue. Pe parcursul anilor a obținut rezultate remarcabile și a reușit să creeze ceea ce azi se numește școala națională de neurologie și neurochirurgie. A deținut rolul decisiv de expert și consultant în cele mai dificile cazuri.

Cercetările savantului Diomid Gherman în domeniul patologiei vasculare medulare sunt recunoscute în toată lumea. Acestui capitol important al neurologiei, s-a consacrat pe deplin, bucurându-se de rezultate remarcabile. Grație cercetărilor efectuate au fost descrise așa numitele „zone critice” de vascularizare medulară, o contribuție esențială apreciată de neurologii din toată lumea. Patologia vasculară vertebro-medulară a fost preocuparea permanentă a academicianului Diomid Gherman. În 2013, la jubileul de 85 de ani, a făcut o recapitalare a cercetărilor în monografia „Complicațiile neurologice în spondilopatia osteoporotică”, aducând date prețioase referitoare la modificările clinice, morfologice, imagistice, neurofiziologice etc., care se manifestă în cadrul patologiei medulare. De asemenea, a studiat minuțios modificările sistemului nervos, care se conturează în cadrul osteoporozei; a propus noțiunea de spondilopatie hormonală, acceptată de comunitatea medicală.

Capacitățile organizatorice ale academicianului Gherman au fost ireproșabile. Grație activității neobosite a dlui, din 1989 se organizează simpozioanele neurologilor și neurochirurgilor Chișinău-Iași. Deja s-au desfășurat 12 reuniuni științifice pe cele două maluri ale Prutului. La ultima întrunire din Iași, în noiembrie 2013, profesorul Diomid Gherman a prezentat un raport plener consacrat patologiei vertebromedulare.

Academicianul Gherman a lansat neurologia din Moldova pe arena internațională. A contribuit ca Moldova, printre primele țări ale spațiului postsovietic, să devină membru al Federației Europene a Societăților Neurologice (FESN). A fost membru al Consiliului Delegațiilor FESN și reprezentantul Moldovei în problemele patologiei spinale, istoriei neurologiei. În semn de recunoștință a activității branșei din Moldova FESN a organizat deja la Chișinău 3 cursuri educaționale regionale cu participarea neurologilor din Moldova, România, Belarusi, Ucraina, Federația Rusă, Mongolia, Republica Cehă. În 2012, la Chișinău, sub egida profesorului Diomid Gherman a fost organizat primul curs de Neuroepidemiologie pentru țările Europei Centrale și de Est, prezentat de către 15 profesori din străinătate.

Neuropatolog de categorie superioară, academicianul Gherman a salvat viața și sănătatea a sute și mii de pacienți, a reîntors speranța în sufletele oamenilor, bucuria în sânul familiilor, oameni apti de muncă – societății, prin aceasta contribuind la prosperarea neamului și a țării. Pentru merite deosebite în activitatea multilaterală prodigioasă a fost înalt apreciat cu titlurile de Savant Emerit (1984), Laureat al Premiului de Stat (1998), Omul Anului (1997), Cetățean de onoare al orașului Fălești (1998), numele profesorului Diomid Gherman îl poartă Liceul din satul natal. A fost distins cu medalii „Pentru vitejie în muncă”, „Meritul civic”, „Dimitrie Cantemir”, „Nicolae Testemițanu”; în 1998 a fost decorat cu ordinul „Gloria muncii”, iar în 2012 – cu Ordinul Republicii.

Academicianul Diomid Gherman dispunea de calități deosebite de pedagog, clinicist, cercetător, dar în viața de toate zilele a fost un om bun la inimă și modest, cu alese calități morale. În lucrarea „Așa a fost să fie”, lansată în 2008, au fost dezvăluite unele evenimente din activitatea USMF „Nicolae Testemițanu” și din viața personală.

Diomid Gherman va rămâne în amintirea noastră drept o personalitate marcantă, un savant cu merite incontestabile, recunoscut în lumea medicală autohtonă și departe de hotarele Moldovei, un profesionist desăvârșit, un lider de opinie și un mare iubitor și patriot al neamului, îndrăgostit de istoria și cultura acestui popor, pe care le-a promovat cu insistență discipolilor. Cu trecerea în neființă a pedagogului, savantului, clinicianului, managerului Diomid Gherman se încheie încă o pagină de glorie în istoria Universității și a comunității medicale autohtone.

Datoria noastră sacră este de a-i păstra veșnic vie flacăra recunoștinței.

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



Numele profesorului universitar, doctor habilitat în medicină Sergiu Matcovschi, se înscrie în lista personalităților marcante, care contribuie substanțial la dezvoltarea medicinei interne în Republica Moldova, la instruirea studenților, rezidenților, doctoranzilor și perfecționarea medicilor în acest domeniu.

Profesorul Sergiu Matcovschi, s-a născut la 20 iunie 1954, în satul Șipca, raionul Rezina, într-o familie de intelectuali. În 1959, tatăl său Constantin a fost invitat de bunul său prieten încă din anii de studenție Nicolae Testemițanu (cărui i-a rămas devotat toată viața), să se angajeze la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, ca să-i fie sprijin în reformarea procesului didactic, pregătirea cadrelor naționale și promovarea ideii naționale. Acceptând invitația, întreaga familie Matcovschi s-a stabilit cu traiul la Chișinău.

În perioada 1961-1971, dl Sergiu Matcovschi a învățat la școala medie de cultură generală nr. 1, or. Chișinău (actualul liceu „Gheorghe Asachi”, care a împlinit în anul curent 150 de ani de la fondare), specializată în predarea aprofundată a limbii franceze.

În 1971, a fost înmatriculat la facultatea de Medicină generală a Institutului de Stat de Medicină or. Chișinău, pe care a absolvit-o cu mențiune în 1977. În același an, a fost admis în secundariatul clinic la Institutul Unional de Cercetări Științifice în pneumologie (Leningrad, actualmente or. Sankt-Petersburg, Federația Rusă), după finalizarea cu succes al căruia, în 1979, se întoarce la Chișinău și timp de 2 ani activează în calitate de colaborator științific la Institutul de Cercetări Științifice în ftiziopneumologie. Ulterior, în 1981 este admis la studii prin doctorat la același Institut din Sankt-Petersburg, unde și-a făcut și secundariatul clinic. Își încheie studiile în doctoratură în 1984, și după o intensă muncă de cercetare, în 1985 susține cu succes teza de doctor în medicină. Conducător științific i-a fost renumitul prof. A. N. Kokosov, pe care îl admiră până în prezent și cu care păstrează și astăzi relații bune. Măiestria de a efectua cateterismul cardiac a învățat-o de la al doilea conducător al tezei, prof. Iu. F. Neklasov, care era un virtuoz în specialitatea sa.

În același an, este angajat în funcția de asistent universitar la catedra Medicină internă a Institutului de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu” (din 1991 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”).

În 1992, este fondată catedra Boli Interne nr. 6, șef al căreia devine prof. Ivan Butorov, iar șef de studii – asistentul Sergiu Matcovschi. Peste un an dl Sergiu Matcovschi susține teza de doctor habilitat în medicină (consultant științific: prof. I. Butorov). În 1994, este ales prin concurs în funcția de conferențiar universitar. Totodată, dl Sergiu Matcovschi fondează catedra Medicină internă la Universitatea Liberă Internațională din Republica Moldova, pe care a condus-o în calitate de șef până în 1996, când revine la *Alma Mater*, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în calitate de profesor universitar la catedra Medicină internă nr. 6, unde a activat până în 2000.

Atunci i se propune postul de șef catedră Medicină internă nr. 5, și acceptându-l, susține concursul și se află în fruntea acestei catedre până în 2010. Conform afirmațiilor dlui prof. Sergiu Matcovschi, dlui consideră drept o mare onoare și simte permanent o responsabilitate considerabilă de a fi conducător al catedrei, fondate de ilustrul pedagog, marele savant, Om de Stat, Rector, prof. Nikolai Starostenko. Sergiu Matcovschi reușește să păstreze și să dezvolte frumoasele tradiții, care s-au născut în perioada de șefie a prof. Nikolai Starostenko, preluate ulterior de succesorii săi conf. A. Botnari, conf. F. Ambros, prof. A. Danilov.

Ținând cont de cerințele contemporane de optimizare și perfecționare a procesului didactic, de aliniere la cerințele europene, în 2010, se reformează cardinal procesul de pregătire a studenților la disciplina Medicină internă. A fost format departamentul Medicină internă, iar prof. Sergiu Matcovschi, participând activ la reforma curriculară, a fost numit în postul, pe care îl deține până în prezent, de director al departamentului și, concomitent, șef Clinică medicală nr. 1, disciplina Medicină internă și sinteze clinice.

Pe parcursul activității, și-a dat concursul la perfecționarea procesului didactic prin elaborarea multiplelor programe de studiu al Medicinei interne pentru studenții facultăților de Medicină, Stomatologie, Sănătate publică, pentru rezidenți și medici la perfecționare. Asigură coordonarea și standardizarea predării Medicinei interne, elaborează cursuri și alte materiale didactice ce țin de învățământul universitar și postuniversitar, instruieste cadrul didactic

privind metodologia de predare a disciplinei, participă la organizarea și desfășurarea procesului de evaluare a cunoștințelor studenților și rezidenților.

Este impunător aportul profesorului Sergiu Matcovschi și în pregătirea cadrelor științifico-didactice de înaltă calificare. Sub îndrumarea Domniei sale au fost susținute 7 teze de doctor în medicină, o teză este gata de susținere, o persoană lucrează asupra tezei de doctor, iar 2 colaboratori - asupra tezei de doctor habilitat în medicină. Studenții și rezidenții pregătiți de dl profesor activează cu succes în țară și peste hotare: în Marea Britanie, Belgia, Italia, Israel etc.

Activitatea științifică fructuoasă a profesorului Sergiu Matcovschi este confirmată prin 237 de lucrări publicate în țară și peste hotare, participarea cu comunicări la conferințe, congrese și simpozioane naționale și internaționale. Deține 1 brevet de invenție și în prezent continuă să realizeze cu succes cercetări științifice de actualitate pentru medicina internă.

Profesorul Sergiu Matcovschi se ocupă și cu organizarea procesului curativ, participă și dirijează conferințele clinice matinale, conferințele clinico-morfopatologice și științifico-practice în cadrul Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, oferă consultații în clinică și în spitalele din teritoriu. În trecut a făcut și găzdi la aviația sanitară.

Profesorul Sergiu Matcovschi a efectuat stagii și perfecționări în domeniul didactic, medical și de cercetare în România, Germania, Rusia, Georgia, Republica Moldova.

Munca asiduă a prof. Sergiu Matcovschi este apreciată și solicitată în calitate de președinte al Comisiei metodice „Boli interne”; membru al Comisiei metodice centrale, al Consiliului Științific și al Senatului USMF „Nicolae Testemițanu”, al Comisiei de reformă curriculară; președinte al Seminarului științific de profil „Ftiziopneumologie” și „Diagnostic de laborator, imunologie și alergologie” și membru al Seminarului științific de profil „Boli interne” al Ministerului Sănătății; vice-președinte al Comisiei de atestare a medicilor interniști și membru al Comisiei de atestare a medicilor ftiziopneumologi ale Ministerului Sănătății; membru al Consiliului Științific al Institutului de ftiziopneumologie „Chiril Draganic”; al Consiliului de Experti al Ministerului Sănătății, al Comitetului Național de Etică al Ministerului Sănătății, al Societății Interniștilor din Republica Moldova; expert la Agenția Medicamentului; membru al Consiliului de redacție al revistei „Curier medical”. Pe parcursul mai multor ani, a fost membru al Comisiei de experți „Boli interne” a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare din Republica Moldova.

Profesorul Sergiu Matcovschi este un mare patriot. Părinții și bunicii Domniei sale considerau valorile spirituale, naționale, patriotice și de cultură generală mai presus decât cele materiale. Grație educației primite, această calitate rară a moștenit-o și dl Sergiu Matcovschi. Dumnealui nu este adeptul expresiei latine „*Ubi bene ibi patria*”, considerând că fiecare dintre noi trebuie să facă tot posibilul pentru ca în Patrie să fie bine, iar societatea să prospere. Și aceasta a demonstrat-o prin fapte concrete. A avut două oportunități majore să-și facă cariera după hotarele țării. Prima - după susținerea doctoratului i s-a propus postul de cercetător științific superior la Institutul Unional de Cercetări Științifice în pneumologie din Sankt-Petersburg (propunere neordinară pe timpul sovietic), unde fusese asigurat cu locuință în centrul istoric al orașului, în apropiere de renumitul teatru Mariinsky. A preferat să se întoarcă în Patrie. A doua oportunitate, pe care a respins-o a fost postul de profesor universitar la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” și apartament în Timișoara.

Deține 3 titluri onorifice: membru al Academiei Internaționale de Științe pentru Natură și Societate din Federația Rusă (din 1996); membru al Academiei Ruse de Științe naturale (Foreign Member of Russian Academy of Natural Sciences) (din 2002); membru al Academiei Europene de Științe naturale (Europäische Akademie der Naturwissenschaften Hannover) din 2002 și distincțiile: medalia P. Ehrlich, decernată de Asociația savanților în științe naturale și obștești din Hanovra (2002); Diploma de onoare a USMF „Nicolae Testemițanu” și Medalia Comemorativă „Nicolae Testemițanu” (2004); medalia Robert Koch, decernată de Academia Europeană de Științe Naturale (Hanovra) în 2005.

Este și un bun familist, fiind împreună cu soția Irina, de specialitate medic de familie, mai mult de 30 de ani. Fiul Constantin a moștenit numele bunelului și a pășit pe urmele lui, activând ca asistent universitar la catedra Farmacologie și farmacie clinică.

Profesorul Sergiu Matcovschi este un om de o cumsecădenie deosebită, onest, simplu în relația cu colegii, prietenii, subalternii, studenții și rezidenții, foarte modest și sincer, are simțul umorului, întotdeauna gata să ajute pe fiecare cu ce poate. Așa îl cunosc toți colegii și prietenii.

Am punctat în linii mari doar unele aspecte din biografia și activitatea rodnică, desfășurată de-a lungul anilor de profesorul universitar Sergiu Matcovschi.

Multsimite dle prof. Sergiu Matcovschi, cu ocazia frumosului jubileu, corpul profesoral-didactic al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Vă dorește multă sănătate, viață lungă și activă, realizări frumoase continue.

La mulți ani plini de bucurii și realizări notabile!

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



**Nicolae
Bodrug**

60 de ani

Profesorul universitar, savantul și managerul Clinicii Medicale nr. 6, disciplina Boli Ocupaționale, Departamentul Medicină Internă, Nicolae Bodrug rotungește frumoasa vârstă de 60 de ani, o vârstă a împlinirilor și a planurilor de viitor. Nicolae Bodrug s-a născut la 1 iunie 1954, în s. Orlovo, r-nul Petuhov, regiunea Kurgan, Federația Rusă.

După absolvirea școlii medii de cultură generală, susține cu succes examenele de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea Medicină generală, pe care o absolvă cu mențiune. Încă din timpul studenției, și-a dorit să descifreze un diagnostic atunci când acesta prezintă dificultăți, activând indiferent de ora de zi sau de noapte. Restul a venit de la sine.

Pe parcursul studiilor s-a manifestat ca fiind un student exemplar, educându-și calitățile individuale profesionale în aulele universitare, activând perseverent în viața publică universitară. A dirijat cu lucrul ideologic la facultate, a participat activ la diferite competiții sportive. Începând cu anul IV devine membru al cercului științifico-practic studențesc.

Profesorul Nicolae Bodrug și-a început activitatea cu internatura la specialitatea „Boli interne” în incinta Spitalului „Arhanghelul Mihail” din mun. Chișinău.

După absolvire, a fost repartizat pentru activitate ca medic internist la Spitalul de circumscripție, din satul Pârlița, r-nul Ungheni.

În 1981, a fost numit în funcție de medic șef al acestei instituții, acumulând o bogată experiență clinică și managerială.

Profesorul Nicolae Bodrug și-a desăvârșit măiestria profesională în cele mai bune clinici din Republica Moldova, parcurgând prin concurs toate treptele ierarhiei spitalicești și didactice.

În 1985, fiind îndrumat de Nicolae Testemițanu, Ministrul Sănătății din RM, medicul Nicolae Bodrug susține cu succes examenele de admitere în doctorantură la specialitatea «Boli interne».

După o muncă asiduă de cercetare, în 1988 susține teza de doctor în medicină în cadrul Catedrei de boli interne, Universitatea medico-stomatologică „N. A. Semașco” din Moscova, Federația Rusă.

În același an, este numit asistent universitar la Catedra de boli interne nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Concomitent îndeplinește funcția de director al Policlinicii studențești.

Un an mai târziu, este ales în funcția de președinte al Comitetului sindical al colaboratorilor Universității, pe care o exercită până în 1994.

Din 1992 i se conferă titlul științifico-didactic de conferen-

țiar universitar la Catedra de boli interne nr. 2, unde a îmbinat cu succes munca didactică, curativă, științifică și cea obștească în cadrul Facultății de Medicină.

În urma mai multor studii și cercetări științifice, în 1995, Nicolae Bodrug susține teza de doctor habilitat, în cadrul aceleiași Catedre de boli interne a Universității medico-stomatologice „N. A. Semașco” din Moscova, Federația Rusă.

În 1997, i s-a conferit titlul științifico-didactic de profesor universitar la Catedra de medicină internă nr. 6 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, fiind recunoscut ca un pedagog exigent și animator al căutărilor îndrăznețe în domeniul terapiei. Totodată, dl profesor acordă o mare importanță activității didactice, angajându-se în elaborarea și redactarea programelor de instruire, a indicațiilor metodice, ghidurilor, pentru o pregătire mai eficientă a studenților și rezidenților în domeniul medicinei interne. Aici s-a manifestat ca un specialist inteligent, cumpătat, un bun profesionist.

Concomitent, în perioada 2001-2004, face studii la facultatea de Management general al Academiei de Studii Economice din Moldova cu susținerea tezei de licență.

Cunoștințele temeinice și bogata experiență în domeniul medicinei l-au ajutat să-și îndeplinească cu dăruire obligațiunile. Pentru profesorul Nicolae Bodrug „spiritul medicinei” este un crez, după care s-a ghidat în viața profesională. În toate circumstanțele s-a străduit să respecte cu onoare și demnitate jurământul lui Hipocrate, să acționeze nu doar operativ, ci și uman, imparțial.

Este dotat cu calități alese, capabil să selecteze esențialul, să contribuie la instituirea unui climat de lucru favorabil pentru cadrul didactic, să dezvolte spiritul de competitivitate, să obțină performanțe atât în activitatea didactică, cât și cea științifică, să implementeze o conduită civică exemplară.

Activitatea științifică a dlui profesor este reflectată în peste 200 de lucrări științifice, publicate atât în țară cât și peste hotare (Rusia, Ucraina, România, Franța, Germania, Azerbaidjan), inclusiv 2 monografii, 8 invenții, apreciate cu medalii de aur, argint și bronz, peste 70 de inovații.

Paralel, a fost antrenat în multe colaborări cu colegii de breaslă la diverse susțineri și discuții științifice, a participat la foruri științifice, atât în Republica Moldova cât și peste hotarele acesteia.

Profesorul Nicolae Bodrug și-a perfecționat măiestria profesională și pedagogică în clinicile celebre internaționale (Laennec, Paris, Franța; Universitatea „Lucian Blaga”, facultatea de Medicină, Sibiu, România; Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România; Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România).

Inteligent, cumpătat, bun profesionist, responsabil – așa îl cunosc colegii de breaslă și discipolii.

Cu ocazia marcantului jubileu, întreaga comunitate universitară îi adresează sincere felicitări, dorindu-i profesorului Nicolae Bodrug o viață lungă, trăită intens, cu multă sănătate, optimism și realizări importante pe viitor.

La mulți ani!

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

GUIDE FOR AUTHORS

The authors are strongly requested to visit our web site www.curierulmedical.org, and follow the directions of the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement.

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

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

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing a research, involving animal or human subjects, should state in the cover letter that the rules of working with animals have been observed and the official consent has been obtained from the patients, and 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 is excluded from the review process and another reviewer is assigned.

All papers must be executed in the following manner:

1. **The manuscripts should be typed** in format A4, 1.5-spaced, with 2.0 cm 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, the phone number and e-mail address of the corresponding author.

3. **The abstract** should be written on the title page in English and be limited from 220 to 240 words. The abstract should end with 3 to 6 key words.

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

5. **The tables and figures** must be typed, consecutively numbered and followed by an explanatory text. The figures that have to emphasize a comparison or details are published in colour. If coloured figures are to be placed, the author must pay an additional fee of €100 per page (1-8 figures on a page).

6. **The references** are to be listed in order of their appearance in the text, and the appropriate numbers are to be inserted in the text [in square brackets] in proper places. The references must comply with the general format outlined in the Uniform Requirements for the Manuscripts Submitted to Biomedical Journals developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.9. The references in the Cyrillic script should be transliterated into Latin script as follows: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ and Ь are omitted. Immediately after the transliteration the translation of the title in English [in the square brackets] should follow. For example: 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
192, Ștefan cel Mare Avenue
Chișinău, MD-2004
Republic of Moldova
Telephone: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

GHID PENTRU AUTORI

Redacția recomandă insistent autorilor să viziteze pagina web a revistei Curierul Medical www.curierulmedical.org pentru a face cunoștință cu cerințele și respectarea ulterioară a „Regulamentului despre etica editorială”.

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.

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 această vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate 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. **Foaia de titlu** conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. **Rezumatul** în limba engleză (220-240 cuvinte) se expune consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvintele-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 – 100 €, 1-8 figuri pe pagină.

6. **Referințele**, în conformitate cu cerințele Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Biomedicale (www.icmje.org, capitoul IV.A.9), se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-se în paranteze pătrate. Referințele bibliografice prezentate în grafie chirilică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ь se omit. Immediat 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.

Adresa redacției
Bd. Ștefan cel Mare, 192
Chișinău, MD-2004
Republica Moldova
Telefon: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция настоятельно рекомендует авторам посетить электронную страницу журнала Curierul Medical www.curierulmedical.org для ознакомления с требованиями и последующего соблюдения «Положения об издательской этике».

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: английском, румынском или русском. 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.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, в сопроводительном письме следует указать, что соблюдались 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 другой эксперт.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Статью 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 в себя фамилию, имя и отчество авторов, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого поступает работа, а также номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за переписку.

3. **Реферат** (220-240 слов) на английском языке должен быть напечатан на титульном листе. За рефератом приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен содержать обоснование исследования (если оно не отражено в названии), материал и методы, результаты и выводы. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог.

4. **Статья клинического и экспериментально-го характера** (до 15 страниц) должна содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иной порядок изложения допустим, если он соответствует содержанию. **Обзорная статья** может содержать до 25 страниц и включать не более 100 ссылок на литературу.

5. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются в цвете. Цветные рисунки оплачивают авторы: 100 € – от 1 до 8 рисунков на странице.

6. **Список литературы** необходимо печатать в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного Комитета Издателей Медицинских Журналов (www.icmje.org, глава IV.A.9). Библиографические ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу следующим образом: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ь опускают. Сразу же после transliterации приводят в квадратных скобках 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.

Адрес редакции
Пр. Șтефан чел Маре, 192
Кишинёв, MD-2004
Республика Молдова
Телефон: +37322244751
Факс: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org