

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****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**Igor Iu. Oljnyh**, MD, Professor, Chernivtsi, Ukraine**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

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 5
October 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



9 771 857 066 600

Printing House "Tipografia Sirius"

2, A. Lapusneanu str., Chisinau, MD-2004

the Republic of Moldova

www.sirius.md

RESEARCH STUDIES

I. Yatskevych	3
Investigation of factors facilitating recurrent wheezing in infants	
V. Hotineanu, M. Bujac, A. Movileanu	6
Particularities of diagnosis and surgical treatment in patients of pheochromocytoma	
O. Belic	10
The splenic artery in lienal hilum region	
A. I. Absettarova	20
The ultrastructural changes of the bone marrow in rats after experimental irradiation and xenogenic cerebrospinal fluid correction	
M. M. Agaev	24
Evaluation of medical and mechanical revascularization influence under complex therapy in the acute phase of myocardial infarction	
A. I. Mostyuk, A. V. Prokopiv, H. N. Karmazina	30
Functional condition of local immunity in different variants of clinical course of acute intestinal infection of <i>Klebsiella</i> etiology in one-year-old children	
N. I. Tokarchuk, I. V. Chygir	33
The Role α -1-Antitrypsin in One-year-old Children with Protein-Energy Malnutrition	
E. Lesnic, S. Ciobanu, M. Sajin, A. Ustian, S. Ghinda	36
Analysis of risk factors for default and failure treatment among patients with pulmonary tuberculosis under DOTS strategy	
R. M. Bilba	42
The efficiency of refractive therapy in stopping low and medium degree myopia progression	
R. Cemirtan, E. Bernaz, R. Tabac	57
Extracerebral carotid artery stenosis	
I. A. Vrabii	61
Efficiency of Laser <i>in situ</i> Keratomileusis with an ultrathin flap in patients with a cornea thickness less than 500 microns	

REVIEW ARTICLES

S. Suman	67
Choledocal-pancreaticoduodenal junction: morphologic peculiarities	
V. Fulga	73
Personalized therapy for breast cancer	

ANNIVERSARIES

Alexandru Izvoreanu la 80 de ani	77
Valentin Friptu la 60 de ani	78
Valentin Cuşnir la 60 de ani	79

GUIDE FOR AUTHORS	80
--------------------------------	-----------

RESEARCH STUDIES

Investigation of factors facilitating recurrent wheezing in infants

I. Yatskevych

Children's Teaching Hospital of Lviv, Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, Ukraine

Corresponding author: irayat65@gmail.com. Manuscript received August 18, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: The purpose of the present study was to investigate the influence of particular factors on the development of wheezing during hospital treatment of acute respiratory infections (ARI) and recurrent wheezing following discharge.

Material and methods: Are followed 117 infants hospitalized because of ARI during 12-18 months after discharge. Infants underwent hospital treatment inside the time period from 2009 to 2011 years. The age of the infants at the time of hospitalization was in the range of 9 days – 11 months, 103 of them were not older than 6 months of age. 76 infants were boys and 41 were girls. These children were tested for the presence of RSV antigen in nasopharyngeal discharge using immunochromatographic assay described elsewhere. Nasopharyngeal smears were taken during the first 3 days of ARI. The role of different factors in the development of acute wheezing during hospital treatment as well as recurrent wheezing was tested by means of logistic regression. The frequency of episodes as function of particular factors was studied by means of multiple regression. After admission to the hospital children were tested for the presence of respiratory syncytial virus (RSV) antigen in nasopharyngeal discharge.

Results: Pneumonia was diagnosed in 49 of them, bronchitis – in 58, bronchiolitis – in 2 infants. In 2 infants bronchitis was accompanied with otitis media. In 28 infants the pneumonia and in 45 infants bronchitis were accompanied with wheezing. Vast majority received hospital treatment up to 15 days and less. The factors that influence wheezing during ARI are the presence of RSV antigen in nasopharyngeal smears and age at the time of admission. The factors that independently influence the development of recurrent wheezing after discharge from the hospital are smoking in accommodation and average time interval (in months) during which one episode of ARI was observed as well as the age of the baby at the time of admission.

Conclusions: RSV infection and older age of infants enhanced the development of wheezing during hospital treatment of ARI. Smoking in accommodation, frequent ARI episodes and older age at the time of admission enhanced recurrent wheezing after the discharge from the hospital. Allergic father and congenital heart malformation increased the frequency of recurrent wheezing episodes.

Key words: respiratory syncytial virus (RSV), wheezing, infants, bronchiolitis.

Introduction

Causal relationship between different factors including acute respiratory infections and wheezing as well as subsequent asthma is widely discussed in the literature. Two viruses, namely: respiratory syncytial virus (RSV) and human rhinovirus (HRV) were identified as being associated with wheezing. RSV infection in infants may cause severe course of acute respiratory infections (ARI). RSV bronchiolitis and pneumonia are common [1]. RSV facilitates bronchial obstruction and wheezing during acute phase of infection. At the same time the correlation between RSV and recurrent wheezing and bronchial asthma is less evident and remains questionable. Important role of allergic sensitization and allergic predisposition has been recognized [2]. Preventing of severe RSV bronchiolitis is believed to be able to reduce the development of recurrent wheezing illnesses [3]. However there are conflicting results and conclusions concerning the role of RSV infection in development of recurrent wheezing and asthma.

The purpose of the present study was to investigate the influence of particular factors on the development of wheezing during hospital treatment of acute respiratory infections and recurrent wheezing following discharge from the hospital.

Material and methods

We followed 117 infants hospitalized because of ARI to the Lviv City Children's Clinical Hospital during 12-18 months after discharge. Infants underwent hospital treatment inside the time period from 2009 to 2011 years. The age of the infants at the time of hospitalization was in the range of 9 days – 11 months, 103 of them were not older than 6 months of age. Gestational age varied from 25 to 41 weeks. 76 infants were boys and 41 were girls. Pneumonia was diagnosed in 49 of them, bronchitis – in 58, bronchiolitis – in 2 infants. In 2 infants bronchitis was accompanied with otitis media. In 28 infants pneumonia and in 45 infants bronchitis were accompanied with wheezing. Vast majority received hospital treatment up to 15 days and less.

These children were tested for the presence of RSV antigen in nasopharyngeal discharge using immunochromatographic assay described elsewhere [4]. Nasopharyngeal smears were taken during the first 3 days of ARI.

The role of different factors in the development of acute wheezing during hospital treatment (including mild wheezing in the bronchiolitis cases) as well as recurrent wheezing was tested by means of logistic regression. The frequency of episodes as function of particular factors was studied by means of multiple regression. The factors tested for the possible influence on the development on wheezing were following (tab. 1).

Table 1

Testing factors for their responsibility for wheezing

Factors that may be responsible for wheezing during hospital treatment of ARI	Factors that may be responsible for recurrent wheezing after discharge
Age	Age
Gestational age	Gestational age
Presence of RSV	Presence of RSV
Diagnosis	Diagnosis
X-ray diagnosis	X-ray diagnosis
Leukocytosis and differential white cells count	Leukocytosis and differential white cells count
C-reactive protein	C-reactive protein
Birth weight	Birth weight
Antibiotics during first week of life	Antibiotics during first week of life
Breastfeeding or formula feeding	Breastfeeding or formula feeding
Parity	The number of months of breastfeeding
The number of children in the family	Duration of intensive care
Symptoms of allergy prior to ARI	Days of Ventolin administration
Allergy in mother	Days of aminophylline administration
Allergy in father	Age of solid food introduction
Allergy in siblings	Parity
Presence of a congenital heart malformation	The number of children in the family
	Symptoms of allergy prior to ARI
	Allergy in mother
	Allergy in father
	Allergy in siblings
	Smoking in the environment
	ARIs after discharge
	Presence of a congenital heart malformation

Information concerning presence of the factors listed in table 1 were obtained from patients' examination, hospital case medical documentation, outpatients' personal medical documentation, interview with parents and attending physicians. Data of 19 children after discharge were incomplete, so episodes of recurrent wheezing were evaluated in 98 children out of 117 ones.

Results

The duration of hospital treatment of infants with ARI varied from 2 to 47 days (tab. 2).

Table 2

Duration of hospital treatment

Duration, days	RSV+	RSV+, %	RSV -	RSV -, %
< 10 days	13	35.14	33	41.25
10-15 days	21	56.76	37	46.25
> 15 days	2	5.40	5	6.25
> 20 days	1	2.70	5	6.25
All	37	100	80	100

Out of 117 infants 37 appeared to be RSV-positive and 80 – RSV-negative. Wheezing was observed in 75 infants, in 32 RSV-positive and 45 RSV-negative ones. After discharge from the hospital recurrent wheezing was observed in 16 children.

By means of logistic regression were defined the factors that independently influence the development of wheezing during the hospital treatment of ARI as well as during one year follow up after discharge from the hospital. The factors that influence wheezing during ARI are the presence of RSV antigen in nasopharyngeal smears and age at the time of admission (tab. 3).

Table 3

Coefficients of regression equation reflecting the probability of the development of wheezing during the hospital treatment of ARI

Variable	Coefficient	Std. Error	P
RSV-positive	2.1310	0.5634	0.0002
Age, months	0.4219	0.1248	0.0007
Constant	-0.9231		

So, the logistic regression equation is as follows:

$$\text{Logit (p) of wheezing} = -0.9231 + 2.1310 (\text{if RSV positive}) + 0.4219 (\text{age, months}),$$

where probability (p) of wheezing = $1 : (1 + e^{-\text{logit}(p)})$.

Significance level of the overall model fit $p < 0.0001$.

The factors that independently influence development of recurrent wheezing after discharge from the hospital are smoking in accommodation and average time interval (in months) during which one episode of ARI was observed and age of the baby at the time of admission (tab. 4).

Table 4

Coefficients of regression equation reflecting the probability of the development of recurrent wheezing after discharge from the hospital

Variable	Coefficient	Std. Error	P
Smoking in accommodation	2.7264	1.2638	0.0310
Time interval between ARI episodes	-0.4803	0.1773	0.0068
Age at admission, months	0.3809	0.1501	0.0112
Constant	-0.7975		

The logistic regression equation can be expressed as

$$\text{Logit (p) of recurrent wheezing} = -0.7975 + 2.7264 (\text{if smoking in accommodation}) - 0.4803 \times (\text{average time interval between ARI, mo}) + 0.3809 \times (\text{age at admission, mo}),$$

where probability (p) of recurrent wheezing = $1 : (1 + e^{-\text{logit}(p)})$.

The significance level of the overall model fit $p < 0.0001$.

We also evaluated the influence of particular factors on the frequency of episodes of recurrent wheezing (RW) by means of multiple regression (tab. 5).

Table 5

Coefficients of the regression equation reflecting the number of episodes of recurrent wheezing per year

Independent variables	Coefficient	Std. Error	t	P
(Constant)	0.4848			
Allergic father	24.7307	3.2798	7.540	<
Congenital malformation of the heart	4.5691	2.1124	2.163	

Thus the multiple regression equation presents itself like

The number of episodes of RW/year = 0.4848+24.7307 (if allergic father) +4.5691 (if congenital malformation of the heart is present)

The significance level of the model fit $p < 0.001$.

Discussion

Thereby the results of statistics assay revealed that independent variables which facilitated wheezing during acute phase of respiratory infection were presence of RSV infection and patient's age. Variables that facilitated recurrent wheezing after discharge from the hospital were elders' smoking inside infant's inhabitation, short interval between subsequent episodes of intercurrent ARIs and age at the time of admission. The factors that independently increased the number of episodes of recurrent wheezing appeared to be the presence of allergic disease in the father as well as the presence of congenital heart malformation. Obtained data show that wheezing syndrome depends on different mechanisms and factors. In Ukraine wheezing is usually called bronchoobstruction or broncho-obstructive syndrome. This entity includes bronchiolitis, obstructive bronchitis, as well as pneumonia accompanied with obstructive bronchitis. Our study shows that acute RSV infections as well as infant's age facilitate wheezing. The elder infant (within first year of age) the more prone it is towards wheezing. It is well known that RSV often is the causal agent of bronchiolitis and pneumonia in infants. Therefore we tested presence of RSV in the upper airways of our patients. Less obvious is the influence of RSV infection on subsequent development of recurrent wheezing and asthma. Our data demonstrated that smoking inside patient's inhabitation, frequent ARI and patient's age at the time of admission to the hospital influenced independently the development of recurrent wheezing. Smoking indoors had a strong facilitating effect on recurrent wheezing. Again older age at the time of admission to the hospital favored recurrent wheezing. At the same time father's allergy and congenital heart malformation increased frequency of wheezing episodes following discharge from the hospital.

The role of RSV in inducing recurrent wheezing and asthma is widely discussed in the literature. Takeyama A. et al [5] showed that RSV as well as rhinovirus respiratory tract infection are factors in the development and exacerbation of wheezing at the time of and after virus-induced lower respiratory tract infection in patients younger than 3 years of age. At the same time rhinoviruses but not RSV appeared to be

associated with subsequent recurrent wheezing and the development of asthma. L. B. Bacharier et al [6], on the contrary, demonstrated that approximately 50% of children after severe RSV bronchiolitis developed physician-diagnosed asthma before the seventh birthday. According to Sly PD, Kusel M and Holt PG [7] acute viral lower respiratory tract infections, especially those caused by RSV and rhinoviruses, are associated with asthma in later childhood via wheezing. Wheeze in early life however is not specific for subsequent asthma. Allergic sensitizations in early life as well as severe course of lower respiratory tract infection enhance the development of asthma [8, 9]. Palivizumab prophylaxis of RSV infection administered to preterm infants 33 to 35 weeks' gestational age was associated with a lower incidence of recurrent wheezing during the first 3 years of life [8].

Our study revealed that father's allergy was the factor which makes for higher frequency of recurrent wheezing episodes. This is rather unexpected result because there are studies suggesting that it is mother's atopy enhancing recurrent wheezing. Having a mother with atopic asthma was associated with more severe course of rhinovirus infection in infant. These infants with rhinovirus were more likely to have subsequent increased asthma risk [10].

The study of A. Schuurhof et al [11] revealed that local IL-10 production during RSV infection was higher in infants that later developed physician diagnosed post-bronchiolitis wheeze during the first year after RSV infection ($p = 0.02$).

Our study failed to find a relationship between RSV ARI and recurrent wheezing. This may be explained at least partially with that circumstance that RSV infected infants in our study included not only patients with bronchiolitis but also with pneumonia and bronchitis without wheezing as well. The patients were followed within one year which is relatively short period although recurrent wheezing can be detected through this time interval. Nevertheless smoking in the apartment appeared to have the strongest influence on the development of recurrent wheezing. Higher frequency of episodes of ARI and older age of patients at the time of admission to the hospital enhanced the recurrent wheeze as well.

Conclusions

1. RSV infection and older age of infants enhanced the development of wheezing during hospital treatment of ARI.
2. Smoking in accommodation, frequent ARI episodes and older age enhanced recurrent wheezing after the discharge from the hospital.
3. Allergic father and congenital heart malformation increased the frequency of recurrent wheezing episodes.

References

1. Krilov LR. Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Acta Paediatr.* 2006; 17(8):167.
2. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a Causal Relationship between Allergic Sensitization and Rhinovirus Wheezing in Early Life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):281-5.
3. Thomas AO, Lemanske RF Jr, Jackson DJ. Infections and Their Role in Childhood Asthma Inception. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):122-128.

4. Yatskevych I, Korzhynskyy Y. The evaluation of respiratory syncytial virus infection distribution in infants. *Medical practice*. 2010;165:9-14.
5. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr*. 2014. [Epub ahead of print]
6. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):91-100.e3.
7. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1202-5.
8. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, et al. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132(5):811-8.
9. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect. Ther*. 2011;9(9):731-45.
10. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, et al. Influence of maternal asthma on etiology and severity of infant acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1236-42.
11. Schuurhof A, Janssen R, de Groot H, et al. Local interleukin-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with post-bronchiolitis wheeze. *Respir Res*. 2011;12:121.

Particularities of diagnosis and surgical treatment in patients of pheochromocytoma

V. Hotineanu, M. Bujac, *A. Movileanu

Department of Surgery No 2, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: allamovileanu@gmail.com. Manuscript received May 15, 2014; accepted October 01, 2014

Abstract

Background: Our aim is to study the clinical and laboratory features of pheochromocytoma, to develop contemporary diagnostic criteria and to determine the best treatment strategy in patients with pheochromocytoma.

Material and methods: The study included 20 patients that were hospitalized, during the period 2007-2014, in Republican Clinical Hospital with the following diagnosis – pheochromocytoma. The patients were tested for levels of catecholamines and their urinary metabolites, ultrasound, CT and MRI were performed.

Results: In our group of patients we observed that pheochromocytoma commonly affects the rural population, over 51 years old, with predominant location on the right side. Clinical syndromes encountered in pheochromocytoma such as the cardiovascular, astheno vegetative and metabolic are resulting from nonspecific adrenergic system activity. Pathologies associated with pheochromocytoma do not show any specific features compared to the general population. Specific tests used in the diagnosis are: level of catecholamines and urinary metabolites. CT is the most informative in confirming pheochromocytoma that distinguishes it from other tumors with increased density (20.0 UH) and homogeneous structure. Following the comparative analysis of minimally invasive surgery with the traditional, we concluded that the first one is more advantageous by the duration of hospitalization, decreased use of opioids and fewer postoperative complications.

Conclusions: For the diagnosis of pheochromocytoma we use appreciation of urinary catecholamines and their metabolites and imaging tests (ultrasound, CT, MRI). Based on our study and the opinion of many authors, minimally invasive surgery is a preferred method in the treatment of pheochromocytoma.

Key words: pheochromocytoma, catecholamines, minimally invasive surgery.

Particularități de diagnostic și tratament chirurgical al bolnavilor cu feocromocitom

Introducere

Feocromocitomul este o tumoră neuroendocrină a țesutului cromafin, care produce în exces substanțe bio-active (adrenalină, noradrenalină, dopamină), manifestându-se clinic prin HTA de diferit grad de severitate și diverse tulburări metabolice [1].

Feocromocitomul, ca și alte tumori primare adrenale, se întâlnește rar în practica clinică, constituind doar 0,01-0,1% din totalul bolnavilor hipertensivi și fiind depistat ocazional în cadrul diferitor investigații de rutină. Feocromocitomul afectează preponderent populația aptă de muncă, din care cauză, netratat la timp, poate duce la complicații grave invalidizante, cum ar fi accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic sau chiar la deces. Feocromocitomul face parte

din puținele boli care, diagnosticate corect și tratate la timp, asigură un ajutor terapeutic semnificativ, majorând astfel speranța de viață a bolnavilor [6, 7].

Tehnicile chirurgicale asupra suprarenalelor sunt cele mai complicate în chirurgia contemporană. Calitatea efectuării acestor intervenții și probabilitatea apariției complicațiilor intraoperatorii depinde în mare măsură de managementul preoperator, la baza căruia stă definirea corectă a particularităților anatomo-topografice a fiecărui individ în parte [5].

Astfel, cele mai de perspectivă tehnici în chirurgia miniminvasivă se consideră cele endoscopice, care sunt mai bine tolerate de bolnavi, însoțite de sindromul algic postoperator mai puțin pronunțat și un număr neînsemnat de complicații

postoperatorii. Aceste avantaje se completează cu mobilizarea precoce a pacienților, efectul cosmetic mai bun și reintegrarea socio-profesională precoce [2, 4].

Scopul: studierea particularităților clinico-paraclinice, elaborarea criteriilor de diagnostic contemporan și stabilirea tacticii de tratament la bolnavii cu feocromocitom.

Obiective:

- aprecierea valorii diagnostice a testelor hormonale (adrenalinei, noradrenalinei și AVM) și metodelor imagistice;
- managementul preoperator al bolnavilor cu feocromocitom;
- studierea beneficiilor tratamentului chirurgical mini-invaziv.

Material și metode

Lucrarea a fost realizată în cadrul catedrei Chirurgie 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (secția Chirurgie viscerală și endocrină, SCR nr. 1). Studiul a fost axat pe analiza materialelor de observație clinică, a examenelor paraclinice efectuate, a rezultatelor tratamentului chirurgical într-un lot de 20 de bolnavi cu diagnosticul de feocromocitom, tratați în clinică pe parcursul anilor 2007-2014.

Rezultate obținute

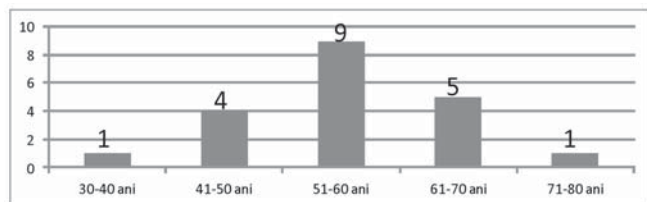


Fig. 1. Repartizarea conform vârstei a pacienților cu feocromocitom.

Vârsta pacienților incluși în studiu este cuprinsă între 33 și 71 de ani. Se observă predominarea acestora în decada a 5-a și a 6-a, vârsta medie constituind 57 de ani (fig. 1).

Conform repartizării pacienților după locul de trai, s-a înregistrat un raport esențial de 3:1 cu predominarea bolnavilor din localitățile rurale. În studiu au fost incluși 5 locuitori ai orașelor și 15 bolnavi din localitățile rurale (fig. 2).

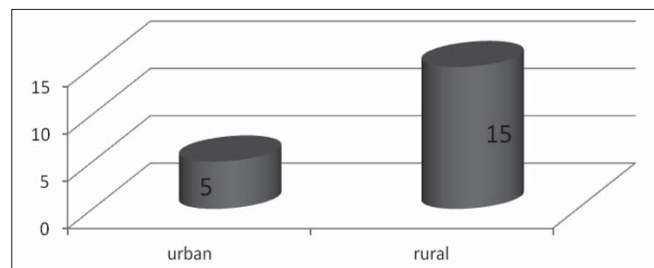


Fig. 2. Repartizarea pacienților în dependență de locul de trai.

În dependență de localizarea feocromocitomului, s-a constatat predominarea acestuia pe dreapta, ceea ce a constituit 15 cazuri, iar pe stânga – doar 5 cazuri (fig. 3).

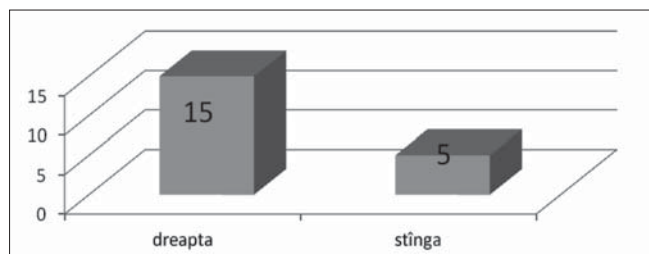


Fig. 3. Repartizarea lotului de pacienți în dependență de localizarea feocromocitomului.

Tabelul 1

Frecvența celor mai importante simptome în crizele hipertensive la bolnavii cu feocromocitom

Sindroame	Simptome	Frecvența simptomelor, n/%
Cardiovascular	Palpitații	7/35,0
	Cardialgii	15/75,0
	Epistaxis	1/5,0
Asteno-vegetativ	Cefalee	16/80,0
	Amețeli	5/25,0
	Lombalgii	5/25,0
	Parestezii	3/15,0
	Hipersudorație	13/65,0
	Paloarea tegumentelor	9/45,0
	Tremor	10/50,0
	Iritabilitate	2/10,0
Metabolic	Slăbiciune generală	14/70,0
	Sete, xerostomie	3/15,0
	Poliurie	4/20,0

Notă: n = numărul de bolnavi.

Cele mai frecvente simptome din cadrul sindromului cardiovascular sunt palpitațiile și cardialgiile, sindromului asteno – vegetativ: cefaleea, hipersudorația, tremorul, paloarea tegumentelor și sindromului metabolic: sete, xerostomie, poliurie. Toate aceste manifestări rezultă din activitatea sistemului adrenergic nespecific (tab. 1).

Durata evoluției HTA până la depistarea feocromocitomului la pacienții, incluși în studiu până la 1 an a constituit 2 cazuri, până la 3 ani – 5 cazuri, până la 5 ani – 4 cazuri, peste 5 ani – 7 cazuri, recidivă – 2 cazuri (tab. 2).

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor cu formațiune suprarenală în dependență de durata evoluției HTA

	Până la 1 an	Până la 3 ani	Până la 5 ani	5 ani ≥
Feocromocitom	2	5	4	7
Recidiva feocromocitomului	1	-	-	1

Din lotul de pacienți studiați cu feocromocitom s-au depistat următoarele patologii concomitente: HTA secundară de gradul II-III – 18 cazuri, angină pectorală de efort –

5 cazuri, obezitate – 4 cazuri, diabet zaharat tip II – 3 cazuri, chist renal – 3 cazuri, pielonefrită – 2 cazuri, sindromul ovarelor polichistice – 2 cazuri, hidronefroză – 1 caz (fig. 4).

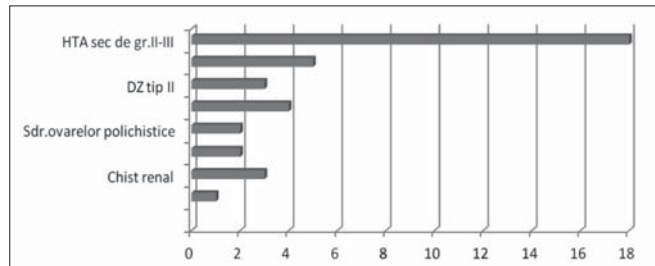


Fig. 4. Patologii concomitente la pacienții cu feocromocitom.

Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși investigației nivelului catecolaminelor și a metabolizilor lor în urină. Rezultatele obținute au evidențiat sensibilitatea testului pentru norepinefrină, normetanefrine și AVM în urina de 24 de ore (tab. 3).

Tabelul 3

Valorile medii ale catecolaminelor și ale metabolizilor lor în urină

Testul, σ	Norma
Adrenalina în urină; 12,5 ± 5,0	< 20,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
Noradrenalina în urină; 134,4 ± 24,6	15-80,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
Metanefrinele în urină; 325,0 ± 53,5	< 375,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
Normetanefrinele în urină; 875,7 ± 110,5	< 632,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$
AVM; 17,9 ± 5,4	1-11,0 mg/24h

Notă: σ – deviația standard.

La 14 pacienți cu feocromocitom, cu durata bolii mai mare de 5 ani, pe ECG s-au remarcat semne de hipertrofie a ventriculului stâng: R amplu în derivațiile V_5 și V_6 ; la 2 pacienți s-a depistat hipertrofie a atrului stâng cu următoarele criterii: P lărgit (peste 11 mm), P bifid (P mitral), $P_{I,II,AVL} \geq 3$ mm; tahicardie sinusală – la 1 pacient (tab. 4).

Tabelul 4

Modificări ECG în dependență de tipul de HTA în feocromocitom

Semne ECG	HTA paroxis-mală	HTA perma-nentă	HTA mixtă
Hipertrofie a VS	12	-	2
Hipertrofie a AS	2	-	-
Tahicardie sinusală	-	1	-

Utilizarea metodelor imagistice (USG, CT, RMN) pentru depistarea și confirmarea feocromocitomului au avut următoarele sarcini: localizarea topografică a procesului patologic, relația tumorii cu țesuturile și organele adiacente, caracterul benign sau malign al tumorii, prezența metastazelor.

La etapa diagnosticului imagistic s-a efectuat analiza comparativă a feocromocitomului cu aldosteronul (sin. Boala Conn, hiperaldosteronism primar). Ambele patologii sunt tumori suprarenale, la care cel mai important simptom

clinic este hipertensiunea arterială. În rezultatul examenului ultrasonografic s-a constatat faptul că parametrii, cum ar fi dimensiunea și ecogenitatea glandei, sunt esențiali pentru diferențierea între cele două nosologii (tab. 5).

Tabelul 5

Parametrii studiați la examenul ultrasonografic la pacienții cu tumori suprarenale

Parametri	Feocromocitom	Aldosteron
Dimensiuni (cm)	3,0-8,5	3,0-4,0
Contur	Clar	Clar
Structură	Neomogenă	Omogenă
Formă	Sferică	Sferică/ovală
Ecogenitate	Ecogenitate mixtă	Izoecogenă
Margini	Regulate	Regulate

Tomografia computerizată a permis aprecierea formei tumorii și glandei contralaterale, prezența tumorilor extra-adrenale sau metastazelor, dimensiunilor tumorilor, indicilor densimetrice ai țesutului adrenalian, prezența invaziei în țesuturile și organele învecinate. În urma analizei efectuate, s-a stabilit că structura și densitatea tumorii s-au dovedit a fi criterii majore pentru diferențiere. Formațiunile de volum au variat de la 1,5 cm până la 6 cm în diametru (tab. 6).

Tabelul 6

Parametrii studiați la examenul CT la pacienții cu tumori suprarenale

Parametri	Feocromocitom	Aldosteron
Dimensiuni (cm)	1,5-6,0	1,0-6,0
Contur	Clar	Clar
Structură	Neomogenă	Omogenă
Formă	Sferică	Sferică/ovală
Densitate	20,0 UH	10,8 UH
Glanda contralaterală	Normală/hiperplaziată	Normală/hiperplaziată

Dintre cei 20 de pacienți, 6 au fost operați prin adrenalectomie deschisă, iar prin adrenalectomie laparoscopică – 14 pacienți (fig. 5).

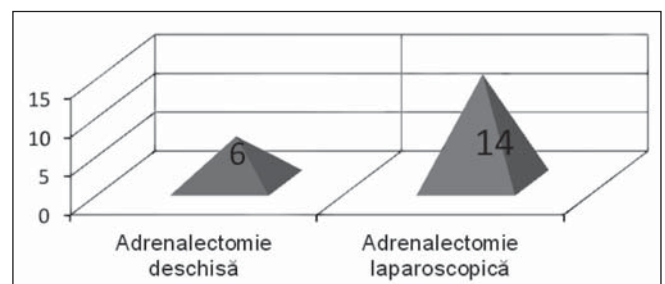


Fig. 5. Repartizarea lotului de pacienți conform tehnicii operatorii.

În urma intervenției chirurgicale, la 15 pacienți perioada postoperatorie a decurs fără complicații, la 2 pacienți a apărut febra, la 1 pacient s-a complicat cu tromboembolie a ramurilor mici ale arterelor pulmonare, la un pacient a suferit de plaga și la un pacient s-a constatat insuficiența cortico-

suprarenală primară acută după adrenalectomia bilaterală, în urma recidivei feocromocitomului. Perioada de aflare în spital a variat de la 10 la 31 de zile. Media a constituit 12,26 de zile. Perioada de internare în secția de reanimare a variat de la o zi până la 7 zile, media a constituit 2 zile.

Tabelul 7

Analiza comparativă între loturile de pacienți tratați tradițional și laparoscopic

Parametri	Nr. pacienților operați tradițional	Nr. pacienților operați laparoscopic
Raportul B: F	1:1,5	1:1
Vârsta medie (ani)	51,5 ± 10	55,0 ± 10
Valorile PA (mm Hg)	158,0 ± 35,5/88,5 ± 15,5 mm Hg	155,0 ± 35/87 ± 15 mm Hg
Valorile catecolaminelor	825,7 ± 110,5 μg/24h (Normetanefrine)	812,0 ± 105,8 μg/24h (Normetanefrine)
Dimensiunile tumorii	4,5 ± 2,5 cm	3 ± 1,5 cm
Durata operației	100 ± 10 minute	120 ± 7 minute
Pierderi de sânge	350 ± 75 ml	120 ± 50 ml
Complicații intraoperatorii (criză hipertensivă: la intubare, la mobilizarea tumorii, la cliparea arterei adrenale)	1 caz	1 caz
Complicații postoperatorii precoce	3 cazuri (2 cazuri de febră și 1 caz de tromboembolie a ramurilor mici ale arterelor pulmonare)	1 caz (insuficiență corticosuprarenală acută primară)
Durata analgeziei cu opioide	48 ore	12 ore
Supurația plăgii	1 caz	-
Durata spitalizării (zile)	7-12	4-6

Complicațiile postoperatorii precoce s-au depistat în 3 cazuri la pacienții operați pe cale laparotomică (2 cazuri de febră și 1 caz de tromboembolie a ramurilor mici ale arterelor pulmonare) și un caz de insuficiență corticosuprarenală acută primară la un pacient după adrenalectomie bilaterală laparoscopică, postrecidiva feocromocitomului. Pacienții operați endoscopic necesită o durată mai mică de analgezie cu opioide – 12 ore, comparativ cu metoda tradițională, care necesită o durată de 48 de ore de analgezie. În studiul nostru, s-a constatat un singur caz de supurație a plăgii postoperatorii în lotul clasic și nu s-au depistat asemenea complicații în lotul celor operați endoscopic. Durata spitalizării a variat la cele două loturi, fiind mai mare la pacienții supuși adrenalectomiei deschise (7-12 zile), comparativ cu metoda laparoscopică, care reduce spitalizarea până la 4-6 zile (tab. 7).

Analiza morfofpatologică a feocromocitomului

Macroscopic se prezintă ca tumoră de dimensiuni variate (1,5-8,5 cm în diametru), în medie 5 ± 0,3 cm cu o suprafață netedă, structură lobulară. În secțiune se observă culoare galbenă sau brun – cafenie, cu focare hemoragice, dendritice, uneori cu structuri chistice. Masa variază de la 50 g până la 300 g, în medie 165 g.

S-au constatat 3 forme morfologice ale feocromocitomului:

- feocromocitom cu structură alveolară – 9 cazuri;
- feocromocitom cu structură trabeculară – 4 cazuri;
- feocromocitom cu structură discomplexă – 7 cazuri.

Celulele feocromocitomului cu structură alveolară au formă poligonală, ovală sau fuziformă cu unu sau mai multe nuclee de diferite dimensiuni. Citoplasma este eozinofilă, lucidă sau bazofilă intens colorată. Nucleele au formă rotundă, situate în centru sau la periferia celulei. Celule de formă ovală s-au întâlnit în majoritatea cazurilor și formează grupuri acinoase despărțite prin fibre de țesut conjunctiv și vase sinusoide.

Feocromocitoamele de tip trabecular conțin celule mari, poligonale, impregnate cu pigment de culoare brună și sunt aranjate sub formă de trabecule. Stroma e mai evidentă decât în forma alveolară și e reprezentată de straturi de țesut conjunctiv. Se întâlnesc sectoare de necroză, cavități chistice. Polimorfismul celular și nucleic este mai evident ca în celelalte două forme [5].

La bolnavii cu HTA persistentă și mixtă au predominat celule cu citoplasmă clară, iar în HTA paroxismală – celule cu citoplasmă întunecată.

Două cazuri au fost cu semne de malignizare. Capsula tumorii a fost infiltrată cu celule tumorale și polimorfism evident. Lumenul vascular, în unele sectoare, a fost cu semne certe de invazie tumorală. Vasele au formă sinusoidă, iar în unele sectoare – formă cavernoasă [3].

Concluzii

1. Algoritmul de diagnostic al feocromocitomului include consecutiv și obligatoriu testele hormonale: norepinefrinele urinare și metaboliții săi (metanefrine, normetanefrine,

AVM), care au fost pozitive în toate cazurile; diagnosticul imagistic topic pentru vizualizarea glandelor (USG, CT, RMN); determinarea stării funcționale a tuturor organelor și sistemelor de organe.

2. Pregătirea preoperatorie a pacienților cu feocromocitom este obligatorie și constă în compensarea dereglărilor hemodinamice (inițial cu α -adrenoblocante, ulterior cu β -adrenoblocante) și a patologiilor asociate.

3. Tratamentul miniinvaziv prezintă un șir de avantaje cum ar fi: reducerea numărului de complicații în perioada postoperatorie precoce, scăderea necesității unei analgezii (12 ore) și a duratei de spitalizare (4-6 zile), astfel asigurând recuperarea și reintegrarea socio-profesională precoce.

Recomandări practice

1. Toți bolnavii cu HTA malignă trebuie să fie îndreptați în secțiile de endocrinologie și cardiologie, unde vor fi supuși investigațiilor endocrine cu scopul de a exclude HTA de origine suprarenală.

2. În cazul valorilor înalte ale tensiunii arteriale și neeficacitatea tratamentului medicamentos, este necesară aprecierea excreției catecolaminelor și metaboliților urinari.

3. Depistarea precoce și tratamentul adecvat scade rata complicațiilor cerebrovasculare și cardiovasculare și asigură reconvalescența deplină a bolnavilor cu feocromocitom.

References

1. Daniel Grigore. Endocrinologie clinică. București, 2008;233-244.
2. Hotineanu V. Chirurgia miniinvazivă - metodă de elecție în tratamentul tumorilor glandelor suprarenale [Minimally invasive surgery - a method of choice in the treatment of adrenal tumors]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2012;1(33):243-245.
3. Hotineanu V, Bujac M. Atitudinea diagnostică - curativă în formațiunile de volum ale glandelor suprarenale [Diagnostic-curative attitude in volume formations of adrenal glands]. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2009.
4. Townsend C, Beauchamp D. The biological basis of modern surgical practice. In: Sabiston Textbook of Surgery. The 19th edition, Elsevier, 2012.
5. Valeri A, Bergamini C. Surgery of adrenal gland. Milano: Springer, 2013;111-120.
6. Dedov II, Melnichenko GA. Feokhromotsitoma [Pheochromocytoma]. Moskva: Meditsina, 2005.
7. Korinteli M. Osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniya bolnykh s khromofinomoy i giperkotitsizmom [Clinical features, diagnosis and treatment in patients of chromaffinoma and hypercorticism]. Dis. na soiskanie uchenoy stepeni kand. med. nauk [PhD Thesis]. Tbilisi, 2006.

The splenic artery in lienal hilum region

O. Belic

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

Corresponding author: olga.belic@usmf.md. Manuscript received June 25, 2014; accepted October 01, 2014

Abstract

Background: To know the structural and topographic aspects of the blood vessels of the spleen is an interest, particularly at present stage when surgical interventions are practiced more and more preserving mostly the injured organs because of the abdomen's traumatism. Splenography is often considered to be dangerous because of the risk of hemorrhage from the tissues of the sutured spleen. This danger can be reduced by improvement of surgical technique and by cognition of collateral ways of the blood circulation.

Material and methods: The types of ramification of the splenic artery at the level of lienal hilum were determined on complex of organs by tiny macroscopic dissection and corrosion. The results have been analyzed statistically depending on the age and the sex of the patients.

Results: In men, the ramification of the lienal artery in the hilum with a sharp angle ($22.5 \pm 3.96\%$) as well as with an obtuse angle ($12.6 \pm 3.15\%$), came about more often in age group VIII₁. In women the greatest frequency of the lienal artery ramification was found under an obtuse angle in the IX age group ($20.0 \pm 4.47\%$), but with a sharp angle the X age group ($17.5 \pm 4.25\%$). The results achieved in men and women of different age group were of a significant difference: $p < 0.01$ (for the ramification of the vessel under an obtuse angle) and $p < 0.05$ (for the ramification of the vessel under a sharp angle).

Conclusions: Both structurally and topographically, the lienal artery is highlighted by a large range of variations in the region of the hilum.

Key words: lienal artery, ramification changes, *a. lienalis*.

Artera splenică în regiunea hilului lienal

Introducere

Cunoașterea aspectelor structurale și topografice ale vaselor sangvine ale splinei prezintă interes, în special în intervențiile operatorii, atât urgente, cât și planificate, pe organele imunocompetente, îndeosebi la etapa actuală, când intervențiile chirurgicale se practică tot mai larg cu păstrarea maximă a organelor lezate prin traumatisme izolate sau aso-

ciate ale abdomenului. Deseori, splenorafie este considerată periculoasă din cauza riscului de sângerare din țesuturile splinei suture. Acest pericol poate fi redus prin îmbunătățirea tehnicii chirurgicale și prin cunoașterea detaliată a particularităților morfofuncționale și topografiei aparatului loco-regional al splinei și formațiunilor anatomice adiacente, inclusiv a căilor colaterale de circulație sangvină.

Scopul studiului constă în elucidarea unor particularități de ramificare ale arterei lienale în regiunea hilului la om.

Material și metode

Topografia și tipurile de ramificare ale arterei splenice la nivelul hilului lienal au fost stabilite pe complexe de organe prin metode de disecție macroscopică fină și de coroziune.

Pentru înregistrarea datelor a fost creat un chestionar special. Analizei au fost supuse obiecte cu descrierea indicatorilor de proporție, frecvență și raport. Statistica descriptivă a permis prezentarea rezultatelor prin tabele și diagrame.

Rezultate și discuții

Artera lienală se ramifică în ramuri terminale în segmentul prehil, dintre coada pancreasului și hilul lienal, fiind studiat prin metoda de disecție macroscopică pe 123 de obiecte. Lungimea segmentului variază între 1 și 5 cm, fiind amplasat în grosimea ligamentului pancreaticolienal. Segmentul prehil al arterei lienale, din punct de vedere structural, se caracterizează prin prezența multiplelor ramificări arteriale întreșesute cu vase venoase.

Referitor la segmentul prehil, unii autori [1, 2, 3] relatează că el are o lungime medie de 1,5 cm, variind de la caz la caz în limitele de 0,3-4,5 cm.

Locul și modalitățile de ramificare ale arterei lienale sunt diferite și variază mult de la caz la caz. Cercetările arată că deseori artera se ramifică la nivelul cozii pancreasului sau între foițele ligamentului pancreaticolienal. Odată cu implicarea chirurgilor în rezecția diferitor porțiuni ale splinei în caz de traumatisme, maladii benigne și alotransplantări de hemisplină de la un donator viu înrudit, este esențială înțelegerea diviziunii anatomice a lobilor și segmentelor acestui organ. Nu există o nomenclatură unică pentru diferite vase și segmente lienale. Deci, se cere, în primul rând, o descriere preliminară a acestor formațiuni. Variantele ramificării segmentului prehil al arterei lienale sunt prezentate în figura 1.

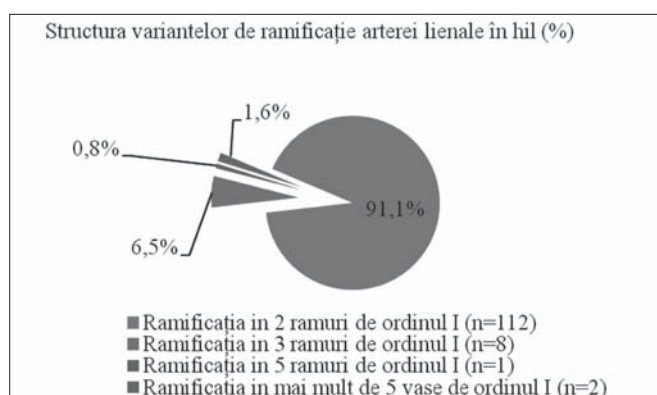


Fig. 1. Variante de ramificare a arterei lienale în hil (%).

Pe piesele noastre, în 91,1% din cazuri (112 obiecte), artera lienală, se ramifică dihotomic în ramuri de ordinul I – superioară și inferioară (fig. 2). Prima dintre ele, deseori cu un diametru mai mare, se îndreaptă spre polul posterosuperior al splinei, iar a doua – spre polul anteroinferior. Unghiurile de ramificare ale acestor vase erau diferite. În 71 (63,4%) cazuri,

arterele se ramificau sub un unghi ascuțit, apropiindu-se de splină, respectiv treimii medii a hilului lienal. Mai frecvent, în 38 (53,5%) cazuri, jumătatea superioară a splinei era vascularizată cu participarea ramurilor arterei superioare, iar cea inferioară – din contul arterei inferioare. În 25 (35,2%) cazuri persistă o variantă de vascularizare a splinei, conform căreia artera inferioară vascularizează 2/3 inferioare ale parenchimului organului, iar restul splinei rămâne pe contul arterei superioare. Mai rar, 6 (8,5%) cazuri, în 2/3 superioare ale splinei se ramifică artera superioară, iar în 1/3 inferioară – artera inferioară cu ramificații mai reduse la număr. În două cazuri, ramurile primare ale arterei splenice nu se încadrau în clasificarea sus amintită – ambele ramuri lobare erau orientate spre polul superior (2,8%).

Numai în 41 (36,6%) din cazuri, arterele erau distinct direcționate spre polii splinei, ramificându-se sub un unghi obtuz. Ramificarea avea loc la o distanță de 4-5 cm până la hilul lienal, sau cu formarea unui peduncul scurt în apropierea splinei.

În 8 (6,5%) cazuri, artera lienală se ramifica în 3 ramuri de ordinul I, care urmau spre polii organului și porțiunea lui centrală. Doar într-un caz (0,8%) din totalul pieselor noastre, artera lienală era ramificată în 5 artere de ordinul I. Forma magistrală, când artera lienală în hil se îndreaptă spre polul inferior, dând, concomitent, de la 5 până la 7 ramuri, a fost înregistrată în 2 (1,6%) cazuri.

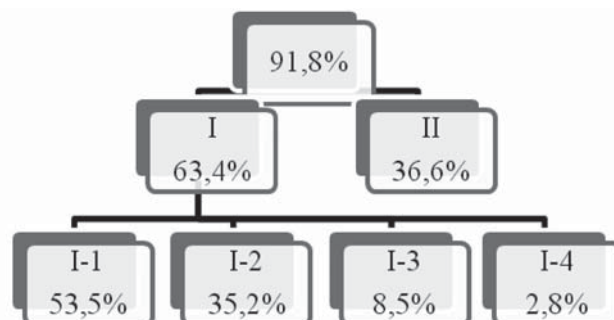


Fig. 2. Variantele vascularizării splinei cu două ramuri.

I-unghiul ascuțit (n = 71); I-1 – vascularizație uniformă a polurilor (n = 38); I-2 – ramura inferioară vascularizează 2/3 inferioare ale splinei (n = 25); I-3 – ramura superioară vascularizează 2/3 superioare ale splinei (n = 6); I-4 – ambele ramuri sunt îndreptate spre polul superior (n = 2); II – unghiul obtuz (n = 41).

Clasificarea lobilor și segmentelor splinei este prezentată diferit în literatura de specialitate [4-10]. Potrivit lui Redmond H.P. et al. [11], artera splenică se divide în două ramuri lobare: artera splenică superioară și artera splenică inferioară. A treia arteră loabară nu a fost depistată. Conform lui Trenther K.H. et al. [12], divizarea arterei splenice în două ramuri principale a fost observată în 30 de cazuri (bifurcație: 93,8%) și în trei artere principale – în două organe (trifurcație: 6,2%). După Pandey S.K. et al. [13] bifurcația arterei splenice a fost întâlnită în 63,1% din cazuri, ramificația în 4 ramuri terminale – în 18,8% cazuri, în 6 vase – 9,7% și în mai multe

ramuri terminale – în 5,6% cazuri. D. L. Liu et al. (1996), au cercetat 850 de piese de splină, în care au depistat: spline cu o singură arteră lobară – 7 (0,8%) cazuri, spline cu două artere – în 730 (86%) cazuri, spline cu trei artere lobare – în 104 (12,2%) cazuri, spline cu mai mult de 3 artere lobare – în 9 (1%) cazuri.

O altă clasificare a ramificării arterei lienale a fost creată în baza ramurilor vaselor hilare. Artera splenică bifurcată sub un unghi ascuțit la distanță de hil între 3 și 7 cm capătă aspectul literei „Y” culcată. O astfel de configurație a vasului a fost observată pe majoritatea pieselor disecate – în 67% cazuri. Doar în 33% cazuri, bifurcația vasului avea loc în apropierea hilului lienal (la o distanță de până la 3,0 cm), sub un unghi obtuz. Forma vasului amintea litera „T” [15].

P. Cougard (1984), a stabilit divizarea arterei lienale în „Y”, respectiv cozii pancreasului în 70% cazuri. Aceiași variantă a fost înregistrată și de Cortes J.A. et al. [17] în 73,3% din observații. Variantei de divizare a arterei lienale în „T” i-au revenit 30% din cazuri – după Cougard P. și, respectiv, 26,3%, – după Cortes J. A. et al. Aceiași autori au constatat că în 80% cazuri, artera lienală se divide în două ramuri care asigură troficitatea lobilor splenici. Cei din urmă, în restul cazurilor (20%), se alimentează prin prelungirile ramurilor, care apar în urma trifurcației arterei lienale. La rândul lor, arterele lobare emit ramuri segmentare, numărul cărora variază de la una la patru. De cele mai multe ori, persistă patru artere segmentare (45,5% cazuri); prezența a două ramuri segmentare a fost înregistrată în 36,4% cazuri. Artera lobară superioară lansează în medie trei artere segmentare, în timp ce artera lobară inferioară – 2-3 ramuri segmentare.

Pe piesele de coroziune, noi am determinat nivelul apariției și numărul ramurilor arteriale de ordinul I. Pentru a afla răspunsul la întrebările care ne interesează, prin metoda policromă de coroziune, am studiat 87 de spline prelevate de la cadavre în vârstă de 16-90 de ani.

Cercetările au fost efectuate pe splinele oamenilor adulți, ale căror cauze de deces nu au provocat modificări structurale în fluxul sanguin al organului. Vasele au fost injectate cu monomer autopolimerizabil, după care a urmat pregătirea preparatelor de coroziune.

Practic, toți indicii legați de morfologia și topografia vaselor sangvine ale splinei variază în funcție de factorii obiectivi – vârstă, sex, constituția corpului, forma organului și de factorii subiectivi, inclusiv de scopurile puse și de condițiile, în care se efectuează cercetările, de mărimea unghiurilor sub care artera splinei se ramifică în ramuri de ordinul I (lobare), având importanță clinică. S-a constatat că artera splenică se bifurcă în ramuri de ordinul I aproximativ în 91,96% din cazuri (80 de spline). O astfel de ramificare s-a întâlnit mai des la splinele de formă alungită și mai rar la cele de formă intermediară sau rotundă. Din numărul total de spline, sub un unghi ascuțit s-au ramificat 38 de artere – 47,5% cazuri.

Pe baza tipului de ramificație a arterei lienale, și mai ales a teritoriului de distribuție, s-a constatat de un șir de autori [18, 19] că există o segmentație arterială a splinei: în 84% cazuri există 2 segmente splenice (superior și inferior), în restul cazurilor (16%) existând 3 segmente sau chiar mai multe

(segmentele splenice sunt separate prin planuri avascularare, însă în practica chirurgicală se optează pentru splenectomie și nu pentru segmentectomie datorită riscului mare hemoragic din tranșa de secțiune). Conform altor autori [20-25], artera splenică se bifurcă în artere lobare în 75-80% cazuri.

Evaluând preparatele noastre, constatăm că bifurcația arterelor cu formarea unui unghi ascuțit se află la o anumită distanță de hilul splinei. Această distanță variază de la 1,0 la 3,5 cm. La toate preparatele s-a păstrat unghiul ascuțit pe parcursul următoarelor ramificări ale arterelor lobare în parenchimul organului. Arterele de toate ordinele, la rândul lor, erau bifurcate. Diametrul trunchiurilor arteriale de ordinul II, în punctul bifurcației, era de 1,0-1,5 mm, iar unghiul ramificării – de la 10° la 40°.

Conform literaturii de specialitate, artera lienală se ramifică în ramuri terminale sub un unghi ascuțit în majoritatea cazurilor (70-75%), și mai rar, (25-30% cazuri), ramificația are loc sub un unghi obtuz [26-30].

Vasele arteriale magistrale sunt situate mai aproape de fața viscerală a organului. Spre convexitatea diafragmatică se îndreaptă doar ramuri mici. Artera lienală se bifurcă sub un unghi obtuz în 52,5% cazuri (42 de spline). În acest grup, am întâlnit două forme de vascularizare a organului. Dacă artera se ramifica în vase de ordinul I sub un unghi de 90°, atunci 2/3 din splină erau vascularizate de sus sau de jos, după cum se îndreptau arterele de ordinul I. În parenchimul organului, următoarea ramificare a vaselor este, de regulă, la fel sub un unghi obtuz strict în două artere. În această formă de vascularizare a splinei întotdeauna este prezentă artera polară. În a doua formă de ramificare a arterei splinei, unghiul se apropie de 180°, iar vasele arteriale de ordinul I sunt orientate spre polurile organului. Ramificarea arterelor de ordinul I în parenchimul splinei pentru următoarele vase păstrează unghiul obtuz. Piesele noastre au demonstrat că, în majoritatea cazurilor, ambele ramuri ale arterei de ordinul II de la artera superioară de ordinul I au un traiect ascendent. Ramura ei inferioară poate fi orientată orizontal sau oblic. Ramurile arterei de ordinul II de la artera inferioară de ordinul I au traiectul descendent sau orizontal și foarte rar ascendent.

Conform datelor din literatura de specialitate [31-33], artera lienală în parenchim are o ramificație de tip arborescent sau difuz. Alți autori susțin că tipul difuz de ramificație a vasului era întâlnit în 70% și magistral – în 30% cazuri [28, 34].

Din totalitatea pieselor, artera splinei doar într-un caz (1,14%) avea o ramificație de tip magistral – preparat de coroziune a vaselor splinei (bărbat, 26 de ani). Pe această piesă, artera lienală trecea de la polul superior spre cel inferior. Arterele de ordinul I se ramificau în diferite direcții pe traiectul vasului.

Artera lienală se ramifica în 3 artere de ordinul I în 6,9% cazuri – 6 spline. Astfel de variante de ramificare erau întâlnite mai des în forma intermediară a organului – la 13,3% cazuri (4 preparate din 30). Există două forme de ramificare a arterei lienale în 3 ramuri. Drept exemplu pentru o formă de ramificare poate servi preparatul de coroziune al unui bărbat de 56 de ani, în care 2/3 superioare ale organului au fost vascularizate de 3 artere de ordinul I, fiecare împărțindu-se

în 3 vase în parenchimul organului. Polul inferior al splinei a fost vascularizat de la artera polului inferior. În cazul formei alungite a splinei, ramificarea arterei splenice în 3 ramuri se întâlnește rar – în 3,8% (2 preparate la 52 de spline de formă alungită). În astfel de situații, vascularizarea organului este mai uniformă. Exemplificăm: piesa de coroziune a vaselor splinei unui bărbat de 28 de ani. Conform preparatului, arterele superioară și inferioară de ordinul I sunt îndreptate spre polii splinei, iar cea mijlocie vascularizează porțiunea centrală a organului.

Rezultatele cercetărilor noastre demonstrează că particularitățile ramificației arterei lienale și topografia ramurilor ei în parenchim nu întotdeauna au o legătură cu forma exterioră a organului. La persoane de sex diferit, ramificarea vaselor intraorganice nu diferă esențial. Nici mărimea splinei nu influențează caracterul ramificării vaselor intraorganice.

În hilul splinei, în afară de două sau 3 artere de ordinul I, uneori intră și vase accesorii, care se întâlnesc pe preparatele noastre. În literatura de specialitate nu am întâlnit descrierea vaselor accesorii splenice. În alte organe, de exemplu, în rinichi aceasta variantă se întâlnește destul de des. Aproape toți autorii care scriu despre segmentele extraorganice ale vaselor rinichilor pun accentul pe numărul lor, indiferent de faptul dacă sunt vase arteriale sau venoase. Deci, la vascularizarea rinichilor pot să participe arterele lor de bază și, destul de des, artere accesorii.

În primul caz, pe preparatul de coroziune a vaselor splenice (femeie de 55 de ani) de la arterele superioare de ordinele I și II se ramifică câte 2 vase accesorii subțiri. Arterele se îndreptau spre hilul splinei, însoțind artera inferioară de ordinul II, iar apoi și toate cele 3 ramuri ale ei. Tot pe acest preparat, de la artera gastrointestinală stângă se ramifică vasul accesoriu. Artera se ramifică dihotomic până la ordinul IV. Înconjurând vena lienală, ea trece prin capsulă și se pierde în parenchimul organului.

În celălalt caz, pe preparatul vaselor splenice (bărbat de 68 de ani), de la artera inferioară de ordinul I se ramifică artera accesorie cu un diametru de 0,1 cm. De la vasul accesoriu se ramifică artera pentru coada pancreasului și ramuri, care însoțeau arterele de ordinul II în parenchimul splinei.

Pe alt preparat de coroziune a vaselor (femeie de 69 de ani) artera splenică avea un traiect sinuos și până la hil se ramifica sub un unghi ascuțit în 2 artere de ordinul I, care mențineau acest traiect. De la artera inferioară de ordinul II, la o distanță de 2,5 cm până la hil, se ramifica un trunchi scurt, de la care se desprindeau artera cozii pancreasului și artera gastrointestinală stângă (fig. 3).

La 1 cm de la locul ramificării trunchiului, de la artera inferioară de ordinul I se desprinde o ramură spre polul inferior. Artera inferioară de ordinul I, la începutul său, era situată înaintea venei splenice, dar mai aproape de hil – anterior de trunchiul venei inferioare de ordinul I. Până la intrarea sa în polul inferior al splinei, artera se ramifica în două ramuri de ordinul II, care se pierdeau în parenchim. Toate vasele s-au ramificat sub un unghi ascuțit. Chiar la începutul său, artera superioară de ordinul I era localizată posterior de trunchiul venei superioare de ordinul I și se ramifica în artere de ordinul

II, după care se apropia de parenchimul splinei. Până la hil, pe capătul superior al curburii spiralei, de la artera superioară de ordinul I, se desprindea o ramură accesorie subțire. Artera accesorie avea traiect rectiliniu și se îndrepta în hilul splinei. La distanța de 1,0 cm până la hil, artera se ramifica în două ramuri. Ramura superioară se îndrepta spre lobul superior, unde se bifurca în două vase, care treceau prin capsula splenică și însoțeau arterele superioare de ordinul II. Ramura inferioară, până la intrarea sa în parenchim, se ramifica în două artere pentru lobul inferior al splinei, unde fiecare vas se bifurca înconjurând arterele de ordinul II. Astfel de ramificare a arterei lienale are importanță în microchirurgie.

Pentru a compara variantele ramificației arterei lienale în regiunea hilului, în funcție de vârstă și sex, au fost sumate preparatele obținute prin metoda macroscopică de preparare și cea de coroziune. Ca urmare, la bărbați, artera se ramifica sub un unghi ascuțit în 63 de cazuri: în grupul VII – 6 cazuri (3 macroscopice și 3 de coroziune), VIII₁ VIII₁ – 10 preparate (6 macro- și 5 de coroziune), VIII₂ VIII₂ – 25 de preparate (15 macro- și 10 de coroziune), IX – 10 piese (7 macro- și 3 de coroziune), X – (12 piese) (8 macropreparate și 4 preparate de coroziune). Artera era bifurcată sub un unghi obtuz în 48 de cazuri: în grupul VII – 10 preparate (5 macro- și 5 de coroziune); VIII₁ VIII₁ – 7 (4 macro- și 3 de coroziune); VIII₂ VIII₂ – 14 (7 macro- și 7 de coroziune), IX – 11 (6 macro- și 5 de coroziune), X – 6 (4 macro- și 2 de coroziune). La femei, materialul a fost repartizat în felul următor: sub un unghi ascuțit artera se ramifica în 45 de cazuri: în grupul VII – 4 preparate (1 macro- și 3 de coroziune), VIII₁ – VIII₁ – 2 (1 macro- și 1 de coroziune), VIII₂ – VIII₂ – 8 preparate macro-, IX – 16 (11 macro- și 5 de coroziune), X – 15 (11 macropreparate și 4 preparate de coroziune). Sub un unghi obtuz, artera era bifurcată în 35 de cazuri: în grupul VII – 5 piese (3 macro- și 2 de coroziune), VIII₁ – VIII₁ – 1 preparat de coroziune, VIII₂ – VIII₂ – 6 preparate (4 macro- și 2 de coroziune), IX – 9 (4 macro- și 5 de coroziune), X – 14 (4 macropreparate și 10 preparate de coroziune).

La bărbați, ramificația arterei lienale în regiunea hilului sub un unghi ascuțit (22,5 ± 3,96%) cât și sub un unghi obtuz (12,6 ± 3,15%) a fost întâlnită mai des în grupul VIII₂ de vârstă (tab. 1). Un număr redus de ramificații sub un unghi obtuz se constata în grupul X de vârstă (5,4 ± 2,15%), iar sub un unghi ascuțit (5,4 ± 2,15%) – în grupul VII de vârstă. La femei, cea mai mare frecvență a ramificației arterei lienale în regiunea hilului sub un unghi ascuțit a fost întâlnită în grupul IX de vârstă (20,0 ± 4,47%), iar sub un unghi obtuz – în grupul X de vârstă (17,5 ± 4,25%) (tab. 2). Cea mai redusă frecvență a ramificației vasului sub un unghi obtuz (1,3 ± 1,27%) a fost întâlnită în grupul VIII₁, iar sub un unghi ascuțit – în grupul VIII₂ de vârstă (1,0 ± 3,35%).

Veridicitatea rezultatelor ramificației arterei lienale în regiunea hilului lienal la bărbați și la femei, în diferite grupuri de vârstă a fost determinată prin calcularea χ^2 (tab. 3-5).

Pentru ramificația vasului sub unghi ascuțit, rezultatele obținute la bărbați și la femei, în diferite grupuri de vârstă,

au avut o diferență semnificativă: $\chi^2 = 13,59$; $gl = 4$; $p < 0,01$. Pentru ramificația vasului sub un unghi obtuz, de asemenea, s-au obținut rezultate cu o diferență semnificativă: $\chi^2 = 11,0$;

$gl = 4$; $p < 0,05$. Indiferent de tipul ramificației (total), datele obținute la bărbați și femei în diferite grupuri de vârstă au avut o diferență semnificativă ($\chi^2 = 19,1$; $gl = 4$; $p < 0,001$).

Tabelul 1

Variantele ramificației arterei lienale, bărbați, $n_1 = 111$

Variantele ramificației	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		X	
	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)
Sub un unghi ascuțit	6	5,4 ± 2,15	10	9,0 ± 2,72	25	22,5 ± 3,96	10	9,0 ± 2,72	12	10,8 ± 2,95
Sub un unghi obtuz	10	9,0 ± 2,72	7	6,3 ± 2,31	14	12,6 ± 3,15	11	9,9 ± 2,83	6	5,4 ± 2,15
Total	16	14,4 ± 3,33	17	15,3 ± 3,42	39	35,1 ± 4,53	21	18,9 ± 3,72	18	16,2 ± 3,49

Tabelul 2

Variantele ramificației arterei lienale, femei, $n_2 = 80$

Variantele ramificației	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		X	
	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)
Sub un unghi ascuțit	4	5,0 ± 2,44	2	2,5 ± 1,75	8	1,0 ± 3,35	16	20,0 ± 4,47	15	18,8 ± 4,37
Sub un unghi obtuz	5	6,3 ± 2,72	1	1,3 ± 1,27	6	7,5 ± 2,94	9	11,3 ± 3,54	14	17,5 ± 4,25
Total	9	11,3 ± 3,54	3	3,8 ± 2,14	14	17,5 ± 4,25	25	31,3 ± 5,18	29	36,3 ± 5,38

Tabelul 3

Ramificația cu unghi ascuțit

Gr. de vârstă*	B	F
VII	6	4
VIII ₁	10	2
VIII ₂	25	8
IX	10	16
X	12	15
Total	63	45
χ^2 , gl.	$\chi^2 = 13,59$, $gl = 4$ $p < 0,01$	

Tabelul 5

Total

Gr. de vârstă*	B	F
VII	16	9
VIII ₁	17	3
VIII ₂	39	14
IX	21	25
X	18	29
Total	111	80
χ^2 , gl.	$\chi^2 = 19,1$, $gl = 4$ $p < 0,001$	

Tabelul 4

Ramificația cu unghi obtuz

Gr. de vârstă*	B	F
VII	10	5
VIII ₁	7	1
VIII ₂	14	6
IX	11	9
X	6	14
Total	48	35
χ^2 , gl.	$\chi^2 = 11,0$, $gl = 4$ $p < 0,05$	

În parenchimul splinei, mai des intrau vasele arteriale de ordinul I sau II și, foarte rar – trunchiul arterei splenice. Arterele de ordinul II (segmentare) se ramificau, separându-se după trabecule, pe traiectul cărora pătrundeau în parenchimul splinei. Conform datelor literaturii de specialitate [35-40], organizarea pulpei splenice se realizează pe baza distribuției vasculare: aa. trabeculare, atunci când ating diametrul de 0,2

mm, părăsesc traveele și pătrund în pulpă (sub denumirea de aa. pulpare). La acest nivel [41], locul adventiceei este luat de o teacă reticulară, cu numeroase limfocite, constituind un manșon sau o teacă limfoidă, iar endoteliul este cuboidal sau prismatic. Vasele sunt numite aa. centrale (dau naștere arterelor tecale, înconjurate de reticul splenic care conține teci limfatice și foliculi limfatici care prezintă centri germinali). Artera foliculară capătă o poziție periferică [42-44]. Ea părăsește apoi nodulul limfatic și se împarte în 2-3 ramuri cu dispoziție radiară: arteriole penicilate. Fiecare dintre ele se divide în 2-3 arteriole, care prezintă spre capătul lor terminal, o îngroșare elipsoidală a peretelui: teaca lui Schweigger Seidel; aceasta este formată dintr-o aglomerare de celule

macrofagice, cu mare capacitate fagocitară, care înconjoară endoteliul. Pe întreg traseul lor, prin pulpa albă, arterele dau naștere la numeroase capilare, ceea ce asigură nutriția țesutului limfatic al tecilor. Arteriolele penicilate, înconjurate de o mantă subțire limfocitară, se extind în pulpa roșie, în zona de întrepătrundere a celor două pulpe, numită zonă marginală, și continuă cu capilare de tip comun sau, conform lui Cougard P. [16] – capilare glumare (largi), care continuă cu capilare sinusoide și sinusuri venoase splenice. Modul de terminare al acestor capilare este controversat. Conform unor opinii [45], capilarele postarteriale continuă direct cu sinusurile venoase splenice (circulație închisă), alții opinează că ele se deschid în spațiile interstițiale dintre sinusurile splenice (circulație deschisă). Se pare că în realitate, ambele tipuri sunt prezente: circulația închisă din splina contractată devine deschisă în splina destinsă [46, 47]. Reieșind din sursele bibliografice, conchidem că ramificația vaselor arteriale în pulpa splinei este prezentată schematic.

Pe piese de coroziune, noi am reușit să urmărim ramificarea vaselor arteriale în parenchim până la arterele trabeculare de ordinul VI. De la arterele trabeculare, se ramifică arterele pulpare, care continuă în arterele centrale, trecând prin nodulul limfatic al splinei. Arterele centrale dau începutul arterelor nodulare care, trecând prin zona marginală, se transformă în 2-3 arteriole penicilate.

În preparatele investigate, frecvența arterelor polare a fost de 50,6% din cazuri (44 de obiecte).

Studiile anterioare [14] au depistat arterele polare superioare în 60% și arterele polare inferioare – în 80% cazuri. Garcia-Porrero J. A, Lemes A. (1988) au stabilit prezența arterelor polare superioară și inferioară în doar 29% și 45% cazuri, respectiv.

Conform datelor literaturii de specialitate (Trenhern KH, Klosterhalfen B, et al., 1993), în 65,7% cazuri este depistată o arteră polară superioară de ordinul II sau III, cu geneza dintr-o ramură a arterei splenice. În 28,1% din cazuri, alimentarea cu sânge a polului superior are loc direct din artera splenică. O arteră de ordinul II sau III, dintr-o ramură a arterei splenice, a ajuns la polul inferior în 46,9% cazuri. În 46,9% din cazuri, artera polară inferioară provenea, fie din artera splenică, fie din trunchiul comun, cu ramificația în artera polului inferior al splinei și în artera gastromentală stângă.

Rata prezenței arterelor polare superioare sau inferioare și coexistența ambelor artere polare a constituit, respectiv, 34-43% și 13,3-20% din cazuri [48-51].

Mai frecvent era întâlnită artera polară inferioară – 26 (59,1%) cazuri, care avea traiectul oblic în jos sau aproape vertical (fig. 4). De la artera polară inferioară se ramifică 2-5 artere sub unghiuri foarte diferite (de la 10° la 160°). O gamă largă de unghiuri ale arterelor polare ale splinei îi oferă parenchimului organului condiții mai bune de irigare sangvină. În toate cazurile (14 observații), artera polară inferioară, care se desprindea de la artera lienală, a avut un trunchi comun cu arterele care vascularizau organele adiacente: stomacul, epiploonul mare, pancreasul. Ramificarea trunchiului menționat mai sus, în ramurile respective ale organelor vecine are loc în diferite moduri. Într-un caz, artera polară inferioară avea

un trunchi comun cu arterele gastrice scurte, în 2 cazuri – cu artera gastromentală stângă. Drept exemplu, pentru ultima variantă de ramificare este piesa de coroziune a vaselor splinei la o femeie de 64 de ani, unde trunchiul arterei splenice avea traiectul spiralat. Distanța dintre segmentele spiralate a variat de la 1,3 cm la 2,5 cm. De-a lungul vasului, se ramificau ramuri spre pancreas, dar la 1,3 cm până la hilul splinei, se desprindea un trunchi comun cu o ramură spre coada pancreasului și o arteră accesorie spre hilul splinei. Artera care se îndrepta spre hilul splinei, se ramifica în 4 ramuri. Arterele treceau pe fața posterioară a venei lienale, apoi pe fața arterei inferioare de ordinul I și intrau în parenchimul splinei. O altă parte de ramificări subțiri însoțeau fața anterioară a trunchiului comun, trecând pe ramura lui spre polul inferior al organului. Artera polară inferioară pornea de la fața internă a ultimului fir spiralat al arterei lienale cu trunchi comun cu artera gastromentală stângă, pentru ca imediat să se ramifice în două ramuri. În parenchim, fiecare dintre ramurile sale se bifurca, vascularizând anume porțiunea bine definită a polului inferior. Venele erau îndreptate spre hil și participau la formarea venei splenice. Pe 3 preparate a fost urmărită varianta de ramificare a arterei polare inferioare cu trunchi comun, care se ramifica în artera gastromentală stângă și două artere gastrice scurte.

O structură mai complicată a avut artera polului inferior, atunci când vasculariza coada pancreasului. În aceste cazuri, din artera splenică se ramifica vasul comun, care dădea o ramură spre coada pancreasului și două artere scurte spre stomac (un preparat). În trei cazuri, vasul comun se ramifica în arterele scurte ale stomacului, artera cozii pancreasului și artera gastromentală stângă. În acest caz, coada pancreasului era situată în apropierea hilului splinei și vascularizată de 2-3 ramuri arteriale. Pe mai multe piese, arterele cozii pancreasului, formau arcade sagitale, cu care intrau în capsula splinei în componența ligamentului pancreaticolienal (fig. 5).

Pe preparatul de coroziune a vaselor splinei (bărbat, 28 de ani), coada pancreasului era vascularizată prin arcade arteriale anterioare și posterioare. De la ramura comunicantă, întinsă între artera superioară de ordinul I și artera polară inferioară, urmau 6 artere accesorii subțiri în parenchimul splinei. 5 dintre ele însoțeau trunchiul venei inferioare de ordinul I, iar una forma anastomoză cu ramura arterială de la arcul posterior al cozii pancreasului.

A fost depistat un caz de separare a arterei polare inferioare de la artera splenică, făcând trunchi comun cu artera cozii pancreasului. Artera lienală avea traiect sinuos pronunțat, care se păstrase și pentru ramificările de ordinul I. Toate ramurile arterei lienale contactau intim cu trunchiurile vaselor venoase, trecând de la o suprafață a venei la alta. De la artera splenică se ramifica artera polară inferioară cu trunchi comun cu artera cozii pancreasului. Mai întâi, artera a fost situată între artera și vena lienală, apoi a trecut pe suprafața posterioară a venei, aprofundându-se în parenchimul polului inferior al splinei.

În 3 cazuri, artera polară inferioară se ramifica de la artera lienală cu un trunchi comun, care se bifurca în artera cozii pancreasului și artera gastromentală stângă, iar în 11 cazuri, se desprindea de la artera inferioară de ordinul I. Și doar pe o



Fig. 3. Preparat de corozieune. Artera accesorie care se ramifică de la artera superioară de ordinul I. Obiectul 308 (femeie, 69 de ani). Aspect posterior. 1 – ramuri pancreatice; 2 – artera polară inferioară; 3 – artera inferioară de ordinul I; 4 – artera accesorie; 5 – artera superioară de ordinul I; 6 – artera lienală; 7 – vena lienală.

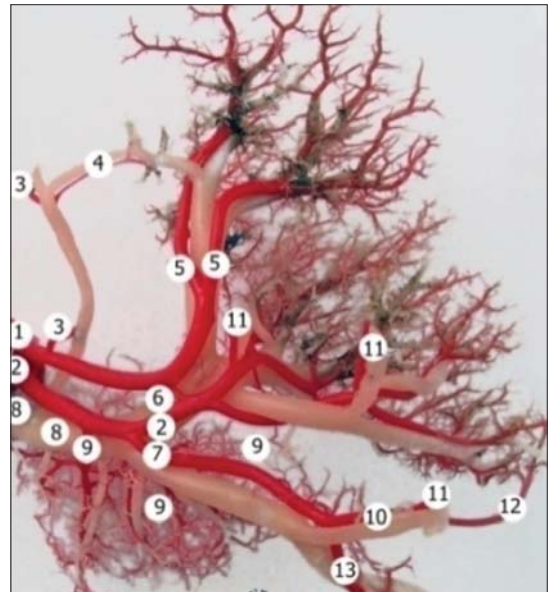


Fig. 6. Preparat policrom de corozieune. Vasele splinei și ale cozii pancreasului. Obiectul 271 (bărbat, 64 de ani). Aspect anterior. 1 – artera superioară de ordinul I; 2 – artera inferioară de ordinul I; 3 – artera gastrică scurtă care se desprinde din artera superioară de ordinul I, formând arcul comunicant cu artera superioară de ordinul II; 4 – arcul venos care unește venele gastrice scurte cu vasul venos de ordinul II și cu vena lienală; 5 – artere de ordinul II; 6 – ramura comunicantă între arterele de ordinul I; 7 – trunchiul arterial comun care se ramifică în artera polară inferioară, arterele gastrice scurte, artera cozii pancreasului și artera gastroomentală stângă; 8 – vena lienală; 9 – arterele cozii pancreasului spre parenchimul splinei; 10 – trunchi arterial comun care vascularizează splina și stomacul; 11 – vase gastrice scurte; 12 – artera polară inferioară; 13 – artera gastroomentală stângă.

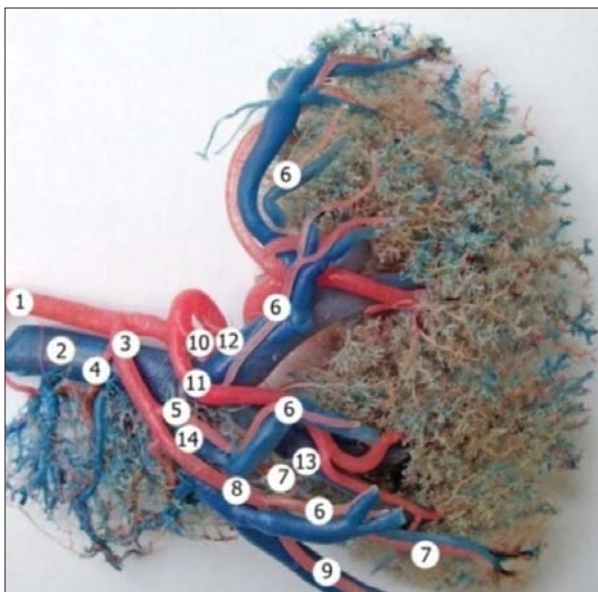


Fig. 5. Preparat policrom de corozieune. Artera polară inferioară se desprinde de la trunchiul comun care vascularizează stomacul, coada pancreasului și epiploonul mare. Obiectul 310 (femeie, 29 de ani). Aspect anterior. 1 – artera lienală; 2 – vena lienală; 3 – trunchi comun care se ramifică în artera polară inferioară, artere gastrice scurte, artera gastroomentală stângă și vasul arterial al cozii pancreasului; 4 – vasele cozii pancreasului; 5 – trunchi comun care se ramifică în artera polară inferioară și arterele gastrice scurte.



Fig. 7. Preparat de corozieune. Vasele splinei. Obiectul 272 (bărbat, 60 de ani). Aspect anterior. 1 – artera lienală; 2 – trunchiul comun care se ramifică în artera cozii pancreasului și artera gastroomentală stângă; 3 – vena lienală; 4 – trunchi venos comun, format din fuzionarea venei cozii pancreasului cu vena gastroomentală stângă; 5 – artera cozii pancreasului; 6 – vasele gastroomentale stângi; 7 – arcul arterial al pancreasului, care unește artera cozii pancreasului, artera gastroomentală stângă și artera inferioară de ordinul I; 8 – artera inferioară de ordinul I; 9 – artera superioară de ordinul I; 10 – vase gastrice scurte.

piesă, artera polară inferioară era ca vas de sine stătător, care urma de la artera inferioară de ordinul I. Pe alte piese, topografia arterei polare inferioare era mai complicată. Într-un caz, artera se desprindea printr-un trunchi comun cu arterele gastrice scurte, iar în 4 cazuri – cu artera gastromentală stângă. Pentru a demonstra ultima variantă, se poate utiliza preparatul de coroziune a vaselor splinei (bărbat, 28 de ani). Pe acest preparat, ramificația vaselor subțiri de la arcul arterial al cozii pancreasului, care trec în componența ligamentului pancreaticolienal, este îndreptată spre capsula splinei.

Varianta de ramificare a arterei polare inferioare cu un

trunchi comun împreună cu arterele gastrice scurte și artera gastromentală stângă este prezentată pe o piesă de coroziune a vaselor lienale (femeie, 76 de ani). De la artera inferioară de ordinul I, în capsula splinei, se îndreptau 4 artere accesorii, care se ramificau dihotomic până la ramurile de ordinul III.

Pe o piesă, (femeie, 89 de ani), artera polară inferioară își avea originea în artera inferioară de ordinul I printr-un trunchi comun cu artera cozii pancreasului și artera gastromentală stângă. În acest caz, coada pancreasului este bine vascularizată, iar între vase sunt prezente anastomoze în formă de arcuri arteriale. Vasele arteriale care se ramificau de la arcul

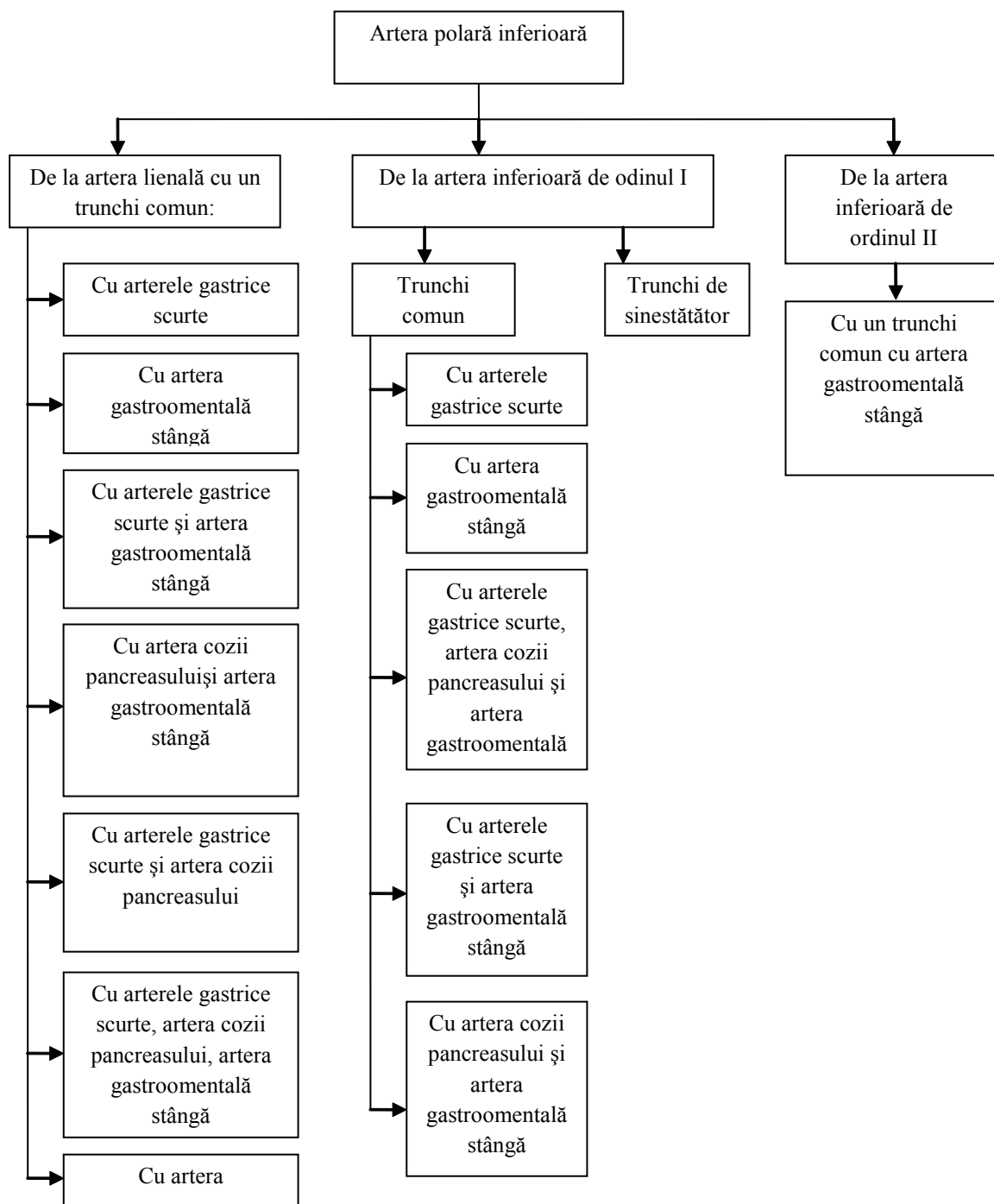


Fig. 4. Variantele ramificației arterei polare inferioare.

anterior al cozii pancreasului formau legături anastomotice cu vasul, care urma de la artera gastrointestinală stângă. În trei cazuri, artera polară inferioară forma un trunchi comun care vasculariza stomacul, pancreasul și epiploonul mare. Și doar într-un caz, pe piesa de coroziune a vaselor splinei (bărbat, 37 de ani), a fost identificată varianta de desprindere a arterei polare inferioare de la artera inferioară de ordinul II cu un trunchi comun cu două artere gastrointestinale din stânga.

Arhitectonica arterei polare superioare este cu mult mai simplă. Ea a fost întâlnită pe 8 (18,2%) preparate, pe 6 dintre care se începea direct de la artera splenică. În majoritatea preparatelor, artera polară superioară își făcea apariția la o distanță de 3,0-3,5 cm până la ramificația arterei lienale în ramuri terminale. În parenchimul polului superior, vasul era bifurcat până la artere de ordinul IV.

Pe piesa demonstrată, coada pancreasului era localizată foarte aproape de hilul splinei. Vasele de la arcul posterior al cozii pancreasului intrau în componența ligamentului pancreaticolienal prin capsula splinei și ajungeau în parenchimul organului pe fața posterioară a trunchiului venos de ordinul I, apoi înconjurau arterele de ordinul II, iar în regiunea polului inferior – și vasele arteriale de ordinul III. Doar într-un caz, artera polară superioară pornea de la artera superioară de ordinul I.

O altă variantă de ramificare a fost întâlnită pe o piesă de coroziune a vaselor splinei (bărbat, 75 de ani), unde artera polară superioară se desprindea de la trunchiul arterei inferioare de ordinul I. O parte mică a polului superior era vascularizată din contul vasului polar superior accesoriu, care se pornea de la artera inferioară de ordinul II. În 22,7 % cazuri (10 spline), pe preparate erau prezente arterele polare superioară și inferioară cu originea din vasele de ordinul I. Artera polară superioară urma ca vas de sinestătător numai pe o piesă. Pe alte piese, ea intra în componența trunchiului comun cu alte artere. Drept exemplu, descriem piesa de coroziune a vaselor lienale a unui bărbat de 66 de ani, unde artera polară superioară avea trunchi comun cu artera gastrică scurtă, iar cea inferioară se desprindea de la trunchiul comun cu arterele gastrointestinale stângă și cozii pancreasului. Arterele de ordinul II erau unite cu o ramură comunicantă.

Rezultatele obținute permit realizarea unei analize detaliate a anastomozelor arterei lienale. Drept exemplu, utilizăm preparatul de coroziune a vaselor splinei (bărbat, 30 de ani), unde artera lienală avea un traiect sinuos, păstrat și în toate ramificațiile ei în parenchim. Distanța dintre curburile spiralei era de 2,0 cm. Până la ramificația vasului în ramurile de ordinul I, două curburi ale arterei lienale erau unite printr-un vas situat transversal. Vasul descris forma anastomoză între porțiunea distală a arterei lienale și artera superioară de ordinul I, iar pe de altă parte se unea cu artera superioară de ordinul III. Pe piesa descrisă era prezentă încă o anastomoză – situată între artera superioară și cea inferioară de ordinul II.

Pe preparatul de coroziune (bărbat, 64 de ani), ramurile pancreatice de la artera lienală în regiunea corpului și cozii pancreasului formează arcuri anastomotice cu vase din alte surse (fig. 6). Anastomoză în regiunea cozii pancreasului este o verigă terminală a ansei frontale, care înconjoară glan-

da. Pancreasul este vascularizat de ramurile arterei lienale și ramurile de ordinul I. Coada glandei dispune de un vas arterial cu originea într-un trunchi comun, care se ramifică în artera polară inferioară, arterele gastrice scurte și artera gastrointestinale stângă. Prin ramura comunicantă cu artera de ordinul I, vasele pancreasului se anastomizează cu arterele gastrice scurte. Ramificațiile arcurilor pancreasului trec prin ligamentul pancreaticolienal în capsula și stratul superficial al parenchimului splinei. În organ, vasele însoțesc arterele de ordinul I și II.

Legătura strânsă dintre coada pancreasului și splină este prezentă pe o altă piesă de coroziune (bărbat, 60 de ani). De la artera lienală, cu 2,0 cm până la bifurcația ei în ramuri de ordinul I, se desprinde un trunchi comun pentru coada pancreasului, curbura mare a stomacului și epiploonul mare (fig. 7). Artera cozii pancreasului avea un diametru de 0,8 cm și formă de arcade cu vasele splinei. De la arcada anterioară porneau vase care, împreună cu foițele ligamentului pancreaticolienal, intrau în hilul splinei. Ramura anterioară de la arcada pancreasului se unea cu vasul de la artera inferioară de ordinul I.

Pe materialul testat, între ramurile arterei lienale erau depistate anastomoză intraorganice de diferite tipuri: 1) anastomoză între ramurile de ordinul I; 2) anastomoză între ramurile de ordinul II; 3) anastomoză prin care se unea porțiunea distală a arterei lienale cu artera superioară de ordinul I și artera de ordinul III. Anastomozele dintre ramurile intraorganice ale arterei lienale nu erau depistate la toate nivelurile de ramificație a vasului arterial. O astfel de structură a patului vascular are semnificație funcțională, deoarece asigură, pe de o parte, funcția organului, iar pe de altă parte, separarea părților sale.

Prin anastomoză intersistemice erau unite organele învecinate: 1) anastomoză arterei de ordinul I, arterei polare inferioare și arcului arterial al cozii pancreasului; 2) anastomoză ramurilor arteriale de la arcurile cozii pancreasului cu trunchi comun, care vasculariza coada pancreasului, curbura mare a stomacului și epiploonul mare; 3) anastomoză vaselor arteriale ale arcurilor cozii pancreasului cu vasul, care se desprinde de la artera gastrointestinale stângă; 4) anastomoză arterei cozii pancreasului și ramurii inferioare de la artera accesorie (ramura arterei inferioare de ordinul I); 5) anastomoză prin care erau unite arterele gastrice scurte cu arterele superioare de ordinul I și II cu geneză din artera splenică.

Concluzii

1. Atât structural, cât și topografic, artera lienală se evidențiază printr-o gamă largă de variații.
2. Prin metoda disecției anatomice fine, s-a demonstrat că, la nivel macroscopic, în 91,1% din cazuri, artera lienală se ramifică dihotomic în ramuri de ordinul I. În 6,5% cazuri, ramificația era în 3 ramuri, doar 0,8% – 5 observații. Forma magistrală a fost înregistrată în 1,6% din cazuri.
3. În hilul splinei, în afară de artere de ordinul I, erau întâlnite și vase accesorii cu diversă destinație.
4. Pe piesele de coroziune, s-a stabilit că artera splenică se bifurcă în ramuri de ordinul I în 91,96% cazuri, în 3 artere – în

6,9% cazuri și doar în 1,14% avea ramificația de tip magistral.

5. La bărbați, ramificația arterei lienale în regiunea hilului, sub un unghi ascuțit ($22,5 \pm 3,96\%$), cât și sub un unghi obtuz ($12,6 \pm 3,15\%$), a fost întâlnită mai des în grupul VIII, de vârstă. La femei, cea mai mare frecvență a ramificației arterei lienale în regiunea hilului sub un unghi obtuz a fost întâlnită în grupul IX de vârstă ($20,0 \pm 4,47\%$), iar sub un unghi ascuțit – în grupul X de vârstă ($17,5 \pm 4,25\%$). Rezultatele obținute la bărbați și la femei, în diferite grupuri de vârstă, au avut o diferență semnificativă: $p < 0,01$ (pentru ramificația vasului sub unghi obtuz) și $p < 0,05$ (pentru ramificația vasului sub unghi ascuțit).

References

- Frippiat F, Donckier J, Vandebossche P, et al. Splenic infraction: report of three cases of atherosclerotic embolization originating in the aorta and retrospective study of 64 cases. *Acta Clin Belg.* 1996;51:395-402.
- Inacov AK. Anatomija i topografija slezenki v postnatalinom ontogeneze [Anatomy and topography of the human and postnatal ontogenesis]. The ontogenesis and age anatomy of the human blood and lymphatic system. Moscow, 1983;32-36.
- Kalendarishvili MO. O dline slezenochnoy arterii i veny v postnatalinom ontogeneze [Concerning the length of the spleen artery and vein from age aspect]. *Morfologia [Morphology]*. 2006;4:58.
- Meschan I. An atlas of anatomy basic to radiology. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1975;982-987.
- Albu I. Anatomia omului [Human anatomy]. Cluj-Napoca, 1984.
- Mikhail Y, Kamel R, Nawar NN, et al. Observations of the mode of termination and paranchymal distribution of the splenic artery with evidence of splenic lobation and segmentation. *Journal of Anatomy*. 1997;128:253-258.
- Ranga V. Anatomia omului. Viscere [Human anatomy. Organs]. Bucuresti, 1994.
- Jauregui E. Anatomy of the splenic artery. *Rev Fac Clin Med Univ Nac Cordoba*. 1999;56:21-41.
- Kehila M, Abderrahim T. Partial splenectomy requiring ligation of splenic vessels- Appropos of 40 cases. *Annales chir.* 1993;47:433-435.
- Kovanov VV. Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomia [Operative surgery and topographical anatomy]. 1995.
- Redmond HP, Redmond JM, Rooney BP, et al. Surgical anatomy of the human spleen. *Br. J. Surg.* 1989;76:198-201.
- Trenther KH, Klosterhalfen B. Vascular anatomy of the spleen: the basis for organ – preserving surgery. *Clinical Anatomy*. 1993;6:1-8.
- Pandey SK, Bhattacharya S, Mishra RN. Anatomical variations of the splenic artery and its clinical implications. *Clinical Anatomy*. 2004;17:497-502.
- Liu DL, Xia S. Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy. *Surgery*. 1996;119:27-33.
- Pintilie D-G, Zamfir M. Tipurile chirurgicale de arteră splenică și influențele lor asupra chirurgiei supravezicologice [Splenic artery surgery types and their influences on supramesocolic surgery]. *Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de Antropologie [Romanian Journal of Functional and Clinical Anatomy, macro-and microscopic and Anthropology]*. 2004;3(1):71-72.
- Cougard P. Study of the vascular segmentation of the spleen. *Bull. Assoc. Anat. (NANCY)*. 1984;68(200):27-33.
- Cortes JA, Pellico GL. Arterial Segmentation in the spleen. *Surg. Radiol. Anat.* 1988;10(4):323-32.
- Sindel M, Sarikioglu L. The importance of the anatomy of the splenic artery and its branches in splenic artery embolization. *Folia Morphol.* 2001;60(4):333-336.
- Simion S. Manual de anatomie, semiologie și practici chirurgicale [Manual of anatomy, semiology and surgical practices]. Bucuresti, 2006.
- Gupta CD, Gupta SC, Arora AK, et al. Vascular segments in the human spleen. *J. Anat.* 1976;121:813-816.
- Michels NA. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas. Philadelphia-Montreal, 1955.
- Katritsis E, Parashos A, Papadopoulos N. Arterial segmentation of the human spleen by post-mortem angiograms and corrosion-casts. *Angiology*. 1982;33:720-727.
- Coetzee T. Clinical anatomy and physiology of the spleen. *S.A. Medical Journal*. 1982;61:737-746.
- Garcia-Porrero JA, Lemes A. Arterial segmentation and subsegmentation in the human spleen. *Acta Anat.* 1988;131:276-283.
- Van Damme J, Bonte J. Vascular anatomy in abdominal surgery. Stuttgart: Georg Thime Verlag, 1990.
- Bisenkov NP, Diskin EA, Zabrodskaia VF. Khirurgicheskaya anatomiya zhivota [Abdominal surgical anatomy]. 1978.
- Bolishakov OP, Semionov GM. Practicum. Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomia [Practical activities. Operative surgery and topographical anatomy]. Moscow, 2001.
- Wei-Li Xu, Suo-Lin Li, Yan Wang, et al. Role of color Doppler flow imaging in applicable anatomy of spleen vessels. *World J Gastroenterol.* 2009;15(5):607-611.
- Takumi Irie, Koji Ito, Hisashi Ozasa, et al. Splenic artery ligation: a protection against hepatic ischemia/reperfusion injury in partially hepatectomized rats. *Hepatology Research*. 2012;42:819-827.
- Marian D. Anatomia și semiologia chirurgicală a abdomenului [Anatomy and surgery of the abdomen semiology]. Târgu Mureș, 2006;139.
- Shai AM, Zenin OK. Sravnitel'naya kharakteristika arterial'nogo i venoz'nogo rusel slezenki [Comparative feature of arterial and venous ways of the spleen]. Aktualni problem funkcionalnoi morfologii ta integrativnoi antropologii [Essential problems of functional morphology and integrated anthropology]. Materiali naukovo-praktichnih konferenchi [Materials of scientific and practical conference]. Vinnitsa, 2009;309-310.
- Shai AM, Zenin OK, Shehebat MB. Morfometrichna kharakteristika arterial'nogo ta venoz'nogo rusliv slezenki cholovikiv drugogo period zrilosti [Morphometric feature of arterial and venous ways of human spleen of other periods of age]. Prikladny aspekty morfologii [Applied morphological aspects]. Materialy naukovo-praktichnykh konferentsii [Materials of the scientific and practical conference]. Ivano-Frankovsk, 2010;162-164.
- Shai AM, Mahniboroda AD, Kiriakulov GS. Sravnitel'naya kharakteristika arterial'nogo rusla selezinki muzhchin i zhenshin [Comparative feature of arterial way of men and women's spleen of the 1-st and 2-nd adult age]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik [Medical-biological bulletin]*. 2013;16(1)2(61):212-214.
- Michels NA. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas. Philadelphia-Montreal, 1955.
- Voboril Z. On the question of segmentation of the human spleen. *Folia Morphol.* 1982;30: 295-314.
- Chakravarty S, Shamal S, Pandey SK. Avascular Zone in the Human Spleen – A Sex Difference. *J Anat. Soc.* 2003;52(2):150-151.
- Olseenko TE, Kaplunova OA, Sanikova IV. K angioarkhitektonike slezenki v vozrastnom aspekte [Concerning the angioarchitecture of the spleen in adult age]. *Fundamentalnye problemy limfologii i kletochnoy biologii [Basic problems of lymphology and cellular biology]*. 2008;2:52-54.
- Kalendarishvili MO. O dline slezenochnoy arterii i veny v vozrastnom aspekte [Concerning the length of the artery and vein in adult age]. *Morfologia [Morphology]*. 2006;4:58.
- Diculescu I, Onicescu D, Rimniceanu C. Histologie [Histology]. V. II, 1971.
- Bulhac V, Arnaut C, Darii A. Histologie [Histology]. 1993.
- Dobrescu G, Gheorghiu T, Barsu M. Histologie, curs. Vol. II. Histologie specială. Aparate și sisteme [Histology course. Vol. II. Special Histology. Devices and Systems]. Iasi, 1980.
- Zamfir C. Histologie specială [Special Histology]. Bucuresti, 2005.
- Chadburn A. The spleen: anatomy and anatomical function. *Semin. Hematol.* 2000;37(Suppl 1):13-21.
- Saiton K, Kamiyama R. An electronmicroscopic and enzyme histochemical study of the boundary zone between the white and red pulp of the human spleen. *Bull Tokyo Med. Dent. Univ.* 1998;25(1):45-59.
- Onisai L, Sechel G, Fleancu A. Distribuția intrasplenică a arterei lienale [Distribution of intrasplenic lienal artery.]. *Acta Anatomica*. 1996;2(1).

46. Dragan M, Bogdan F, Dema E. Histologie [Histology]. Timișoara, 1985.
47. Davis KA, Fabian TC, Crose MA, et al. Improved success in monopercutaneous management of blunt splenic injuries: embolization of splenic artery pseudoaneurysms. *J Trauma*. 1998;44(6):1008-1013.
48. Komahidze MA. Selezhenka [The spleen]. Moscow, 1971.
49. Sorokin AP, Poliankin NI. Klinicheskaya morfologiya selezenki [Clinical morphology of the spleen]. Moscow, 1989;160.
50. Giuvarasteanu I, Stoica C, Vlad M. Tipurile de diviziune ale arterei splenice la nivelul hilului splenic și importanța lor în splenectomia [Types of division of the splenic artery, splenic hilum and their importance splenectomy]. *Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de Antropologie [Romanian Journal of Functional and Clinical Anatomy, macro-and microscopic and Anthropology]*. 2004;3(4):178-181.
51. Goss MC. Anatomy of the human body. Philadelphia, 1973;633-634.
52. Katritsis E, Parashos A, Papandopoulos N. Arterial segmentation of the human spleen by post-mortem angiograms and corrosion-casts. *Angiology*. 1982;33:720-727.

The ultrastructural changes of the bone marrow in rats after experimental irradiation and xenogenic cerebrospinal fluid correction

A. I. Absettarova

Department of Anatomy, S. I. Georgievski State Medical University of the Crimea, Simferopol, Ukraine

Corresponding author: doctor-alie@rambler.ru. Manuscript received July 24, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: Scientists have been dealing with the search and elaboration of radio protective factors since the middle of the previous century. One of the radio protective factors is the xenogenic cerebrospinal fluid.

Material and methods: The article is devoted to revealing and studying the morphological changes of the rats' bone marrow after parenteral injection of xenogenic cerebrospinal fluid (CSF) in different periods of postnatal development (newborn, immature, mature). Lactating cows aged 4-6 years were used as CSF donors. The effect of SCF was studied by electronic microscopy histological methods.

Results: In the article some results of the experiment on the influence of the xenogenic cerebrospinal fluid (XCSF) on the structure of the irradiated bone marrow of Wistar rats are shown. The evident radio protective effect was proved by the analyses of the destructive processes degree in red bone marrow cells of the rats exposed to total body radiation at 5 Gr and 3- and 10-times infusions of XCSF.

Conclusions: Findings testify to activating processes of regeneration of all sprouts of red marrow at the correction of consequences of irradiation by introduction of CSF. However the least degree of these processes manifestation is observed in the old age group, that is CSF, probably, with the decline of the activity of adaptation mechanisms.

Key words: bone marrow, cerebrospinal fluid, radiation.

Ультраструктурные изменения костного мозга крыс при экспериментальном лучевом поражении и его коррекцией ксеногенной цереброспинальной жидкостью

Введение

Поиском и разработкой радиопротекторных препаратов ученые занимаются с середины прошлого века [1, 2]. Их происхождение и механизмы действия разнообразны. Тем не менее, проблема остается достаточно острой, а разрешение ее – востребованным исследованием. Одним из рассматриваемых в качестве радиопротекторных средств является ксеногенная цереброспинальная жидкость (КЦСЖ), изучение биологических свойств которой ведется на базе кафедры нормальной анатомии Крымского государственного медицинского университета имени С. И. Георгиевского.

Физиологическая активность цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяется наличием широкого спектра биологически активных веществ [3]. На сегодняшний день накоплен значительный экспериментальный опыт применения КЦСЖ с целью коррекции раз-

нообразных патологических состояний [3]. Были показаны эффекты КЦСЖ на интактный костный мозг крыс [3]. Целенаправленного изучения влияния КЦСЖ на гипоплазированный костный мозг не проводилось. В связи с этим, данной работой планировали изучить морфофункциональные характеристики гипоплазированного костного мозга при коррекции ксеногенной цереброспинальной жидкости в возрастном аспекте.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 144 белых крысах линии Wistar обоих полов 4 возрастных категорий: новорожденные, неполовозрелые (инфантильные), половозрелые (молодой репродуктивный возраст) и животные предстарческого возраста. Гипоплазия костного мозга достигалась тотальным однократным гамма-облучением животных в дозе 5 гр. на установке

«Тератрон» на базе КРУ «ОКД». В каждой возрастной группе после облучения 3-кратно или 10-кратно с интервалом в 2 дня вводили КЦСЖ, забор материала производили на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки.

Отбор и подготовку КЦСЖ к введению производили по методу, разработанному крымской ликворологической школой [3]. Материалом для исследования морфофункциональных изменений гипоплазированной костного мозга в возрастном аспекте контрольной и опытной серий служили бедренные кости крыс. Для анализа субклеточных изменений с помощью электронной микроскопии кусочки костного мозга размером 1 мм³ фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере с pH 7,2-7,4 в течение 1 часа при температуре - 4°C. Материал промывали в 0,1 М фосфатном буфере 3 раза по 20 минут и дофиксировали 1% раствором тетраоксида осмия на 0,1% фосфатном буфере 2,5 часа. После проведения через батарею спиртов возрастающей концентрации и абсолютный ацетон, материал заключали в смесь эпоксидных смол в капсулы. Полимеризацию осуществляли в термостате при температуре 37°C (12 часов), 56°C (12 часов), 45°C (12 часов). Полутонкие срезы толщиной 0,5-1,5 мкм изготавливали на ультратоме ЛКБ-460, с последующим контрастированием метиленовым синим. После изучения полутонких срезов, готовили ультратонкие срезы с помощью ультрамикротомы ULTRACUT с последующим контрастированием уранилацетатом и цитратом свинца. Просмотр и фотографирование срезов производили на электронном микроскопе ПЕМ-106.

Результаты и их обсуждение

При ультрамикроскопическом исследовании I, II и III групп определялись выраженные изменения миелоидного ростка. Миелобласты имели крупные размеры, округлую форму с узким ободком цитоплазмы низкой электронной плотности, в которой располагалось небольшое количество органелл. Профили цистерн эндоплазматического ретикулаума выглядели расширенными, укороченными, количество рибосом, свободных и локализованных на поверхности ретикулаума – незначительно. Митохондрии этих клеток имели округлую форму, часть внутренних мембран была разрушена, вплоть до гомогенизации. Метамиелоциты в I возрастной группе облученных крыс содержали эксцентрично расположенное ядро бобовидной формы и большое количество специфических и неспецифических гранул. В некоторых клетках обнаруживались крупные вакуоли, содержащие цитоплазматическую жидкость. Промиелоциты всех классов в этих группах характеризовались различной степени выраженности деструктивными и дистрофическими изменениями. В некоторых клетках отмечались признаки апоптоза с конденсацией хроматина по периферии кариоплазмы в виде крупных глыбок, а также вакуолизация цитоплазмы. Большинство же клеток сохраняло нормальную структуру и высокую

активность белок-синтезирующего аппарата. Миелоциты в этих наблюдениях имели неправильную овальную форму, цитоплазма их содержала множество первичных и вторичных гранул.

Во II и III возрастных группах промежуточные формы миелоидных клеток содержали меньшее количество электронноплотных гранул. IV группа характеризовалась присоединением явлений внутриклеточного отека с расширением цистерн эндоплазматического ретикулаума и деструкцией митохондрий (рис. 1).

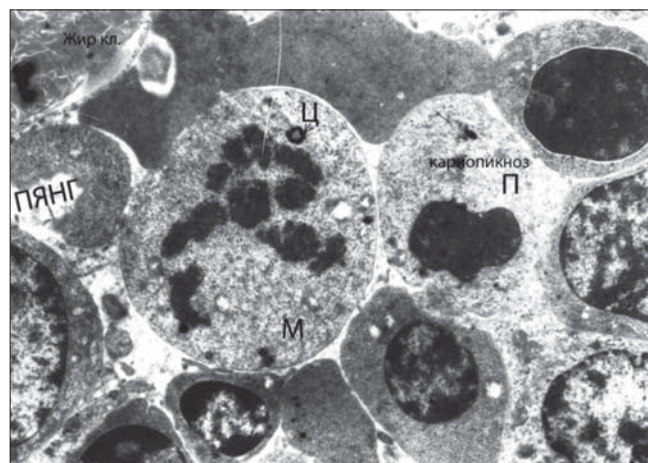


Рис. 1. Изменения ядерной структуры клеток. IV возрастная группа, 30 сутки эксперимента. М – митоз, Ц – центриоль, П – кариопикноз, ПЯНГ – палочкоядерный нейтрофильный гранулоцит. ТЭМ. Ув. x 3200.

Палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты характеризовались дезориентацией и дисконформацией внутренних мембран митохондрий, и относительным снижением количества вторичных гранул, на фоне сохранения нормальной структуры и электронной плотности ядра и расширением перинуклеарного пространства. В IV возрастной группе обнаруживались очаговые скопления клеточных обломков и апоптотические тельца. Весьма важным является повышение в этой группе активности фибробластов, со скоплением в межклеточном веществе хаотично расположенных пучков коллагеновых фибрилл. Ядра фибробластов имели неправильную овальную форму с множеством инвагинаций и скоплением хроматина в виде отдельных глыбок вблизи кариолеммы. Цитоплазма этих клеток содержала большое количество органелл, множественные цистерны цитоплазматической сети и хорошо развитый комплекс Гольджи.

Промиелоциты этой группы имели неправильную форму, бобовидной формы ядро с перинуклеарным просветлением, выраженной конденсацией хроматина, множественными цитоплазматическими вакуолями и гомогенизацией митохондриального матрикса. Однако, в тех же клетках обнаруживались овальной формы митохондрии с темным матриксом. Палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты имели типичное стро-

ение с умеренным снижением электронной плотности цитоплазмы, за счет уменьшения количества специфических гранул. Кроме того, в некоторых нейтрофильных гранулоцитах обнаруживались пикноз ядра, редукция цистерн эндоплазматического ретикулула, расширение перинуклеарного пространства.

Мегакариобласты в наблюдениях всех возрастных групп животных, подверженных сублетальным дозам облучения, встречались достаточно редко. Характеризовались большими размерами, около 35-40 мкм, содержали дольчатое ядро с нежным хроматином, распределенным по кариоплазме и очаговыми скоплениями его около кариолеммы в виде глыбок. Цитоплазма этих клеток содержала небольшое количество полисом, слабо развитую эндоплазматическую сеть и крупные округлой формы митохондрии с большей частью, разрушенными кристами. Мегакариоциты имели крупные размеры, округлую форму, содержали полиплоидное дольчатое ядро и обширную нежную сеть внутриклеточных структур. В перинуклеарной зоне обнаруживались комплекс Гольджи, а также расширенные цистерны гранулярной и гладкой цитоплазматической сети. В IV возрастной группе размеры мегакариоцитов были меньше, ядра характеризовались пикнотическими изменениями с конденсацией хроматина, митохондрии и другие мембранные структуры демонстрировали признаки внутриклеточного отека.

Моноциты всех возрастных групп в наших наблюдениях имели бобовидной формы ядро с крупным ядрышком и конденсацией хроматина возле кариолеммы. Цитоплазма содержала небольшое количество мелких осмиофильных гранул, расширенные профили гранулярной цитоплазматической сети, митохондрии округлой формы с дезинтеграцией внутренних мембран. На поверхности клетки микроворсинки деформированы, укорочены, а в некоторых наблюдениях полностью отсутствуют. Моноциты в исследуемом материале у крыс I-III возрастных групп содержали крупное эксцентрично расположенное неправильной формы ядро, с преобладанием гетерохроматина, множественные лизосомы, различного размера митохондрии с дезориентацией крист, мелкие вакуоли и хорошо развитый комплекс Гольджи. Для моноцитов IV возрастной группы были характерны более выраженные дистрофические изменения, отражавшиеся в уменьшении количества митохондрий, дисконкомплексации, вплоть до гомогенизации их внутренних мембран, появлении в цитоплазме крупных вакуолей.

Лимфобласты облученных крыс всех возрастных групп характеризовались округлой формы ядром, занимающим большую часть площади клетки с расширением перинуклеарного пространства, и крупными глыбками хроматина по периферии кариоплазмы. Часть лимфобластов имело пикнотизированное ядро, редуцированное количество органелл, внутриклеточные вакуоли и гомогенизацию митохондриального матрикса. Осо-

бенно часто такие клетки определялись в материале, полученном от крыс IV возрастной группы. Пролимфоциты, в количественном отношении, также как и лимфобласты, были немногочисленны, содержали округлые митохондрии с фрагментированными кристами, полисомы, вакуоли и расширенную гранулярную цитоплазматическую сеть, обедненную рибосомами. В ядрах малых лимфоцитов значительно преобладал гетерохроматин, цистерны шероховатой цитоплазматической сети были расширены, содержали мало рибосом на своей поверхности. Крупное овальной формы ядро плазмобласта занимало большую часть клетки, вокруг него выявлялось просветление перинуклеарного пространства, в цитоплазме хаотично располагались увеличенные митохондрии с дезориентированными внутренними мембранами. Гранулярная цитоплазматическая сеть занимала большую часть клетки, окружая в виде мишени, округлое ядро с глыбчатым хроматином. В перинуклеарном пространстве располагался хорошо развитый комплекс Гольджи.

Таким образом, у животных всех возрастных групп подверженных сублетальным дозам облучения наблюдалось выраженное угнетение костномозгового кроветворения. Обширные поля были заняты адипоцитами с гомогенной осмиофильной цитоплазмой и отнесенным к периферии овальной формы ядром. Наиболее выраженные миелодепрессивные изменения наблюдались в IV возрастной группе. Изменения наименьшей степени выраженности затронули эритроидный росток в котором, однако, отмечалось некоторое уменьшение количества эритробластов в окружении макрофага с явными признаками дистрофических изменений. Цитоплазма макрофагов содержала липидные вакуоли, множественные митохондрии округлой формы с дезориентацией и дисконкомплексацией крист, а также очаговой гомогенизацией их мембранных структур. Также обнаруживались фагосомы и лизосомы, различной электронной плотности и небольшое количество мелких гранул электронноплотного материала (ферритин). Цистерны гладкой цитоплазматической сети были расширены, частично фрагментированы, количество гранул на поверхности зернистой цитоплазматической сети было незначительным. Ядра макрофагов имели неправильную овальную форму с многочисленными инвагинациями и скоплением хроматина в виде глыбок по периферии кариолеммы. На поверхности этих клеток обнаруживалось небольшое количество микроворсинок.

Достаточно редко наблюдались проэритробласты содержащие крупное, округлой формы ядро с диффузно распределенным эухроматином и мелкими глыбками гетерохроматина. Базофильные эритробласты, располагавшиеся вокруг макрофага, характеризовались пикнотическими изменениями в ядре с конденсацией хроматина и глубокими инвагинациями кариолеммы. Цитоплазма этих клеток имела среднюю электронную плотность, содержала умеренное количество ор-

ганелл. Полихроматофильные эритробласты содержали крупные глыбки гетерохроматина занимавшие большую площадь ядра.

Ультраструктурные изменения красного костного мозга облученных крыс различных возрастных групп с коррекцией КЦСЖ, 30 сутки наблюдения.

Клетки костного мозга экспериментальной группы, в которой проводилось введение облученным крысам ксеногенной цереброспинальной жидкости, отличались преобладанием компенсаторно-приспособительных процессов над дистрофическими изменениями. Однако часть клеток все же имела признаки деструктивных процессов. К таким клеткам относились, прежде всего, наиболее радиочувствительные – лимфоциты различных поколений.

Макрофаги, в составе эритроидных ростков этой группы, имели более округлую форму, нежели в контрольных наблюдениях. Микроворсинки на их поверхности были мелкими и многочисленными. Ядра таких клеток характеризовались неправильной формой с конденсацией хроматина около кариолеммы, цитоплазма содержала большое количество органелл, лизосом и вторичных фагосом, а также большое количество мелких электронноплотных гранул. Цистерны цитоплазматического ретикулаума выглядели расширенными, часть митохондрий имела округлую форму с разнонаправленными кристами и частичной фрагментацией внутренних мембран. Такие изменения свидетельствовали о высокой функциональной активности клеток.

Единичные проэритробласты содержали округлой формы крупное ядро с конденсированным по краю кариоплазмы хроматином и 2-3 ядрышками. Базофильные эритробласты экспериментальной группы имели округлое ядро со слабовыраженными инвагинациями, равномерно распределенным мелкодисперсным хроматином. Цитоплазма этих клеток содержала многочисленные полисомы и митохондрии округлой и/или овальной формы. В ряде наблюдений обнаруживались фигуры митоза.

Однако часть клеток сохраняла тенденцию к дегенеративным изменениям, что сопровождалось расширением перинуклеарного пространства и деструкцией крист митохондрий. Полихроматофильные эритробласты имели округлой формы ядро с большим количеством гетерохроматина. Среди клеток эритробластического островка обнаруживалась большое количество ретикулоцитов неправильной округлой формы с неомогенной цитоплазмой высокой электронной плотности, содержащей большое количество фрагментированного мембранного материала.

Миелоидный росток во II и III возрастных группах демонстрировал сходную ультрамикроскопическую картину. Среди переходных форм определялись делящиеся клетки с темной цитоплазмой и неправильной формы ядром. Миелобласты в экспериментальных наблюдениях сохраняли свою округлую форму и диффуз-

но распределенный эухроматин ядра. Органеллы этих клеток частично имели признаки интрацеллюлярного отека, с расширением цистерн гранулярного и агранулярного цитоплазматического ретикулаума. Промиеоциты, как правило, имели овальную либо округлую форму ядра, умеренное количество внутриклеточных органелл, с некоторым просветлением цитоплазмы, а также изменением формы митохондрий и нарушением строения их внутренних мембран. Гранулы располагались по всей площади цитоплазмы. Миелоциты, в наших наблюдениях, имели эксцентрично расположенное ядро и цитоплазму, содержащую большое количество мелких гранул. Ядра палочкоядерных и сегментоядерных гранулоцитов имели характерную неправильную форму с конденсацией хроматина по периферии в виде пояса. Цитоплазма их содержала большое количество первичных и вторичных гранул и хорошо развитый комплекс Гольджи.

Мегакариобласты I возрастной группы животных, которым проводилась коррекция путем введения ксеногенной спинномозговой жидкости, имели округлой формы ядро с множественными инвагинациями и диффузно распределенным хроматином. В IV группе количество мегакариобластов было меньшим, однако строение их мало отличалось от других групп. Мегакариоциты экспериментального костного мозга содержали полиплоидное ядро с конденсацией хроматина по периферии кариоплазмы, хорошо развитый комплекс Гольджи в перинуклеарном пространстве, а также обширную сеть пузырьков и трубочек.

Во всех группах наблюдения обнаруживались фибробласты, имеющие вытянутую овальную форму и неправильной формы ядро с очаговыми скоплениями гетерохроматина по периферии кариоплазмы. В цитоплазме этих клеток располагались множественные крупные, овальные и округлые митохондрии с плотным матриксом и очаговой деструкцией крист, хорошо развитая сеть канальцев гранулярной цитоплазматической сети, очаги синтеза тропоколлагена.

Ядра промоноцитов всех возрастных групп имели бобовидную форму с крупным ядрышком и нежным эухроматином. Цитоплазма содержала мелкие электронноплотные гранулы, гранулярную цитоплазматическую сеть. Возле ядра располагался хорошо развитый комплекс Гольджи. Округлой формы митохондрии, в ряде случаев характеризовались дезинтеграцией и дезориентацией крист. На поверхности клетки обнаруживались длинные микроворсинки.

Красный костный мозг крыс I-III возрастных групп содержал крупные моноциты с эксцентрично расположенным неправильной формы ядром, конденсацией хроматина по периферии кариоплазмы, множественными лизосомами, овальными и округлой формы митохондриями с дезориентацией и дисконкомплексацией внутренних мембран. В перинуклеарном пространстве обнаруживался хорошо развитый комплекс Гольджи и

центриоли. В IV возрастной группе моноциты характеризовались расширением и просветлением перинуклеарного пространства, уменьшением количества внутриклеточных органелл. Пролимфоциты сохраняли гомогенную структуру эухроматина, с мелкими глыбками гетерохроматина, хорошо развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум, множественные полисомы, рибосомы. Малые лимфоциты имели неправильной округлой формы ядро с инвагинацией, преобладанием гетерохроматина, скопление крупных светлых митохондрий на одном из полюсов клетки, большое количество свободных рибосом. Лимфобласты характеризовались крупным округлой формы ядром с преобладанием эухроматина и скоплением гетерохроматина возле кариолеммы. Цитоплазма содержала небольшое количество овальных митохондрий и расширенные цистерны шероховатого эндоплазматического ретикула. Ядро плазмобласта имело овальную форму с равномерно распределенным эухроматином, крупные овальные митохондрии располагались в цитоплазме хаотично, в них обнаруживались признаки разрушения внутренних мембран. В цитоплазме плазматической клетки был выявлен хорошо развитый комплекс Гольджи, массивная,

богатая рибосомами гранулярная цитоплазматическая сеть, окружавшая округлое ядро с множественными инвагинациями.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об активации регенераторных и усилении компенсаторных процессов всех ростков красного костного мозга при коррекции последствий облучения путем введения КЦСЖ. Однако наименьшую степень выраженности эти процессы имеют в IV возрастной группе, что связано, вероятно, со снижением активности адаптационных механизмов.

References

1. Vasilenko OI. Radiatsionnaya ecologiya [Radiation ecology]. M.: Medicina [Moscow: Medicine], 2004;216.
2. Kvacheva YuE. Apoptoticheskaya gibel kletok kostnogo mozga v vostanovitelnom periode ostroy luchevoj bolezni i ee rol v patogeneze gematologicheskogo sindroma [Apoptosis bone marrow cells in the rehabilitation period of acute radiation illness and its role in pathogenesis of hematological syndrome]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost* [Medical radiology and radiation safety]. 2002;47(5):17-21.
3. Pikalyuk VS, Bessalova YeYu, Tkach VV, et al. Likvor kak gumoralnaya sreda organizma [Cerebrospinal fluid as a humoral environment of organism]. Simferopol: ARIAL, 2010;192.

Evaluation of medical and mechanical revascularization influence under complex therapy in the acute phase of myocardial infarction

M. M. Agaev

Department of Internal Medicine No 2, Azerbaijan Medical University, Baku

Corresponding author: iadighiar.aaliekpierov@mail.ru. Manuscript received July 27, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: The effectiveness of the integrated use of monopril, propranolol with heparin and percutaneous coronary intervention (PCI); PCI separately conducted on hemodynamics, on cardiohemodynamics and the clinical course during the acute phase and during the follow of myocardial infarction (MI) was studied. Comparison of the results of the complex medical and mechanical revascularization with PCI conducted separately was carried out.

Material and methods: 42 patients with acute coronary syndrome were examined: anterior MI with Q-wave and ST-segment elevation in age from 30 to 70 years (56.7 ± 1.20 years). 21 patients out of 42 were treated by monopril, propranolol, heparin and PCI (group 1); 21 patients were treated only by PCI (group 2). In both groups, with echocardiography and Doppler echocardiography were investigated end-systolic (CSR) and end-diastolic (EDV) volumes, ejection fraction (EF), stroke index (SI), cardiac index (CI), a violation of local contractility index (VLCI) of LV, restenosis by re-coronarography, ECG ST-segment elevation and re-anginal pain. And also the dynamics of systolic and diastolic (BP), clinical features of myocardial infarction in the period of observation were identified/

Results: Patients treated by monopril, propranolol, heparin and PCI demonstrated stabilized central hemodynamics, reduced CSR, EDV, VLCI, improved systolic function of LV and increased EF. However, in this group, in one patient on the third day was recorded congestive heart failure (CHF), in another one recurrent MI. In the group subjected only to PCI, 2 patients developed recurrence of MI, 3 restenosis at 2 CHF and two patients died.

Conclusions: Combined application of medical therapy with PCI improves clinical current of MI and provides predictive positive results more noticeably than separately conducted by PCI in ACS-MI.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction treatment, heparin, monopril, propranolol, percutaneous coronary intervention, hemodynamics, cardiodynamics.

Оценка влияния медикаментозной и механической реваскуляризации при комплексной терапии в остром периоде инфаркта миокарда

Введение

Основной задачей при лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является быстрая медикаментозная или механическая реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии [2, 3, 6, 12]. Для этого в последние годы применяют тромболитическую терапию и ангиопластику, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) пораженного коронарного сосуда [3, 5, 10]. Между тем имеются данные, что после тромболитической терапии у каждого третьего больного, уже в первые сутки развиваются рецидивы инфаркта миокарда (ИМ), продолжают встречаться и в последующие дни [3, 9]. При механической реперфузии в ранние сроки ИМ увеличивается частота неблагоприятных исходов [5, 7]. В связи с этим в последние годы, комплексное применение медикаментозной и механической реперфузии в ранние сроки ИМ считается эффективным [2, 5]. Механическая реперфузия в сочетании с тромболитической и антикоагулянтной терапией значительно снижает летальность больных ИМ [2, 6]. Однако, их эффективность и безопасность при комплексном применении остается предметом дискуссии и нет единого мнения об их применении [3, 4, 7, 10]. После медикаментозной реваскуляризации в течение 7 дней, в инфаркт-связанной артерии продолжается ремоделирование стеноза [9]. Кроме того имеются данные, согласно которым, несмотря на ранние сроки восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии, участок некроза миокарда формируется достаточно больших размеров [7, 10]. В другом исследовании отмечается, что при реперфузии, вызванной ЧКВ, в инфаркт-связанной коронарной артерии, через 24 часа повышаются СРБ и ИЛ-6, то что сопряжено повышением риска смерти и развития кардиогенного шока [9, 12]. Применение интеркоронарных стентов сократило частоту рестенозов в коронарных артериях по сравнению с ЧКВ, однако не решило проблему полностью [8]. Стентирование не ингибирует тромбоз, воспаление и гиперплазию интимы [11]. Учитывая все эти и прочие данные М. Я. Руда [7] отмечает, что нельзя отказаться от антикоагулянтной и тромболитической терапии, как самого доступного и весьма эффективного способа лечения. Поэтому, появилась идея, что через несколько дней после успешной медикаментозной реваскуляризации (МР), проведение ЧКВ может повысить эффективность терапии ОИМ в ранний срок по сравнению с отдельным коронарным вмешательством. Однако, имеющиеся данные о комплексном применении медикаментозной и механической реперфузии в ранние сроки ИМ противоречивы. Кроме того, с этой целью используются тромболитики, которые часто осложняются реперфузионными синдромами.

Периинвазивное применение β -адреноблокаторов в

остром периоде ИМ, подвергаемых реваскуляризации миокарда, рассматривается в качестве важного компонента защиты миокарда, обеспечивающей снижение смертности у больных данной категории. В то же время, терапия β -адреноблокаторами ассоциируется с более низкой частотой развития фибрилляции предсердий в раннем механическом реперфузионном периоде [5, 11].

В литературе нет данных о комбинированном применении высоких доз антикоагулянтов (гепарин), β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Вопросы комбинированного применения ИАПФ (моноприл) и β -адреноблокаторов, антикоагулянтов (гепарин) в сочетании с ЧКВ раскрыты еще не полностью [1, 2, 7, 8, 9].

Учитывая все последние литературные данные, мы проводили это исследование с целью изучения эффективности в комплексном применении моноприла, пропранолола с гепарином и ЧКВ и отдельно проводимое ЧКВ в остром периоде и в периоде наблюдения ИМ.

Материал и методы

Исследовано 42 больных с ОКС: передним ИМ с зубцом Q и с подъемом сегмента ST в возрасте от 30 до 70 лет ($56,7 \pm 1,20$ года). В число исследованных вошли 56 (93,3%) мужчин, 7 (11,3%) женщин. Методом индивидуальной рандомизации больные были разделены на 2 группы по 21 человеку в каждой. В 1-й группе использовали гепарин с моноприлом и пропранололом и ЧКВ, во 2-й – проводили только ЧКВ.

В обеих группах оценивалось клиническое течение заболевания: АД_с, АД_д, УИ, СИ, частоту сердечных сокращений (ЧСС), возникновение раннего рестеноза, рецидива ИМ, развитие ОШН в период наблюдений. При этом, острая сердечная недостаточность (ОШН) определялась по классификации Killip в течение 7 дней. Кардиогемодинамику изучали с помощью эхокардиографии аппаратом SSD 119 (фирма «Алока», Япония). Определялся конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объем, индекс нарушения локального сокращения (ИНЛС), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), рестеноз с помощью повторной коронарографии, ЭКГ по подъему сегмента ST и по повторной ангинозной боли. Моноприл применяли в первые 3 дня по 2,5 мг один раз утром, потом по 5 мг в сутки 10 дней и 10 мг в день в последующие дни ИМ. Вводили внутривенно болюсно 0,1% пропранолола в дозе 5 мг, в течение 5 минут. Затем по 0,02 мг/кг/мин вводили внутривенно по 20-25 капель в минуту 4 раза в течение 24 часов, далее применяли пероральный приём препарата в дозе от 80 до 120 мг в сутки. Больным 1-й группы применяли гепарин: 20 000 ЕД сначала вводили внутривенно и одномоментно 10 000

ЕД подкожно с последующим введением через каждые 6 часов в 1-е сутки, на 2-3 сутки – 10 000 ЕД каждые 8 часов, на 4-5 сутки – 10 000 ЕД каждые 12 часов, на 6-й день – 10 000 ЕД один раз в сутки с последующим назначением антикоагулянта варфарин по 1 таблетке 2 раза в день. Всем больным проводили ЧКВ и они принимали аспиринокордио по 300 мг в сутки.

Материал статистически обработан с помощью пакета программ «Статистика 6.0», рассчитаны величины M, их стандартные ошибки (m) и 95%-й достоверный интервал. При этом использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, точный критерий Р. Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В анализах показателей гемодинамики: АД_с, АД_д, СИ, УИ, ЧСС, как в группе больных, лечившихся гепарином с моноприлом и пропранололом и ЧКВ, так и отдельно ЧКВ, при поступлении больных в стационар достоверных различий не было ($p > 0,05$) (табл. 1). В группу входили больные в основном с гипер- и эукинетическими вариантами гемодинамики. Так, в 1-й группе больных, получавших гепарин, моноприл с пропранололом и

ЧКВ у 55% больных, во 2-й – у 51% больных был гиперкинетический, в 1-й у – 90,1% и во 2-й – у 89,5% больных - эукинетический тип гемодинамики ($p > 0,05$). На фоне введения гепарина и пропранолола, приема внутрь моноприла и проведения ЧКВ, отмечалось снижение АД_с через 24 ч и до конца исследования снизилась с $138,4 \pm 2,2$ до $117,8 \pm 3,34$ мм рт. ст., однако не вызвало достоверного снижения по сравнению с исходными значениями АД_д, и в конце исследования составило $79,80 \pm 2,40$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) (табл. 1).

В этой группе у 3 больных с исходно низким АД отмечалась тенденция к повышению АД (до лечения 110/60 мм рт.ст., после проводимого лечения 115/65 мм рт.ст.). У 5 больных уровень АД существенно не изменился.

Проведение ЧКВ способствовало несущественному снижению АД_с и АД_д. Через сутки, АД почти стабилизировалось: через 24 часа оно составляло $127,8 \pm 3,4$ мм рт. ст., на 7-й день $125,5 \pm 1,8$ мм рт. ст. При этом диастолическое АД постепенно снижалось и на 7-й день терапии составило $65,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) (табл. 1).

Динамика изменения показателей центральной гемодинамики в дни лечения представлены в таблице.

Таблица 1

Динамика показателей центральной гемодинамики и систолической функции ЛЖ, (M ± m)

Показатели	Моноприл + пропранолол + гепарин + ЧКВ (n = 21)					ЧКВ (n = 21)					p1
	Время, прошедшее от начала лечения										
	До лечения	12 ч	24 ч	72 ч	7-й день	До лечения	12 ч	24 ч	72ч	7-й день	
АД _с , мм. рт. ст	$138,4 \pm 2,2$ $p > 0,05$	$123,0 \pm 2,3$	$126,0 \pm 1,6$	$115,2 \pm 1,6$	$117,8 \pm 3,34$	$142,4 \pm 2,2$ $p > 0,05$	$135,2 \pm 1,6$	$127,8 \pm 3,4$	$125,5 \pm 2,2$	$125,5 \pm 1,8$	= 0,05
АД _д , мм. рт. ст.	$90,7 \pm 1,3$ $p > 0,05$	$88,7 \pm 1,7$	$75,7 \pm 1,6$	$75,1 \pm 1,3$	$79,8 \pm 2,4$	$88,9 \pm 1,2$ $p > 0,05$	$85,0 \pm 1,0$	$74,00 \pm 2,40$	$72,4 \pm 1,3$	$65,1 \pm 1,6$	< 0,01
УИ, мл/м ²	$38,00 \pm 1,4$	$40,5 \pm ,9$	$41,86 \pm 1,4$	$44,3 \pm 1,9$	$44,5 \pm 1,6$	$39,3 \pm 1,3$	$39,6 \pm 1,9$	$39,5 \pm 1,9$	$40,00 \pm 1,4$	$40,20 \pm 1,6$	< 0,01
СИ, л/мин/м ²	$3,90 \pm 0,16$	$3,85 \pm 0,12$	$4,0 \pm 0,17$	$4,4 \pm 0,18$	$4,8 \pm 1,13$	$3,88 \pm 0,13$	$3,00 \pm 0,12$	$3,68 \pm 0,17$	$3,91 \pm 0,12$	$3,94 \pm 0,14$	< 0,01
ЧСС, уд/мин	$106,0 \pm 1,2$ $p > 0,05$	$88,6 \pm 1,8$	$85,00 \pm 1,3$	$76,72 \pm 1,6$	$75,2 \pm 1,4$	$100,0 \pm 2,4$ $p > 0,05$	$98,50 \pm 1,6$	$97,20 \pm 1,9$	$88,14 \pm 1,9$	$84,32 \pm 2,1$	< 0,01
КСО, мл	$90,20 \pm 2,90$ $p > 0,05$	$70,23 \pm 2,31$	$65,90 \pm 2,42$	$53,2 \pm 2,61$	$51,34 \pm 2,61$	$89,33 \pm 3,4$ $p 0,05$	$78,50 \pm 1,6$	$75,23 \pm 2,3$	$68,20 \pm 2,1$	$65,10 \pm 2,4$	< 0,01
КДО, мл	$165,10 \pm 2,90$ $p > 0,05$	$150,11 \pm 2,29$	$143,71 \pm 2,15$	$135,82 \pm 2,17$	$135,82 \pm 2,17$	$164,18 \pm 2,00$ $p > 0,05$	$159,82 \pm 2,16$	$155,92 \pm 2,12$	$151,82 \pm 2,16$	$148,92 \pm 2,12$	= 0,05
ФВ, %	$45,69 \pm 2,5$ $p > 0,05$	$50,21 \pm 2,2$	$51,34 \pm 2,61$	$58,24 \pm 2,17$	$59,31 \pm 2,14$	$45,90 \pm 2,30$ $p > 0,05$	$45,73 \pm 1,61$	$48,82 \pm 1,53$	$52,71 \pm 1,47$	$53,31 \pm 2,10$	< 0,01
ИНЛС	$1,81 \pm 0,10$ $p > 0,05$	$1,48 \pm 0,23$	$1,35 \pm 0,30$	$0,81 \pm 0,17$	$0,82 \pm 0,14$	$1,78 \pm 0,13$	$1,51 \pm 0,21$	$1,48 \pm 0,15$	$0,87 \pm 0,14$	$0,90 \pm 0,12$	< 0,01

Примечание: p – достоверное различие исходных показателей, P₁ – достоверное различие конечных результатов между группами.

Как видно, у больных всех групп исходные гемодинамические показатели достоверно не различались ($p > 0,05$; см. таблицу).

У больных 1-й группы, получавших гепарин с моноприлом и с пропранололом и ЧКВ через 12 часов существенного снижения УИ, СИ не регистрировалось, наоборот, достоверно повысились с $39,9 \pm 0,3$ л/м² до $61,3 \pm 1,8$ л/м² и с $3,90 \pm 0,16$ л/мин/м² до $4,80 \pm 1,13$ л/мин/м² и достоверно отличались от исходного уровня и от данных 2-й группы ($p < 0,01$) (табл. 1).

У больных 2-й группы, через 12 ч отмечалась тенденция увеличения УИ и СИ. На всех последующих этапах наблюдения отличия значений УИ и СИ от величины в 1-е сутки ИМ статистически незначимы.

При раздельном анализе показателей СИ выявлено, что у больных 1-й группы, получавших гепарин с моноприлом, и с пропранололом и ЧКВ выявлено что у 8-и больных СИ увеличился с 3,00 до 4,91 л/мин/м², у 7-ми с 3,25 до 4,90 л/мин/м², у 5-ти с 3,64 до 4,78 л/мин/м², у одного больного существенных изменений СИ не отмечалось. Достоверно отличалось от показателей 2-й группы, ($p < 0,01$).

Во 2-й группе, лечившихся только ЧКВ, у 9 больных СИ увеличился с 3,00 до 4,15 л/мин/м², у 5-ти с 3,25 до 4,90 л/мин/м², у 5-ти с 3,55 л/мин/м² до 3,94 л/мин/м², у двух больных существенных изменений СИ не регистрировалось. Существенное урежение ритма сердца у больных 1-й группы наблюдалось через 24 часа с $100,0 \pm 1,2$ до $75,20 \pm 1,40$ ударов в минуту и сохранилось до конца исследования ($p < 0,01$). Во 2-й группе, через 24 часа не регистрировалось урежение ЧСС. Однако, через 72 часа отмечалось уменьшение и в конце исследования составило $84,32 \pm 2,1$ ударов в минуту.

Дилатация ЛЖ, индуцированная инфарктом миокарда, отражает объем поражения миокарда. Изменения показателей, характеризующих функции ЛЖ в течение исследования, представленные в таблице, достоверно не различались ($p > 0,05$).

КДО при введении гепарина, инфузии пропранолола, при приеме внутрь моноприла, проведения ЧКВ в течение наблюдения и лечения уменьшался. Через 12 часов заболевания он прогрессирующе снижался и статистически значимо отличался от показателя до лечения ИМ. У больных, лечившихся только ЧКВ, также отмечалась тенденция к снижению КДО. Однако значения этих данных достоверно различались от полученных в 1-й группе. При индивидуальном анализе у 84% больных 1-й группы, 75% больных 2-й группы отмечено уменьшение КДО ЛЖ.

У 16% больных 1-й группы, у 25% – 2-й группы не наблюдалось снижение или отсутствие динамики КДО ($p < 0,001$).

КСО ЛЖ в 1-й и во 2-й группе снизилось на 43,3% и на 32,9% больных, соответственно и достоверно отличались ($p < 0,01$).

Исходные значения ФВ ЛЖ, как основного показате-

ля систолической функции ЛЖ, между группами не различались ($p < 0,005$) (табл. 1). Изменение ФВ ЛЖ считалось значимым при увеличении более 45% или уменьшении ниже 40%. В 1-й группе при введении гепарина и инфузии пропранолола, при приеме внутрь моноприла в комплексе с ЧКВ к концу 1-х суток и на 7-й день ФВ увеличилась ($45,69 \pm 2,5$ и $59,31 \pm 2,14$ %) и эти показатели различались во 2-й группе в соответствующем периоде наблюдения ($45,90 \pm 2,30$ и $53,31 \pm 2,10$ %). При индивидуальном анализе показателей выявлено увеличение ФВ ЛЖ у 93% больных 1-й группы и 74% больных 2-й группы. Снижение сократительной функции ЛЖ отмечено у 2 (9,5%) больных 1-й группы и у 10 (38,1%) больных 2-й группы. ФВ не изменилось у 5 (23,9%) больных, на фоне лечения гепарином и инфузии пропранолола, приеме внутрь моноприла в комплексе с ЧКВ, и у 6 (28,9%) больных, проведенных только ЧКВ.

Значения ИНЛС ЛЖ были разными (табл. 1). Как количественный показатель, нарушение локальной сократимости ЛЖ имеет прогностическую ценность в остром периоде ИМ. Вследствие достоверного уменьшения объема поражения, степени асинергии миокарда у больных, получавших гепарин и инфузию пропранолола, прием внутрь моноприла в комплексе с ЧКВ ИНЛС ЛЖ уменьшились (до лечения $1,81 \pm 0,10$ в конце терапии $0,82 \pm 0,14$). В группе больных при проведении механической реваскуляризации показатели ИНЛС ЛЖ уменьшались с $1,78 \pm 0,13$, до $0,90 \pm 0,12$ ($p > 0,01$) (табл. 1). В 1-й группе у 97% больных, во 2-й у 87% больных наблюдалось значительное снижение ИНЛС ЛЖ.

Существенных различий в клиническом состоянии больных в 1-е сутки не наблюдалось. Клинические данные совпали в результатами инструментального исследования гемодинамики.

Острая сердечная недостаточность была установлена у 2-х больных 2-й группы. В 1-й группе у одного больного развивался ОСН (на 7-й день). Однако, рестеноз и летальность не наблюдались. При комплексном лечении гепарином, пропранололом, моноприлом и ЧКВ в конце 1-х суток регистрировалось исчезновение клинических симптомов сердечной недостаточности. Во 2-й группе только у одного больного на 5 сутки отмечалось исчезновение ОСН.

Комплексное применение гепарина с пропранололом, прием внутрь моноприла и проведение ЧКВ не только препятствовало развитию функциональной неполноценности ЛЖ, но и приводило к снижению частоты других осложнений ИМ. Так, к началу исследования ангинозные боли отмечались у 19 (90,5%) больных в 1-й группе и у 17 (80,9%) больных 2-й группы. На фоне введения гепарина с пропранололом и приеме внутрь моноприла и проведение ЧКВ, боли исчезли у всех 19 (100%) больных 1-й группы и у 16 (94,1%) 2-й группы. Частота постинфарктной стенокардии в 1-й группе составила 5%, во 2-й группе 9%. Рецидивирующего течения ИМ в 1-й группе не наблюдалось. В группе больных

проведенные ЧКВ (2-я группа) рецидив ИМ наблюдался у 2 (9,5%) больных. У одного из них 2-й группы был рецидив ИМ после ЧКВ и он умер на 6 день болезни от фибрилляции желудочка.

В 1-й группе рестеноз и летальность не наблюдались. Во 2-й группе у 3-х больных развился рестеноз по данным повторной коронарографии. У обоих больных проведено повторное ЧКВ через 24 часа после успешной реканализации путем введения высоких доз гепарина и инфузии пропранолола. В период стационарного лечения умерли 2 больных во 2-й группе. Один умер во время выполненного в первые 12 часов ЧКВ, другой – через 72 часа от начала симптома рестеноза. Причиной смерти у одного являлся кардиогенный шок, в связи с развитием острого рестеноза коронарной артерии на 7-е сутки ИМ, в другом случае причиной смерти больного явилась фибрилляция желудочков, развившаяся на 4-е сутки после первичного ЧКВ коронарной артерии в ранние сроки ИМ.

Таким образом, реканализация коронарных артерий с помощью комбинированного применения гепарина с пропранололом и приеме внутрь моноприла и проведение ЧКВ предотвращали развитие рестеноза коронарных артерий, способствовали уменьшению КСО, КДО, ИНЛС и увеличению ФВ ЛЖ в период наблюдений ИМ. Комбинированный прием указанных препаратов с ЧКВ стабилизировали гемодинамические показатели, не приводя при этом критическому снижению АД, развитию сердечной недостаточности, рецидива ИМ и летальности. Однако, при отдельном проведении первичного ЧКВ у 2-х больных развивался рестеноз, осложнившийся кардиогенным шоком и фибрилляцией желудочков и закончившийся летальным исходом.

Обсуждение

В последнее время установлено, что профилактика осложнений и улучшения прогноза ИМ остается актуальной проблемой кардиологии. Как известно, при ИМ с зубцом Q с элевацией сегмента ST с первого часа начинает расширяться объем поражения, нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ, который способствует развитию различных осложнений, в особенности кардиогенного шока, сердечной недостаточности, электрической нестабильности миокарда, ремоделирования сердца и летальности. При лечении тромболитическими препаратами часто появляется аритмия и реперфузионный синдром [9, 12]. При проведении механической реваскуляризации (ЧКВ) часто развиваются рецидивы и рестеноз [3, 5, 8, 9, 12]. В связи с этим поиск новых препаратов и методов для предотвращения указанных осложнений и улучшения прогноза ИМ остается актуальной проблемой кардиологии.

Восстановление коронарного кровотока с помощью лекарственных средств (антикоагулянты, ингибиторы ИАПФ, β -блокаторы, тромболитики) [2, 4, 5, 11] и механической реваскуляризацией (ЧКВ) [3, 7, 10, 12] спо-

собствуют не только восстановлению локальной кинетики сегментов со спящим миокардом в перинфарктной зоне, но также к уменьшению КСО, КДО, ИНЛС и к возрастанию общей ФВ левого желудочка. В последние годы и в настоящее время большое внимание уделяется использованию медикаментозной и механической реперфузии в остром периоде ИМ. Однако нет единого мнения о комбинированном их применении. Имеются данные о том, что стандартное черескожное коронарное вмешательство, проведенное сразу после успешного тромболитика, увеличивает частоту таких осложнений как ОСН, рестеноз, рецидив ИМ [2, 8, 11]. После медикаментозной реперфузии со следующей недели продолжается ремоделирование остаточного стеноза инфаркт-связанной артерии и относительно стабилизируется процесс.

В остром периоде ИМ уже в первые сутки после тромболитического лечения у каждого третьего больного развивается рецидив и регистрируется в последующие дни [5, 7, 9]. Отдельно проводимое ЧКВ, как альтернатива коронарному шунтированию при лечении ИМ в остром периоде широко применяется как эффективный и безопасный способ терапии. Однако рестеноз коронарных артерий является главным ограничением эффективности этого метода [8, 10].

Имеющиеся клинические данные [5, 11] и результаты наших исследований [2] показывают, что применение β -адреноблокаторов, в частности пропранолола, метопролол сукцинат перед ЧКВ и коронарным шунтированием рассматриваются в качестве важного компонента защиты миокарда и обеспечивающей снижение летальности у больных данной категории [2, 11]. Однако, из-за гипотонии и отрицательного инотропного и других действий их применяли лишь у 20-35% больных ИМ. В то же время, терапия β -адреноблокаторами ассоциируется с более низкой частотой развития фибрилляции предсердий в раннем пост ЧКВ периоде. Однако применение β -адреноблокаторов (пропранолол, метопролол сукцинат) перед ЧКВ и коронарным шунтированием, помимо достоверное снижение нефатального инфаркта миокарда или нефатальной остановки сердца, с другой стороны, и повышает риск смерти от всех причин и развития инсультов в этой группе больных. Напротив, как показывают данные литературы [5, 7, 11] и наш опыт при учете обоснованных противопоказаний, применение пропранолола или метопролол сукцината не дает негативных последствий [2]. Кроме того, в последние годы большое внимание уделяется использованию ИАПФ [1, 2, 4] с целью профилактики развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ, СН в периоде наблюдений ИМ. Одним из последних представителей ингибиторов АПФ является моноприл (фозиноприл), который широко применяется при гипертонии и ОСН.

Как показывают наши исследования, гепарин, улучшая реологические свойства крови, усиливает кровоснабжение в перинфарктной зоне [2]. Результаты на-

ших исследований показывают, что применение терапии β -адреноблокатора (пропранолол) вместе с ИАПФ (моноприла), гепарином и ЧКВ дает положительный гемодинамический эффект, улучшает систолическую функцию ЛЖ. Увеличивает показатели УИ, СИ, стабилизирует АД_с, АД_д, ЧСС, улучшает клиническое течение ИМ.

У больных, получавших гепарин с пропранололом и моноприлом, проведение ЧКВ и клиническое течение ИМ улучшается быстрее, чем в группе проведенной только ЧКВ.

Таким образом, на основании полученных данных мы пришли к выводу о том, что применение моноприла и гепарина с β -адреноблокатором (пропранолол) и ИАПФ (моноприл) вместе с ЧКВ в ранние сроки ОИМ более благоприятно влияет на клиническое течение заболевания, снижает развитие рецидива, рестеноз инфаркт-связанных артерий и предупреждает летальность по сравнению с отдельно проводимым ЧКВ.

Выводы

1. Введение высоких доз гепарина, инфузии пропранолола, прием моноприла и проведение ЧКВ при ОКС в ранние сроки и в период наблюдения ИМ стабилизирует показатели центральной гемодинамики, улучшает нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ. При этом гипотония и клинически значимая гипотензия не наблюдались.

2. Клиническое течение ИМ в 1-й группе протекало более благоприятно, чем во 2-й. В этой группе у одного больного регистрировалась ОСН, у другого рецидив ИМ, рестеноз инфаркт-связанной коронарной артерии и летальность не наблюдались.

3. В группе больных, где проводили только чрескож-

ное коронарное вмешательство у 9,5% больных наблюдалась ОСН, у 9,5% – рецидив ИМ, у 14,3% – рестеноз инфаркт-связанной коронарной артерии и у 9,5% регистрировалась летальность.

References

1. Ageev FT, Mareev Yu. Fozinopril v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Klinicheskaya farmakologiya*. 2000;2:94-98.
2. Agaev MM. Klinicheskaya effektivnost primeneniya monoprila, propranolola i geparina v period statsionarnoy reabilitatsii bolnykh s infarktom miokarda. *Klinicheskaya meditsina*. 2008;3:58-64.
3. Golikov AP, Gazaryan GA, Zakharov IV. Rannie i otsrochennye chreskojnye koronarnye vmeshatelstva v ostrom periode infarkta miokarda. *Kardiologiya*. 2011;11:10-15.
4. Zhiron IV, Melichenko EV. Ramipril v lechenii patsientov, perenesshikh ostryy infarkt miokarda. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007;4:58-60.
5. Lopatin YuM, Dronova EP. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeniya β -adrenoblokatorov u bolnykh ishemicheskoy bolezniyu, podvergnytykh koronarnomu shuntirovaniyu. *Kardiologiya*. 2010;9:15-22.
6. Parnes Eia, Gavrilova SA. O vozmozhnosti ispolzovaniya lornoksikama u bolnykh infarktom miokarda s podiemom segmenta ST. *Kardiologiya*. 2011;3:31-35.
7. Ruda MYa. Ostryi koronarnyi sindrom: sistema organizatsii lecheniya. *Kardiologiya*. 2011;3:4-9.
8. Hofman R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors treatment and prevention. *Europ Heart J*. 2002;21:1739-1749.
9. Kang S, Yang Y. Coronary microvascular reperfusion injury and no-reflow in acute myocardial infarction. *Clin Invest Med*. 2007;30:133-145.
10. Poldermans D, Baks JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac in cardiac surgery. *Europ Heart J*. 2009;30:2769-2812.
11. Sharma SK, Kini A, Marmur JD, et al. Cardioprotective effect of prior β -blocker therapy in reducing creatin-kinase-MB elevation after coronary intervention. *Circulation*. 2000;102:166-172.
12. Werhengt FW, Gersh BI, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction a new target for reperfusion therapy. *European Heart Journal*. 2006;27:901-904.



Functional condition of local immunity in different variants of clinical course of acute intestinal infection of *Klebsiella* etiology in one-year-old children

A. I. Mostyuk, *A. V. Prokopiv, H. N. Karmazina

Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, Ukraine

*Corresponding author: ovprokopiv@ukr.net. Manuscript received June 24, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: Determinacy of different variants of clinical course of the disease with functional condition of local mechanisms of immunological defence in one-year-old children in acute intestinal infections of *Klebsiella* etiology has been studied based on dynamics of the contents of secretory IgA in corpopiltrate. The diagnosis of acute intestinal klebsiellosis was confirmed with the results of bacteriological (repeated, at least twice, isolation of *Kl. pneumonia* from faeces in concentration 10^6 and more CFU/g) and the results of special immunological investigation (detection of antibodies in blood serum against *Kl. pneumonia* strains, isolated from faeces).

Material and methods: Two groups of comparison have been formed for the study of relation between different variants of clinical course of acute intestinal klebsiellosis and functional condition of local immunity: the 1st group with acute cyclic and the 2nd group with continuous course of the disease.

Results: It has been established that on admission to inpatient department (1-3 days of the disease onset) contents of secretory IgA in corpopiltrate markedly exceed analogous indices in healthy children, but do not differ. However, on further stages of dynamic monitoring in unhealthy groups a considerable difference of analysed indices was observed. Thus, in patients from the first group a marked increase in contents of secretory IgA, persistent on further stages of monitoring, in comparison with initial data was observed on the 4-5th days of treatment. Such type of reaction of local mechanisms of immunological defence indicates acute cyclic course of the disease. This type of reaction of local mechanisms of immunological defence clinically corresponds to cyclic course of the disease. In patients from the 2nd group in continuous course of the disease, a reliable increase in secretory IgA in comparison with initial data occurs only on the 8-10th days.

Conclusion: Thus, initial indices of the contents of secretory IgA in corpopiltrate in acute intestinal klebsiellosis in one-year-old children are not informative for prognosis of further course of the disease. It is expedient to detect this index starting from the 4-5th days of treatment.

Key words: acute intestinal infections, infant, *Klebsiella*, local immunity.

Функциональное состояние локального иммунитета при разных вариантах клинического течения острой кишечной инфекции клебсиеллезной этиологии у детей первого года жизни

Введение

В течение последних десятилетий в Украине, на фоне стабильно высоких показателей заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ), неуклонно расширяется этиологическая структура этих заболеваний. Среди возбудителей ОКИ привлекает внимание условно-патогенные бактерии (УПБ) семейства *Klebsiella* (*Kl.*), в частности *Kl. pneumoniae*. Взгляды клиницистов о возможной этиологической причастности *Kl. pneumoniae* к развитию острых диарейных заболеваний, особенно у детей первого года жизни, являются дискуссионными, хотя повреждающее действие этих бактерий убедительно подтверждено многочисленными лабораторными [1, 2, 3], экспериментальными [4] и клиническими исследованиями.

По данным публикаций последних десятилетий, нет органа, из которого при наличии патологического процесса не выделялась бы *Kl. pneumoniae* [5]. Речь идет в частности о клебсиеллезных воспалительных процессах мочевыделительной системы [6]. Особое внимание привлекают генерализованные формы клебсиеллезной инфекции [7] с формированием гнойно-воспалительных очагов: некротического фасциита [8], абсцесса печени [9]. Тяжелые формы клебсиеллезной инфекции разной

локализации развиваются преимущественно на отягощенном преморбидном фоне.

У детей раннего возраста, особенно первого года жизни, склонность к заболеваемости ОКИ проявляется высокой вероятностью формирования эпидемических вспышек, включая внутрибольничные [10, 11], значительной частотой развития тяжелых форм болезни. Это обусловлено, в частности, незрелостью иммунологических механизмов защиты, как на системном, так и локальном уровнях. Последний осуществляется главным образом секреторными иммуноглобулинами класса А (SIgA). Можно предположить, что между разными вариантами клинического течения ОКИ клебсиеллезной этиологии и содержанием SIgA местного действия существует взаимосвязь.

Цель исследования – изучить детерминированность вариантов клинического течения острых кишечных инфекций клебсиеллезной этиологии у детей первого года жизни функциональным состоянием локальных механизмов иммунологической защиты за данными динамики показателей содержания SIgA в копрофильтратах.

Материал и методы

Обследовано 93 ребёнка первого года жизни, больных ОКИ клебсиеллезной этиологии, находившихся на

стационарном лечении в Львовской областной клинической инфекционной больнице в течение 2007-2013 годов. Для верификации диагноза острого кишечного клебсиеллеза (ОКК) в динамике болезни проводились нижеперечисленные исследования: повторные посевы испражнений на патогенную и условно-патогенную флору; определение антигенов рота-, норо-, адено- и астровирусов; выявление в сыворотке крови специфических антител к антигенным субстанциям выделенных из испражнений штаммов *Kl. pneumoniae* в реакции агглютинации (РА).

В динамике болезни проводились общепринятые лабораторные исследования: гемограмма, общий анализ мочи, копроскопические исследования испражнений. Для оценки характера обезвоживания руководствовались показателями ионограммы. Контрольные показатели определены у 15 здоровых детей первого года жизни.

Для оценки состояния локального иммунитета определяли содержание SIgA в копрофильтратах в динамике болезни методом ИФА („Вектор-Бест”, Россия).

Результаты и их обсуждение

Необходимыми критериями констатации этиологической причастности *Kl. pneumoniae* к острым диарейным заболеваниям у 93 детей первого года жизни были: повторное, не менее 2-х кратное, выделение этих бактерий из испражнений в концентрациях 10^6 и более КОЕ/г в периодах максимальной манифестации клинических симптомов болезни; отрицательные результаты посевов испражнений на патогенную, а в диагностически значимых концентрациях и другую условно-патогенную бактериальную флору; отсутствие антигенов рота-, норо-, адено- и астровирусов в испражнениях. Кроме вышеизложенного, у всех больных диагноз ОКК подтвержден положительной РА с аутоштаммом возбудителя болезни в титрах 1:8 и более. При этом у 69,9% больных констатировано нарастание титра аутоантител в динамике болезни. Низкие титры аутоантител, как и отсутствие нарастания их титров в динамике болезни, не считаем параклиническим тестом исключения этиологической причастности *Kl. pneumoniae* к ОКК, поскольку эти бактерии обладают слабой иммуногенностью.

Выполнение задач, поставленных целью нашей работы, базируется на результатах обследования больных среднетяжелой формой ОКК. Именно эта клиническая форма болезни преобладала у детей, поступивших в инфекционную клинику в течение периода наших наблюдений.

Для изучения функционального состояния локального иммунитета при разных вариантах клинического течения среднетяжелой формы ОКК сформированы 2 группы сопоставления. У 59 больных (I группа) наблюдалось острое циклическое течение болезни, у 34 больных (II группа) – затяжное.

Острый кишечный клебсиеллез средней степени тяжести развивался преимущественно на отягощенном

преморбидном фоне: недоношенность, патология перинатального периода, искусственное и раннее смешанное вскармливание, гипотрофия, анемия. У преобладающего большинства больных наблюдалось сочетание двух или большего количества отягощающих факторов.

Развитию ОКК у 62,7% больных I группы и 58,8% больных II группы ($p > 0,05$) предшествовали заболевания, по поводу которых они лечились стационарно. В инфекционную клинику эти больные поступали в разные времена года. Отсутствовало характерное для ОКИ летне-осеннее сезонное распределение заболеваемости, что может быть обусловлено преимущественной реализацией контактного пути передачи инфекции.

Острое начало ОКК констатировано у 81,4% больных I группы и 79,4% больных II группы ($p > 0,05$), постепенное – соответственно у 18,6% I группы больных и 20,6% больных II группы ($p > 0,05$). При остром начале болезни наблюдались умеренные симптомы общей интоксикации (слабость, повышение температуры тела до $37,5-38,9^{\circ}\text{C}$) и диспепсические проявления (рвота, диарея), достигая максимальной степени выраженности уже к концу первых суток, при постепенном – спустя 2-4 дня от начала заболевания.

В зависимости от потерь жидкости с рвотными массами и испражнениями, продолжительности и степени повышения температуры тела развивалось обезвоживание разной степени.

У 63,4% (59 из 93) больных наблюдалось обезвоживание I степени. При этом у 71,1% (42 из 59) больных определялись четкие клинические симптомы гипертонического типа обезвоживания: жажда, сухость слизистых оболочек, умеренное западание глазных яблок. Кроме того, отмечался характерный для гипертонического типа обезвоживания диссонанс клинических симптомов и показателей ионограммы: сухость слизистых оболочек при отсутствии западания большого родничка. Средние показатели гипернатриемии достоверно превышали контрольные, составив $(157,3 \pm 3,1 \text{ ммоль/л}; p < 0,05)$.

В отличие от гипертонического типа обезвоживания, при гипотоническом, несмотря на значительную (6-9%) потерю массы тела, слизистые оболочки, даже кожа, были влажными. При этом параклинически констатировано достоверное снижение содержания натрия в сыворотке крови ($126,4 \pm 2,7 \text{ ммоль/л}; p < 0,05$), соевшееся с гипокалиемией ($2,8 \pm 0,3 \text{ ммоль/л}; p < 0,05$).

Следует отметить, что за комплексом клинико-эпидемиологических данных и результатов исходных показателей параклинических исследований выделенные группы сопоставления достоверно не отличались.

Оценка функционального состояния локального иммунитета при ОКК проведена за данными динамики содержания в копрофильтратах димерного SIgA, устойчивого к действию протеолитических ферментов кишечного содержимого. Динамика показателей содержания димерного SIgA в копрофильтратах у больных ОКК при

разных вариантах клинического течения болезни представлена в таблице 1.

Таблица 1

Содержание SIgA в копрофильтратах на разных этапах динамических наблюдений при остром циклическом и затяжном течении среднетяжелой формы ОКК

Варианты клинического течения ОКК	Содержание SIgA в копрофильтратах, г/л, (M ± m)		
	При поступлении в стационар	Последовательные дни лечения	
		4-5	8-10
Острый циклический (I группа), n = 59	0,29 ± 0,06*	0,45 ± 0,04**	0,61 ± 0,07***
Затяжной (II группа), n = 34	0,25 ± 0,04*	0,28 ± 0,02*	0,47 ± 0,09***
Здоровые дети, n = 15	0,043 ± 0,005		

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых детей,

** – различия достоверны по сравнению с предыдущим исследованием,

*** – различия достоверны по сравнению с исходными показателями.

Из представленных в таблице данных следует, что при ОКК, независимо от варианта дальнейшего течения болезни, при поступлении в стационар (1-3 день болезни), наблюдается достоверное, по сравнению с показателями здоровых детей, повышение содержания SIgA в копрофильтратах. Это отражает характерный для ОКК ранний локальный иммунный ответ, обусловленный антигенным воздействием – возбудителем болезни. Следствием этого процесса является усиление синтеза плазматическими клетками слизистой оболочки кишечника мономерных иммуноглобулинов класса А (IgA) и достаточной продукцией энтероцитами свободного секреторного компонента – обязательных составляющих димерного IgA, устойчивого к действию протеолитических ферментов кишечного содержимого.

Однако, уже в последующие дни у больных групп сопоставления констатируется существенная разница этих показателей. Так, у больных I группы уже на 4-5 день лечения наблюдается достоверное повышение содержания SIgA в копрофильтратах по сравнению с исходными показателями. Такой тип реагирования локальных механизмов иммунологической защиты свойственный острому циклическому течению болезни. Указанная динамика повышения содержания SIgA в копрофильтратах характеризуется стойкостью, сохраняясь даже на этапе ранней реконвалесценции и прогностически благоприятна относительно формирования острого циклического течения болезни. Однако, у больных II группы, то есть при затяжном течении ОКК, до-

стоверное повышение содержания SIgA в копрофильтратах, по сравнению с исходными данными, наступает только на 8-10 день лечения. Это свидетельствует о слабом и замедленном типе реагирования локального иммунитета. Вышеизложенное подтверждает целесообразность динамического определения содержания в копрофильтратах SIgA для прогнозирования вариантов клинического течения болезни и применения адекватного комплекса коррекционных мероприятий.

Выводы

1. У детей первого года жизни острая кишечная инфекция, вызванная *Kl. pneumoniae*, как при развитии острого циклического, так и затяжного течения болезни, сопровождается ранним локальным иммунным ответом, проявляющимся достоверным повышением содержания в копрофильтратах SIgA. Достоверной разницы между степенью начального повышения содержания в копрофильтратах SIgA при разных вариантах клинического течения болезни не выявлено.

2. Несмотря на отсутствие достоверной разницы между исходными показателями степени повышения содержания в копрофильтратах SIgA, при разных вариантах течения ОКК, в динамике болезни выявлены различные типы реагирования локального иммунитета.

3. При сильном и быстром типе реагирования локальных механизмов иммунологической защиты уже на 4-5 день лечения констатируется достоверное повышение содержания в копрофильтратах SIgA по сравнению с исходными данными, стойко удерживающееся в динамике болезни, включая период ранней реконвалесценции. Указанной динамике показателей локального иммунитета клинически соответствует острое циклическое течение болезни.

4. При слабом и замедленном типе реагирования локального иммунитета только на 8-10 день лечения наступает повышение содержания в копрофильтратах SIgA по сравнению с исходными данными. Клинически этому типу локальной иммунологической защиты соответствует затяжное (непрерывное или рецидивирующее) течение ОКК.

References

1. Boyko OV. Biologicheskie svoystva vntribolnichnykh shtamov *Klebsiella pneumoniae* [Biological properties intrahospital strains *Klebsiella pneumoniae*]. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika* [Clinical and laboratory diagnostic]. 2006;8:45-49.
2. Voyushin KE. Sekretiruemye beloksoderzhaschie antigeny *Klebsiella pneumoniae* v sisteme adaptivnogo immuniteta [Protein-containing antigens of *Klebsiella pneumoniae* that are secreted in the system of active immunity]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii infektologii* [Magazine of microbiology epidemiology infektology]. 2006;1:51-56.
3. Trishyn AV, Zhdanovich MYH, Savvateeva LV. Proteaznaya aktivnost *Klebsiella pneumoniae* razlichnoy virulentnosti [Protease activity of *Klebsiella pneumoniae* of different activity]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii infektologii* [Magazine of microbiology epidemiology infektology]. 2004;4:7-11.
4. Bondarenko VM, Potaturkina-Nesterova NI, Yakushenko OYA. Eksperimentalnaya model kischechnogo klebsielloza [Experimental model of intestinal klebsiellosis]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii infektologii* [Magazine of microbiology epidemiology infektology]. 1998;1:3-6.

5. Krasnogolovets VN, Kiselova BS. Klebsieleznye infektsii [Klebsiella infections]. M.: Meditsina, 1996:256.
6. Lyulko OV, Shostakovich-Koretska LK, Pavlyuk SO. Urazhennyya nurok pry kyshkoviy infektsii salmoneloznoi etiologii [Renal impairment in case of intestinal infection of *Salmonella* and *Klebsiella* origin]. *Urologiya [Urology]*. 2000;1:33-37.
7. Chuang YC, Lee MF, Yu WL. Mycotic aneurysm caused by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* serotype K54 with sequence type 29: an emerging threat. *Infection*. 2013; 41:1041.
8. Cheng NC, Yu YC, Tai HC, et al. Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan: focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:930.
9. Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:322.
10. Cartelle M, del Mar Tomas M, Pertega S, et al. Risk factors for colonisation and infection in a hospital outbreak caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to expanded-spectrum cephalosporines. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4242
11. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41:848.

The Role α -1-Antitrypsin in One-year-old Children with Protein-Energy Malnutrition

N. I. Tokarchuk, *I. V. Chygir

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

*Corresponding author: iryna.chygir@gmail.com. Manuscript received July 24, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: Protein-energy malnutrition is rather common disease for toddlers nowadays. The statistics show that level of mortality among toddlers with protein-energy malnutrition is increasing. Changes of protein metabolism under protein-energy malnutrition have gradual and adaptive nature.

Material and methods: We have examined 100 children with protein-energy malnutrition. Children's age ranged from 1 to 12 months of life. Quantitative determination of α -1-antitrypsin was performed using immunoturbidimetric method. The following groups are specified: Group I (the main group n = 50) – toddlers with protein-energy malnutrition (PEM) with perinatal affection of the central nervous system (PA CNS). Group II (the comparison group n = 50) – toddlers with (PEM) without (PA CNS). The control group comprised practically healthy toddlers, whose physical development corresponded to their age.

Results: The results of the study of protein metabolism of toddlers with protein-energy malnutrition showed an increase of α -1-antitrypsin as compared with the control group and the comparison group ($p < 0.05$). In toddlers with PEM and PA CNS metabolism disorders are manifested by the increase of 2-1-antitrypsin content in the blood serum unlike the index of control and comparison groups ($p < 0.05$). 2-1-antitrypsin, as the index of protein metabolism, had a high sensitization 82.5% and specificity 87.4% in toddlers with PEM, while the sensitization of common protein level made up 79.4% and its specificity only 41.3%.

Conclusions: Increased level of α -1-antitrypsin in the serum of blood of toddlers with protein-energy malnutrition indicates the predominance of catabolic processes.

The determination of α -1-antitrypsin level in blood serum of toddlers with PEM, probably, may reflect not only protein metabolism disorder and protein-synthetic function of liver, but also the predominance of catabolic processes even at the early stages of this disease development.

Key words: toddlers, α -1-antitrypsin, protein-energy malnutrition.

Роль α -1-антитрипсина при белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни

Несмотря на быстрое развитие общества, проблема хронических расстройств питания у детей раннего возраста не утратила своей актуальности и в настоящее время [1].

Статистические данные ВОЗ свидетельствуют о том, что в 2013 году в мире насчитывалось 162 млн. детей с задержкой роста и 99 млн. детей, которые имели низкое соотношение массы тела к росту в возрасте до пяти лет [2].

По данным исследования, проведенного международной организацией «Save the Children», убытки мировой экономики от белково-энергетической недостаточности (БЭН) до 2030 года составят 125 миллиардов дол-

ларов [3]. Статистические данные также свидетельствуют, что смертность детей с БЭН в возрасте до пяти лет составляет 1,4 млн. [2].

Трудности диагностики начальных форм белково-энергетической недостаточности заключаются в том, что на сегодня первые проявления болезни пренебрегаются вниманием врачей. Это связано с тем, что БЭН I степени мало отражается на самочувствии и общем состоянии ребенка, хотя в детском организме уже проходят значительные биохимические изменения [1].

Анализ литературных данных показывает, что при развитии БЭН у детей особое значение занимает нарушение обмена белков. По данным ученых, наиболее тя-

желые последствия белковой недостаточности развиваются при нарушении обеспечения белком в периоды максимального быстрого роста и развития, то есть на первом году жизни. Причем, это касается не только общепризнанного показателя достаточности белкового обеспечения как длина тела, но и трофики скелетной мускулатуры и миокарда, синтеза всех ферментных систем, гемоглобина, антител и т.д., что отрицательно сказывается на физическом развитии и здоровье ребенка [4].

Последние исследования также свидетельствуют о том, что изменения белкового обмена при белково-энергетической недостаточности носят постепенный и адаптивный характер. Доказано, что организм ребенка приспосабливается к существенно сниженному потоку белка извне, вследствие чего у детей с БЭН отмечается «консервация» собственного белкового обмена [5]. Следует отметить, что помимо угнетения синтеза белка, отмечается замедление распада альбумина в среднем на 50% и удвоение периода его полувыведения. Поэтому, для поддержания адекватного уровня сывороточного и печеночного пула белка активно используется мышечный белок.

Альбумин и общий белок – первые биохимические маркеры которые длительно и традиционно используют в клинической практике для диагностики БЭН. Однако установлено, что в организме определяется относительно небольшой пул альбумина, более половины которого, находится вне сосудистого русла. Доказанным также является факт, что при распаде белка в первую очередь снижается уровень короткоживущих белков сыворотки крови и лишь со временем уменьшается уровень альбумина и общего белка.

Таким образом, показатели общего белка и альбумина являются наиболее доступными, но не являются точными, поскольку они не относятся к чувствительным индикаторам дефицита белка в организме из-за довольно длительного периода полураспада, который составляет около 15-21 суток [5].

В последние годы появились новые диагностические возможности выявления метаболических нарушений, которые лежат в основе патогенетических механизмов нарушений белкового обмена. Так, по данным ученых известно, что идеальный маркер для оценки белкового статуса должен обладать небольшим пулом в сыворотке крови, высокой скоростью синтеза и коротким периодом полураспада [5].

Одним из таких современных тестов, определяющий белковый обмен, является α -1-антитрипсин. α -1-антитрипсин – низкомолекулярный белок, гликопротеин, с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот, относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз-серпинов (*serpin-serpin protease inhibitors*), содержит метионин в активном центре. Этот белок составляет 80-90% фракции α 1-глобулинов. Период его полураспада составляет 4-5 суток. Синтез α -1-антитрипсина преимущественно происходит в рибосомальной эндоплазматической сети гепатоцитов [6]. α -1-антитрипсин

относится к белкам острой фазы и присутствует во всех тканях организма [7]. В норме сывороточная концентрация α -1-антитрипсина составляет 0,9-2,0 г/л.

Согласно данным литературы, при БЭН нарушается белково-синтетическая функция печени [1]. Поскольку синтез α -1-антитрипсина происходит преимущественно в печени, он первый может свидетельствовать об изменениях белкового обмена уже на ранних этапах развития белково-энергетической недостаточности [8].

В то же время, существуют данные, согласно которым α -1-антитрипсин имеет катаболический эффект [9]. Классическим признаком катаболической направленности метаболизма белка, развивающейся у детей с БЭН, является снижение мышечной массы. Как известно, α -1-антитрипсин содержит высокое количество фенилаланина. Расчеты показывают, что для синтеза 1 г белков острой фазы воспаления необходим распад более 2 г белка мышечной ткани. Становится понятен катаболический эффект, так как для α -1-антитрипсина требуется распад намного большего количества мышечных белков с целью обеспечения поступления аминокислот фенилаланина, тирозина и триптофана.

Работы, посвященные изучению уровня α -1-антитрипсина, как показателя белкового обмена у детей раннего возраста, единичны. В связи с этим нами проведено исследование, целью которого было определение уровня α -1-антитрипсина у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью.

Материал и методы

Для достижения цели нами проведено комплексное обследование 100 детей первого года жизни с БЭН, которые находились на стационарном лечении в отделении для детей раннего возраста Винницкой областной детской клинической больницы. В ходе исследования выделены следующие группы: I группа (основная $n = 50$) – дети с БЭН на фоне перинатальных поражений центральной нервной системы (ПП ЦНС), II группа (сравнения $n = 50$) – дети с БЭН без ПП ЦНС. Контрольную группу составили 30, практически здоровых детей, первого года жизни, физическое развитие которых соответствовало возрасту. Критерием исключения были недоношенные дети и наличие генетической патологии.

Исследование основано на изучении клинико-анамнестических данных, клиническом осмотре детей с оценкой их физического развития, общеклинических и лабораторных методов обследования. Количественное определение уровня α -1-антитрипсина в сыворотке крови проводили с помощью стандартного набора реактивов фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Метод определения: иммунотурбидиметрический анализ. Методика основана на измерении изменения интенсивности потока световой энергии, прошедшей через дисперсную систему.

Определение общего белка сыворотки крови проводили биуретовым методом. Принцип метода: белки реагируют в щелочной среде с сульфатом меди с образованием комплексных соединений, окрашенных в фио-

летовый цвет. По интенсивности окрашивания, которое пропорционально количеству белка, определяют содержание его в сыворотке крови. Полученные результаты проанализированы с общепринятыми методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы SPSS 17.0.

Результаты и их обсуждение

Анализируя гендерную структуру белково-энергетической недостаточности, следует отметить, что БЭН чаще наблюдалась у мальчиков 58 (64,4%). Что касается возрастной структуры, то средний возраст детей основной группы составил $5,8 \pm 1$ месяцев, средний возраст детей группы сравнения составил $7 \pm 1,2$ месяцев.

Дети основной группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от степени белково-энергетической недостаточности. Так, 23 (46%) детей основной группы – имели II степень БЭН (средний дефицит массы тела составил $25,07 \pm 0,87\%$); 15 (30%) детей имели I степень БЭН (средний дефицит массы тела – $16,03 \pm 0,92\%$) и 12 (24%) респондентов, которые имели III степень БЭН (средний дефицит массы тела – $36,6 \pm 1,24\%$). Следует отметить, что БЭН I степени преобладала в возрасте до 3 месяцев, БЭН II степени имела место у детей в возрасте от 3 до 6 месяцев и БЭН III степени была диагностирована преимущественно у детей в возрасте старше 6 месяцев.

Анализ показателя общего белка у детей первого года жизни с БЭН на фоне перинатальных поражений ЦНС не выявил достоверной разницы от такового показателя у детей контрольной группы ($58,9 \pm 4,2$ г/л и $57 \pm 2,9$ г/л соответственно), ($p > 0,05$). Следует отметить, что уровень общего белка не имел достоверного колебания также в зависимости от степени БЭН ($p > 0,05$). Кроме того, анализ показателей общего белка у детей основной группы также не имел достоверного колебания от такового показателя у детей группы сравнения ($p > 0,05$). Следует обратить внимание, что снижение уровня альбумина было обнаружено лишь у 14 (28%) детей основной группы и у 11 (22%) детей группы сравнения.

Согласно данным литературы, α -1-антитрипсин имеет катаболическую направленность. Учитывая этот факт, нами проведено определение уровня данного показателя в разных группах. Так, по данным нашего исследования, у детей основной группы уровень α -1-антитрипсина сыворотки крови был достоверно выше по сравнению с показателем детей контрольной группы ($1,59 \pm 0,12$ г/л и $1,36 \pm 0,13$ г/л соответственно) ($p < 0,05$).

Кроме того, дети основной группы также имели высокий уровень содержания α -1-антитрипсина по сравнению с детьми группы сравнения ($1,59 \pm 0,12$ г/л и $1,42 \pm 0,06$ г/л соответственно), ($p < 0,05$). Полученные нами данные совпадают с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что в условиях гипоксии наблюдается нарушение обмена белков, превалирование катаболических процессов над анаболическими. Следует отметить, что по мере увеличения степени БЭН у детей первого года жизни на фоне ПП ЦНС уровень α -1-антитрипсина сы-

воротки крови у детей основной группы достоверно повышался (от $1,44 \pm 0,13$ г/л при БЭН I ст. до $1,71 \pm 0,19$ г/л при БЭН III ст.), ($p < 0,05$).

Также, в ходе исследования нами установлено, что α -1-антитрипсин, как показатель белкового обмена, у детей первого года жизни с БЭН, имел высокую чувствительность 82,5% и специфичность 87,4%. В то время, как чувствительность уровня общего белка составляла 79,4%, а специфичность всего лишь 41,3%.

Кроме того, проведенный нами корреляционный анализ показателей белкового обмена у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью позволил установить сильную положительную связь между α -1-антитрипсином и общим белком $r = 0,52$. Следует отметить, что данная связь усиливалась с нарастанием степени БЭН. Так, при БЭН III степени корреляционная связь между α -1-антитрипсином и общим белком составила $r = 0,6$.

Выводы

1. У детей первого года жизни с БЭН на фоне ПП ЦНС нарушение белкового обмена проявляются повышением содержания α -1-антитрипсина в сыворотке крови по сравнению с показателем детей контрольной группы и группы сравнения ($p < 0,05$).

2. α -1-антитрипсин, как показатель белкового обмена, имел высокую чувствительность 82,5% и специфичность 87,4% у детей первого года жизни с БЭН. В то время как чувствительность уровня общего белка составляла 79,4%, а специфичность всего лишь 41,3%.

3. Определения уровня α -1-антитрипсина в сыворотке крови у детей первого года жизни с БЭН, вероятно, могут отражать не только нарушение обмена белков и белково-синтетической функции печени, но и преобладание процессов катаболизма даже на ранних этапах развития данного заболевания.

References

1. Fedorciv OE. Khronichni rozladi zhivlennja u ditey rann'ogo viku [Chronic disorders of nutrition in young children]. Ternopil': Ukrmedkniga, 2002;265.
2. World Health Statistics. World Health Organization, 2013.
3. Save the Children, 2012, State of the World's Mothers 2012: Nutrition in the First 1000 Days.
4. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr.* 2008;28(2):87-101.
5. Kishkun AA. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki [Guidance on laboratory methods for diagnosis]. GEOTAR-Media, 2007;250-253.
6. Janciauskiene Sabina M, Bals Robert, Koczulla Rembert, et al. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respiratory Medicine.* 2011;105:1129-1139.
7. Kalsheker NA. Alpha1-antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol.* 2009;62:865-9.
8. Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, et al. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology.* 2007;45:1313-23.
9. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: areview. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2136-41.

Analysis of risk factors for default and failure treatment among patients with pulmonary tuberculosis under DOTS strategy

*E. Lesnic, S. Ciobanu, M. Sajin, A. Ustian, S. Ghinda

Department of Pneumophthysiology, Chiril Draganiuc Institute of Phtysiopneumology Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received 15 July, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: The biggest incidence of tuberculosis (114.3/100.000) in the Republic of Moldova correlates with the lowest success treatment rate (52.3%), the biggest default rate (10.9%) and failure rate (3.5%) in new pulmonary TB cases among European region countries.

Material and methods: We studied social, economical, epidemiological risk factors and case-management features of a total amount of 457 pulmonary tuberculosis cases, distributed in 1-st study group, consisting of 201 cases who failed the anti-tuberculosis treatment, 2-nd study group, consisting of 142 cases, who defaulted the treatment, and a control group of 105 successfully treated patients under Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy. Statistic evaluation was performed using T Student criteria and Odds Ratio, calculated through the two by two table.

Results: According to the predictable value, high risc factors for failure were: chronic alcohol consumption, detention releasing and for default were: male sex, economic disadvantage, single civil state, chronic alcohol consumption, detention releasing.

Conclusions: Default and failure antituberculosis treatment refers to the patients belonging to economicaly and social disadvantaged groups, with harmful habits (alcoholism, drug injection using, active smoking), low living conditions, belonging high risk epidemiological groups. Migrations, homelessness and detention releasing imperil the continuing of antituberculosis treatment, predisposing to failure and default of the antituberculosis treatment. Social, educational support and withdrawl techniques for harmful habits must be implemented to high risk groups to minimise the risk of non-adherence to the disease.

Key words: tuberculosis, treatment, default, risk factors.

Actualitatea temei

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice al țării noastre. Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de tuberculoză, corespunzător unei prevalențe de 178/100 000 populație și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese din cauza tuberculozei, 455 000 fiind HIV pozitive [31]. Indicatorii epidemiometrici ai tuberculozei în Moldova, înregistrează cele mai ridicate valori din Europa, fiind plasată pe locul 2 printre țările cu cea mai înaltă povară epidemiologică (prevalența 161/100.000 și mortalitatea 17/100.000) și pe primul loc cu cea mai joasă rată a succesului terapeutic (54%) în 2012 [4]. Studiul privind rezistența la remediile antituberculoase, efectuat în 2011, a elucidat TB-MDR la 29% dintre pacienții nou diagnosticați și la 63% dintre pacienții tratați anterior [5].

În 2001, a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei, care a început printr-un proiect pilot în mun. Chișinău și a fost extins pe întreaga țară în 2005 [6]. La baza strategiei DOTS este plasat tratamentul de scurtă durată, realizat sub observație directă, care presupune ca lucrătorul medical special instruit să supravegheze corect ingestia medicamentelor antituberculoase de către pacient. În pofida ratei înalte de debacilare la sfârșitul fazei intensive de tratament, realizată în staționar (89%), rata succesului terapeutic la cazurile noi cu frotiul sputei pozitiv în ultimii ani rămâne redusă (59,3% în 2011) [10]. Datorită duratei mari a tratamentului antituberculos, pacienții necontagioși sunt externați pentru continuarea administrării remediilor antituberculoase în condiții de ambulatoriu, sub supravegherea directă a lucrătorilor asistenței medicale primare. Ca rezultat, complianța pacientului se reduce, iar neasigurarea

corectă a prizelor medicamentoase duce la consecințe grave [2]. Conform indicatorilor raportați pentru anul 2011, 13% dintre pacienții care au inițiat tratamentul, au fost pierduți din supraveghere (au întrerupt sau au abandonat tratamentul), 11% au decedat, 5% au înregistrat eșec terapeutic și 13% nu au fost evaluați. În consecință, în rezultatul tratamentului repetat, rata eșecului s-a majorat la 13,4%, iar rata bolnavilor pierduți din supraveghere după un prim-abandon terapeutic s-a majorat la 26,7%. Rata înaltă a rezistenței achiziționate la pacienții, care au reinițiat tratamentul antituberculos îi expune unui pericol major [23]. Studiul privind rezistența la remediile antituberculoase, efectuat în 2011, a elucidat rezistența la oricare din remedii la 27,8% din cazurile noi și TB-MDR la 63% din pacienții tratați anterior [5].

Literatura de specialitate raportează că vârsta tânără (până la 45 de ani) conferă un risc mare pentru eșec și abandon al tratamentului tuberculozei, datorită factorilor socio-economici agravanti, depistați la 90% dintre bolnavi: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă din penitenciare, pauperitatea, izolarea anumitor grupuri etnice și religioase [20, 22, 26]. Acești factori sociali, economici și epidemiologici sunt interdependenți, iar asocierea lor crește riscul eșecului și abandonului [11, 12,13]. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, cum ar fi sarcina, lactația constituie factori de risc pentru întreruperea tratamentului, din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB [17].

Datorită implementării tratamentului strict standardizat, conform strategiei DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course Chemotherapy*), complianța pacientului la tratamentul prescris constituie o problema majoră [16, 26, 28]. Complian-

ța terapeutică este definită ca o modalitate prin care pacientul urmează instrucțiunile tratamentului indicat [1]. Haynes a definit complianța ca fiind o „măsură prin care comportamentul unei persoane se supune recomandărilor medicului sau furnizorului de servicii medicale” [18]. Literatura de specialitate indică înlocuirea treptată a termenului „complianță”, care denotă supunere oarbă și acceptare cu termenul de „aderență terapeutică”, centrată pe pacient, respectându-i sistemul de valori și credințe. E. Kurbatova a constatat că principala cauză a non-complianței constă în relația deficitară dintre medic și pacient datorită lipsei comunicării cu pacientul, a încrederii reciproce, a suportului din partea medicului și nerespectarea confidențialității [21]. Non-complianța terapeutică este o problemă majoră în tratamentul tuberculozei deoarece tratamentul este de durată (cel puțin 180 de zile), fiind administrate multiple preparate (cel puțin 4), semnalându-se efecte adverse frecvente (2-20% dintre bolnavi), și se constată un nivel scăzut al instruirii bolnavului, are loc stabilizarea procesului specific în timpul tratamentului [18]. Reviul literaturii de specialitate a stabilit factorii determinanți ai non-aderenței la tratamentul anti-TB: 1. Factori socio-economici: statut socio-economic scăzut, analfabetism, nivel scăzut de instruire școlară, șomaj, condiții instabile de trai, cultură și idei preconcepute despre boală, costuri ridicate ale transportului și medicamentelor; 2. Factori ce țin de sistemul medical: servicii medicale slab dezvoltate, lipsă de instruire a furnizorilor medicali despre aderență și menținerea ei, absența suportului social și comunitar; 3. Factori ce țin de terapie: tratament de lungă durată, multiple preparate, efecte adverse, interacțiune cu alte medicamente utilizate în patologii cronice, ameliorarea rapidă a stării generale în timpul tratamentului; 4. Factori ce țin de boală: extensia procesului specific, severitatea, complicațiile; 5. Factori ce țin de pacient: cunoștințe reduse despre boală și tratament, stigma pacientului, motivație slabă pentru vindecare și neîncredere în eficiența tratamentului [11, 26, 28]. Recunoașterea acestor factori permite identificarea pacientului non-aderent și instituirea măsurilor de îmbunătățire și menținere a aderenței la tratament [13]. Trialurile clinice, efectuate în țările cu incidență joasă a bolii și resurse financiare mari, au demonstrat că pentru reducerea non-complianței, tratamentul tuberculozei trebuie integrat în programele centrate pe pacient, care acordă suport moral, social și financiar, ajustat profilului pacientului [13]. Strategiile de promovare a aderenței la tratamentul antituberculos, trebuie să țintească factorii și barierele care împiedică aderența: comportamentul conflictual, neînțelegerile lingvistice, stilul de viață, absența locului de trai, dependența de alcool și droguri, bolile mentale [14, 20]. Luând în calcul necesitățile pacientului, tratamentul antituberculos trebuie administrat la domiciliu, la serviciu, la colțul străzii, în bar sau în orice loc convenabil bolnavului [25]. Observarea directă a ingestiei medicamentelor reprezintă o tehnică de supraveghere a aderenței terapeutice, aplicată în special pacienților din instituțiile de corecție (închisori, aziluri, adăposturi), fiind o condiție obligatorie a tratamentului tuberculozei în condițiile strategiei DOTS [1, 3, 4].

În cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei pentru 2011-2015, în Republica Moldova au fost elaborate

și implementate multiple metode de atragere a pacientului la tratamentul indicat: consilierea și educarea pacientului și membrilor familiei sale, asistență socială, acordarea indemnizațiilor pentru incapacitatea temporară de lucru pe toată durata tratamentului, organizarea tratamentului în condiții optime pentru pacient, acordarea stimulentele materiale (produse alimentare) sau financiare [3, 4]. În pofida stimulentele oferite, impactul asupra ratei succesului nu a fost perceput. Aceste intervenții au variat în timp, fiind dependente de forma clinico-radiologică a tuberculozei, de categoria socială a pacientului, de mediul de reședință (rural sau urban) și au întârziat în timp (mai mult de 2 luni). Variația adoptată a creat confuzie atât în rândul pacienților cât și prestatorilor de servicii medicale cu privire la beneficiile lor [4].

Reieșind din datele raportate de echipa de evaluare a serviciului ftiziatic în 2011 și recomandărilor elaborate de către membrii echipei de evaluare a Programului Național de Control al Tuberculozei 2011-2015, a fost constatată necesitatea evaluării grupurilor pacienților și stipularea criteriilor determinante pentru suportul efectiv în stabilirea și menținerea aderenței la tratamentul antituberculos. În acest context, aprecierea factorilor predictivi ai eșecului terapeutic și abandonul în rândul pacienților de tuberculoză, supuși tratamentului conform strategiei DOTS, este esențială pentru conturarea grupurilor țintă și implementarea măsurilor de reducere a riscurilor.

Scopul cercetării a constat în analiza comparativă ai factorilor predictivi ai eșecului și abandonului tratamentului tuberculozei pulmonare.

Obiectivele cercetării: 1. Evaluarea comparativă a factorilor de risc sociali, economici și epidemiologici ai bolnavilor de tuberculoză pulmonară, care au finalizat cu eșec terapeutic și au abandonat tratamentul antituberculos precum și a particularităților de screening; 2. Stabilirea gradului de influență a factorilor predictivi asupra riscului eșecului terapeutic și abandonului tratamentului antituberculos cu ierarhizarea lor; 3. Conturarea grupurilor țintă a măsurilor de reducere a riscurilor pentru eșecul terapeutic și pentru abandonul tratamentului antituberculos.

Materail și metode

Lucrarea constituie un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, efectuat conform modelului liniar, structurat pe etape: scop – eșantionare – cercetare a cazurilor – colectare a datelor – interpretare. Pentru realizarea scopului, s-au utilizat metode de cercetare: istorică, epidemiologică, metoda observării directe, metoda analizei documentației, metoda statistică, matematică și comparativă. A fost întreprinsă o evaluare documentară a unui eșantion de studiu numit **Eșantion eșec**, format din 201 cazuri de tuberculoză pulmonară, care au finalizat cu eșec terapeutic tratamentul antituberculos; a unui eșantion de studiu numit **Eșantion abandon**, format din 142 de cazuri de tuberculoză pulmonară, care au abandonat tratamentul antituberculos; și un eșantion de control numit **Eșantion succes**, format din 105 cazuri noi de tuberculoză, tratate cu succes și înregistrate în municipiul Chișinău, în perioada ultimilor 3 ani. S-a operat cu următoarele definiții de caz,

conformate recomandărilor OMS și transpuse în Protocolul Clinic Național – 123 „Tuberculoza la adult”. „Caz nou” este pacientul, care anterior nu a luat tratament antituberculos sau care a administrat tratament antituberculos mai puțin de o lună. „Eșec terapeutic” este definit pacientul cu frotiul sputei pozitiv după 5 luni și mai multe de tratament. „Abandon” este considerat pacientul care a întrerupt tratamentul pentru mai mult de 2 luni, indiferent de cauză. „Succesul terapeutic” a inclus definițiile pentru pacienții „vindecați” și cu „tratament încheiat”. „Vindecat” este considerat pacientul, microscopic pozitiv la începutul tratamentului și microscopic negativ - la finele tratamentului, iar „cazul cu tratament încheiat” este apreciat pacientul, care a urmat întreaga cură de tratament, însă nu a fost evaluat microscopic la finele tratamentului. Pentru stabilirea gradului de influență a factorului de risc, a fost calculat Odds Ratio (OR), conform tabelului de contingență 2 x 2. Factorul a fost apreciat ca neutru, dacă $OR < 1,1$; factorul cu risc mic a fost inclus în intervalul valoric al $OR = 1,1-1,6$; risc mediu a fost conferit la intervalul valoric al $OR = 1,6-2,5$; riscul mare a fost atribuit dacă $OR > 2,6$.

Rezultate și discuții

Eșantionul eșec a fost reprezentat de 143 (71,14%) bărbați și 58 (28,96%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 2,46/1. Eșantionul abandon a fost reprezentat de 114 (80,39%) bărbați și 28 (16,69%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 4,07/1. Eșantionul succes a fost format din 62 (64,7%) bărbați și 39

(35,3%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 1,59/1. Analiza comparativă a demonstrat că ambele rezultate terapeutice negative (eșec și abandon) au predominat semnificativ la bărbați comparativ cu femeile ($p < 0,001$). Totuși, contrapunând ponderea bărbaților între eșantioanele cu eșec și cu abandon, s-a constatat predominarea bărbaților în eșantionul abandon ($t = 1,977$, $p < 0,05$). Valoarea predictivă a genului masculin a fost calificată ca factor de risc mic pentru eșec, $OR = 1,457$, cu $Î\ 95\% (0,884-2,402)$, iar pentru abandon – factor de risc mare $OR = 2,737$, cu $Î\ 95\% (1,534-4,886)$.

Distribuind pacienții în grupuri de vârstă, am constatat o repartiție similară a acestora în cele 3 eșantioane cercetate, cu excepția grupului 55-64 de ani, care a predominat semnificativ în eșantionul cu succes, comparativ cu eșantionul abandon ($p < 0,05$), (tab. 1).

Pacienții eșantionați au fost evaluați conform nivelului de instruire și repartizați în grupurile cu: studii primare, studii medii incomplete, studii medii complete (studii medii generale, studii medii speciale) și studii superioare. S-a determinat, că studiile medii incomplete au predominat atât în eșantionul bolnavilor, care au dezvoltat eșec terapeutic ($p < 0,001$), cât și în eșantionul care au abandonat tratamentul ($p < 0,05$), iar studiile superioare au predominat în eșantionul cu succes, comparativ cu eșantionul abandon ($p < 0,001$), (tab. 2).

Sinteza rezumativă a tabelului 2 a determinat, că nivelul de educație redus (studiile primare și medii incomplete) a predominat atât în eșantionul bolnavilor, care au dezvoltat

Tabelul 1

Distribuția cazurilor conform indicatorilor de tip gender și vârstă

Indicatori	Eșantion succes, (%)	Eșantion eșec, (%)	Eșantion abandon, (%)
Bărbați	62,86 ± 4,07	71,14 ± 3,19	80,28 ± 3,39
Femei	37,14 ± 4,07	28,86 ± 3,19	19,69 ± 3,39
18-24 de ani	14,3 ± 3,41	15,92 ± 2,58	12,6 ± 2,79
25-34 de ani	20,9 ± 3,97	23,38 ± 2,96	29,6 ± 3,83
35-44 de ani	22,9 ± 4,09	25,37 ± 3,07	33,8 ± 3,97
45-54 de ani	20,9 ± 3,97	21,89 ± 2,91	18,3 ± 3,24
55-64 de ani	19,05 ± 3,83	10,95 ± 2,20	4,9 ± 1,81*
> 65 de ani	1,91 ± 1,33	2,49 ± 1,09	0,7 ± 0,07

Notă: • – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu eșec terapeutic;

* – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu abandon.

Tabelul 2

Distribuția conform nivelului de instruire al pacienților

Indicator	Eșantion succes, (%)	Eșantion eșec, (%)	Eșantion abandon, (%)
Primare	11,4 ± 3,01	13,4 ± 2,40	14,8 ± 2,97
Medii incomplete	5,71 ± 2,26	19,4 ± 2,78•	14,1 ± 2,97
Medii generale	60,0 ± 4,78	55,2 ± 3,51	55,6 ± 4,16
Medii speciale	13,3 ± 3,31	5,9 ± 1,67•	10,5 ± 2,57
Superioare	9,52 ± 2,87	5,9 ± 1,67	1,41 ± 0,98*

Notă: • – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control comparativ, cu eșantionul bolnavilor cu eșec terapeutic; * – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu abandon.

eșec terapeutic ($p < 0,001$), cât și în eșantionul bolnavilor care au abandonat tratamentul ($p < 0,05$). Analiza cantitativă a apreciat, că nivelul redus de școlarizare (studiile primare și medii incomplete) a reprezentat un factor de risc mediu pentru eșec, apreciat cu $OR = 2,363$, $I\hat{I} 95\%: 1,314-4,249$ și risc mediu pentru abandon, însă cu o valoare mai mică $OR = 1,725$ ($I\hat{I} 95\%: 0,94-3,166$). Conchidem, că nivelul redus de școlarizare și de instruire profesională, corelat cu factorul intelectual jos, se răsfrânge printr-o atitudine neglijentă față de sănătate, tratament și constituie cauza eșecului și abandonului terapeutic.

Tuberculoza afectează orice clasă socială, însă persoanele pauperizate prezintă un risc mare de infecție și îmbolnăvire de tuberculoză, etalând și o dificultate majoră de finalizare optimă a tratamentului antituberculos. Evaluând statutul social-economic al bolnavilor eșantionați, am constatat că bolnavii neangajați, deci fără sursă financiară proprie de existență, au predominat atât în grupul cu eșec ($p < 0,05$), cât și în grupul cu abandon al tratamentului ($p < 0,001$). Suplimentar am constatat predominarea lor în eșantionul cu abandon față de eșantionul cu eșec ($p < 0,01$) (tab. 3).

Statistic s-a apreciat, că statutul economic dezavantajat (inclusiv categoriile: neangajat, pensionar, invalid, student) a constituit un factor de risc mic pentru eșec, evaluat cu $OR = 1,311$, ($I\hat{I} 95\%: 0,768-2,237$) și un factor de risc major pentru abandon, evaluat cu $OR = 50,677$, ($I\hat{I} 95\%: 11,90-215,778$). Datele obținute confirmă, că suportul socio-economic trebuie asigurat pe toată durata tratamentului tuturor pacienților cu tuberculoză pentru menținerea aderenței terapeutice și prevenției abandonului și eșecului acestuia.

Distribuția pacienților conform statutului matrimonial a apreciat grupurile civile: căsătorit, celibatar, divorțat, văduv. Analiza comparativă între eșantioane a constatat că statutul

civil de celibatar a predominat statistic semnificativ, atingând același prag ($p < 0,001$), atât în eșantionul bolnavilor cu eșec, cât și în cel cu abandon terapeutic, iar persoanele căsătorite sau în concubinaj au predominat în eșantionul de control ($p < 0,05$). Deci, statutul de persoană solitară (inclusiv persoanele celibetare, divorțate și văduve) a fost evaluat cu un risc mediu pentru eșec, apreciat cu $OR = 2,174$ ($I\hat{I} 95\%: 1,011-3,089$) și risc mare pentru abandon, apreciat cu $OR = 2,88$, $I\hat{I} 95\% (1,50-5,52)$ (tab. 4).

În fine, putem conchide că suportul familiei și comunității de rudenie, este important în viața bolnavului de tuberculoză pentru depășirea barierelor ce țin de tratament și stigmatizare, astfel reducând riscul exodului negativ al tratamentului antituberculos.

Analizând revista literaturii de specialitate, am demonstrat că deprinderile nocive, care periclitează rezultatul terapeutic sunt: fumatul, consumul de alcool și utilizarea stupefiantelor. Fumatul activ, nesevrat pe durata tratamentului, a predominat semnificativ cu același prag statistic ($p < 0,05$) atât în eșantionul cu eșec, cât și în eșantionul cu abandon, comparativ cu eșantionul succes. De asemenea, consumul cronic de alcool a predominat concludent în eșantionul eșec ($p < 0,05$) și în eșantionul de studiu abandon ($p < 0,01$), dar mai intens în eșantionul cu abandon, față de eșantionul cu eșec ($p < 0,05$). Utilizarea intravenoasă a drogurilor a predominat concludent în eșantionul abandon ($< 0,05$) și ne semnificativ în eșantionul eșec.

Apreciind statistic particularitățile enumerate, am stabilit că fumatul constituie un factor de risc mediu pentru eșec apreciat prin $OR = 2,412$ ($I\hat{I} 95\% 1,411-4,123$) și risc mediu pentru abandon $RP = 2,921$ ($I\hat{I} 95\% 1,511-4,321$). Narcomania a fost stabilită ca factor de risc mic pentru eșec $RP = 1,49$, $I\hat{I} 95\% (I\hat{I} 95\% 0,331-3,660)$ și risc mediu pentru abandon $OR = 2,111$ ($I\hat{I} 95\% 0,233 - 19,137$). Consumul de alcool a fost

Tabelul 3

Evaluarea conform antrenării în câmpul muncii

Indicator	Eșantion succes, (%)	Eșantion eșec, (%)	Eșantion abandon, (%)
Angajat	28,57 ± 4,41	23,38 ± 2,98	8,45 ± 2,33 * ♦
Neangajat	56,19 ± 4,84	68,66 ± 3,27 •	83,09 ± 3,14 * ♦
Pensionat/invalid	10,47 ± 9,89	4,47 ± 1,45	6,33 ± 2,04
Student	4,77 ± 2,07	3,49 ± 1,29	1,41 ± 0,98

Notă: • – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu eșec terapeutic; * – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu abandon; ♦ – diferență statistic semnificativă între eșantionul de studiu cu eșec terapeutic și eșantionul de studiu cu abandon.

Tabelul 4

Distribuția cazurilor conform statutului matrimonial

Indicator	Eșantion succes, (%)	Eșantion eșec, (%)	Eșantion abandon, (%)
Căsătorit/concubinaj	63,80 ± 4,03	42,28 ± 3,48 •	37,6 ± 4,6 *
Celibatar	21,91 ± 3,92	42,79 ± 3,49 •	40,3 ± 4,6 *
Divorțat/văduv	14,29 ± 3,41	14,93 ± 2,51	18,3 ± 3,7

Notă: • – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu eșec terapeutic; * – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu abandon.

Tabelul 5

Structura grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire

Indicator	Eșantion succes, (%)	Eșantion eșec, (%)	Eșantion abandon, (%)
Fumător activ	61,97 ± 4,07	75,6 ± 7,0 •	80,7 ± 3,7 *
Consumator cronic alcool	16,2 ± 6,6	38,73 ± 4,01 •	50,4 ± 4,7 * ♦
Utilizator de droguri i/v	0	3,52 ± 1,54	4,5 ± 2,0 *
Din focar TB	29,7 ± 7,5	39,3 ± 4,7	26,6 ± 4,2
Migranți	29,7 ± 7,5	38,8 ± 4,5	21,1 ± 3,2 ♦
Foști deținuți	0	14,9 ± 3,6 •	16,5 ± 3,5*
Fără loc de trai	0	4,47 ± 2,10	1,8 ± 1,2
Locatari în condiții de viață nesatisfăcătoare	35,2 ± 6,6	61,19 ± 5,12 •	66,9 ± 4,5*

Notă: • – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu eșec terapeutic; * – diferență statistic semnificativă între eșantionul de control, comparativ cu eșantionul bolnavilor cu abandon; ♦ – diferență statistic semnificativă între eșantionul de studiu cu eșec terapeutic și eșantionul de studiu cu abandon.

apreciat ca un factor de risc major pentru eșec OR = 6,601 (ÎI 95% 3,469-12,559) și risc major pentru abandon cu RP = 7,64, cu ÎI 95% (3,01-19,38) (tab. 5).

Astfel concluzionăm, că măsurile de sevraj al fumatului, al consumului de alcool, tratamentul de substituție opioid îl constituie măsurile, care ar reduce riscul abandonului și eșecului tratamentului antituberculos.

Studiul grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, a apreciat lipsa diferenței statistice între eșantioane cu privire la ponderea bolnavilor cu contact tuberculos, fapt ce demonstrează activitatea de screening nesatisfăcătoare în focarul tuberculos. S-a constatat, că persoanele migrante au predominat semnificativ în eșantionul eșec, comparativ cu eșantionul abandon ($p < 0,05$), fapt care demonstrează implicarea și a altor factori influenți asupra rezultatului terapeutic. Bolnavii care au fost în detenție pe parcursul vieții, au predominat în ambele eșantioane cu rezultat negativ al tratamentului, atingând același prag statistic ($p < 0,05$). Această constatare demonstrează lipsa măsurilor de continuitate medico-socială, realizate post-eliberare și perindarea comportamentului neglijent față de sănătatea fostului deținut. Iar prezența persoanelor fără loc de trai în aceeași proporție în ambele eșantioane cu rezultat negativ al tratamentului, confirmă faptul că tratamentul antituberculos trebuie administrat oriunde îi convine bolnavului: la colț de stradă, în bar sau în adăpost.

Deci, contactul tuberculos prelungit a fost apreciat ca factor de risc moderat pentru eșecul terapeutic, apreciat după RP = 2,185 (ÎI 95% 1,278-3,736) și factor de risc mic pentru abandon cu OR = 1,31 cu ÎI 95% (0,59-2,90), migrația a fost apreciată ca factor de risc redus pentru eșec, RP = 1,424 (ÎI 95% 0,728-2,789) și factor protectiv contra abandonului RP = 0,75 cu ÎI 95% (0,34-1,67), statutul de fost deținut a fost evaluat cu risc major pentru eșec RP = 8,685 (ÎI 95% 2,452-135,795) și risc major pentru abandon RP = 8,701 (ÎI 95% 2,359-137,548).

Apreciind condițiile de viață ale bolnavilor de tuberculoză, am urmărit următoarele criterii de clasificare a condițiilor satisfăcătoare de trai: prezența domiciliului stabil, accesul la grupul sanitar comun, prezența obligatorie a electrocasnicelor și a încălzirii centralizate. Respectiv, lipsa acestor criterii a caracterizat condițiile de trai nesatisfăcătoare. Deci, nivelul nesatisfăcător de viață a predominat semnificativ, atingând același prag statistic în ambele eșantioane cu rezultat terapeutic negativ ($p < 0,001$). Pauperitatea a fost apreciată cu risc mediu pentru eșec, OR = 2,406 (ÎI 95%: 1,479-3,914) și risc mediu pentru abandon RP = 2,33, cu ÎI 95% (1,84-7,48). Astfel, putem concluziona că alocațiile sociale pentru ameliorarea calității vieții constituie măsurile de menținere a aderenței la tratament. Aspectul grafic comparativ al factorilor de risc este expus în figura 1.

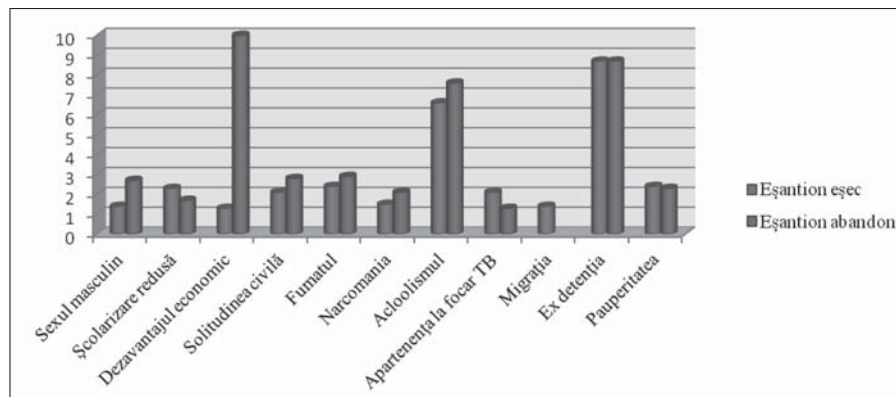


Fig. 1. Factorii de risc ai eșecului și abandonului tratamentului tuberculozei pulmonare.

Sintetizând particularitățile ce țin de statutul social, economic și educațional al contingentului bolnavilor, care au eșuat sau au abandonat tratamentul antituberculos, am determinat că acesta este constituit mai frecvent din bărbați cu nivel redus de școlarizare, având un statut socio-economic dezavantajat, cu deprinderi nocive, aparținând grupurilor populaționale cu risc sporit de îmbolnăvire și cu un nivel de trai nesatisfăcător. Particularitățile epidemiologice agravante, cum ar fi statutul de fost deținut și absența locului de trai, au fost caracteristice doar bolnavilor cu

Tabelul 6

Gradul riscului pentru eșec terapeutic și abandon al tratamentului antituberculos

Factor de risc	Gradul riscului pentru eșec	Gradul riscului pentru abandon
Sexul masculin	Mic	Mare
Nivelul redus școlarizare	Mediu	Mic
Dezavantajul economic	Mic	Mare
Solitudinea civilă	Mediu	Mare
Fumatul	Mediu	Mediu
Alcoolismul	Mare	Mare
Narcomania	Mic	Mediu
Apartenența la focar TB	Mediu	Mic
Migrația	Mic	Factor protectiv
Statutul de fost deținut	Mare	Mare
Pauperitatea	Mediu	Mediu

rezultat negativ al tratamentului, însă constatarea migrației ca factor protectiv contra abandonului, demonstrează necesitatea intergării măsurilor de continuare a tratamentului antituberculos în țara de migrație. Apartenența bolnavilor în proporții similare la focare de tuberculoză demonstrează capacitatea redusă de screening a suspectilor.

Aceste constatări subliniază necesitatea fortificării măsurilor de suport social (alocații sociale), intervențiilor educaționale, măsurilor de sevraj al fumatului, alcoolismului și narcomaniei grupurilor țintă, în calitate de măsuri de reducere a riscurilor de eșec și abandon ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară.

Evaluarea integră a riscurilor pentru ambele categorii de exod nesatisfăcător al tratamentului antituberculos a apreciat, că sexul masculin s-a manifestat cu risc redus pentru eșec și risc mare pentru abandon, fapt ce demonstrează atitudinea neglijentă a bărbaților asupra stării lor de sănătate. Unele particularități socio-economice, cum ar fi pauperitatea extremă s-au oglindit printr-un risc mediu atât pentru eșec, cât și pentru abandon, iar nivelul redus de școlarizare s-a manifestat cu risc mediu pentru eșec și risc mic pentru abandon. Această constatare a sfidat mitul precum că persoanele slab școlarizate sunt nonaderente la tratament. Totuși, tipul de categorie economic dezavantajat (șomajul, invaliditatea etc.) s-a repercutat cu o putere mică asupra eșecului și mare asupra abandonului. Deci, suportul financiar acordat bolnavilor de tuberculoză are menirea creșterii aderenței terapeutice. Singurătatea matrimonială s-a manifestat cu risc mediu pentru eșec și risc mare pentru abandon. Corespunzător, a fost demonstrat rolul familiei în depășirea barierelor legate de boală și tratament. Viciile sociale, atât de frecvente la populația autohtonă, precum fumatul și consumul cronic de alcool s-au manifestat cu aceeași putere în ambele eșantioane. Apreciem astfel, că tehnicile de sevraj vor diminua impactul acestor factori de risc și vor optimiza rezultatul terapeutic. Particularitățile epidemiologice, cum ar fi contactul tuberculos prelungit și migrația s-au manifestat individualizat. Astfel, contactul s-a constatat cu risc mediu pentru eșec și risc mic pentru abandon, iar migrația – cu risc mic pentru

eșec și factor protectiv contra abandonului. Deci, am conturat necesitatea supravegherii epidemiologice a tuturor bolnavilor de tuberculoză în orice fază a tratamentului, oriunde nu s-ar afla. Atenționăm asupra faptului că persoanele eliberate din detenție se expun unui risc mare atât pentru eșec, cât și pentru abandon, datorită lipsei măsurilor de continuitate a tratamentului post-eliberare (tab. 6).

Concluzii

1. Eșecul și abandonul tratamentului antituberculos mai frecvent este caracteristic bolnavilor aparținând grupurilor defavorizate ale societății, cu deprinderi nocive aparținând grupurilor epidemiologice extreme.

2. Absența domiciliului stabil, migrația și problemele survenite la eliberarea din detenție periclitează continuitatea tratamentului antituberculos.

3. Factorii de risc mare pentru eșec se constituie din consumul de alcool și statutul de fost deținut, iar pentru abandon - sexul masculin, nivelul economic dezavantajat, solitudinea civilă, consumul de alcool și statutul de eliberat din detenție.

4. Suportul social, intervențiile educative și tehnicile de sevraj al deprinderilor nocive cu impact social sunt măsurile de reducere a riscului eșecului și abandonului tratamentului tuberculozei pulmonare.

References

1. Bivol S, Scutelnicu O, Soltan V. Factorii de risc asociați cu abandonul și eșecul tratamentului tuberculozei în R. Moldova [Risk factors associated with default and failure of antituberculosis treatment in R. Moldova]. Chisinau, 2009;37.
2. Capcelea L. Tuberculoza și factorii determinanți ai succesului terapeutic [Tuberculosis and factors determinants of succes rate]. *Curierul Medical*. 2012;54(2):85-87.
3. Ciobanu A. Raport de studiu: evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratamentul tuberculozei a pacienților cu tuberculoză multidrog-rezistentă înrolați în DOTS Plus [Risk factors assessment associated with treatment adherence in patients with multidrug resistance tuberculosis enrolled in DOTS Plus]. Chișinău, 2010;78.
4. Ciobanu S, Kavtaradze M. Analiza comună a Programului National de Control al Tuberculozei [Associated analysis of National Control Programme in R. Moldova]. Chișinău, 2010.

5. Crudu V. Raport de studiu național "Rezistența la medicamentele antituberculoase în Republica Moldova" [National study report "Antituberculosis drug resistance surveillance in Republic of Moldova"]. Chișinău, 2011;34.
6. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr1409 din 30 decembrie 2005 „Cu privire la aprobarea Programului Național de Prevenire și Control al Tuberculozei pentru anii 2006-2010”. *Monitorul Oficial*. 27.01.2006;16-19, p. II, art. 87.
7. Pisarenco S, Gerbiș T. Particularitățile tuberculozei pulmonare cu diferiți factori de risc [Features of pulmonary tuberculosis with different risk factors]. *Bul. Acad. de Științe din Moldova. Științe medicale*. 2006;2(6):40-43.
8. Popa-Velea O. Complanța terapeutică și strategiile de creștere [Therapeutic compliance and increasing strategies]. București, 2000;34.
9. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adult [Tuberculosis in adults]. Chișinău, 2012;94.
10. Ustian A, Zbanț A, Cetulean M, et al. Eficacitatea DOTS la cazurile noi cu tuberculoză pulmonară în mun. Chișinău [Efficiency of DOTS in new cases with pulmonary tuberculosis in mun. Chisinau]. *Scientific annals*. 2010;11(3):285-288.
11. Acosta C. Tuberculosis stigmatization is associated with disease concealment and poor treatment adherence. In Abstract book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010:S248.
12. Albuquerque M. Factors associated with treatment failure, dropout and death in tuberculosis, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(7):1573-1582.
13. Courtwright A, Turner A. Tuberculosis and stigmatization: pathways and interventions. *Public Health J*. 2010;4:34-42.
14. Dodor E, Neal K, Kelly S. An exploration of the causes of tuberculosis stigma in an urban district in Ghana. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2008;12(9):1048-1054.
15. Dooley K. Risk factors for TB treatment failure, default, relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140-142.
16. Fatiregun A. Treatment outcomes among TB patients in Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2009;8:1000-1004.
17. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am. Journal Perinatol*. 1998;15(5):303-306.
18. Haynes R, Montague P, Oliver T. Interventions for helping people to follow prescriptions for medications. Oxford: Cochrane, 2009;56.
19. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. 2009:260.
20. Kipp AM, Pungrassami P, Nilmanat K. Socio-demographic and AIDS-related factors associated with tuberculosis stigma in southern Thailand. *BMC Public Health*. 2011;30(11):675-677.
21. Kurbatova E, Yazenny B. Risk factors for poor treatment outcomes in Russian TB patients. In: Abstract book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010:S331.
22. Laifer G. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am. J. Med*. 2007;120:350-356.
23. Langendam MW, van der Werf MJ, Huitric E, et al. Prevalence of inappropriate tuberculosis treatment regimens: a systematic review. *Eur. Respir. J*. 2011;26-28.
24. Manissero D. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area. *Euro Surveillance*. 2010;18:195-199.
25. Mishra P. Adherence is associated with the quality of professional-patient interaction in DOTS. *Patient Educ. Couns*. 2006;63:29-37.
26. Rodrigues I. Abandonment of tuberculosis treatment among patients with TB/HIV. *Rev. Esc. Enfer. USP*. 2010;44(2):380-384.
27. Smailova G, Sagintaeva G. Cauzele prelungirii fazei intensive a tratamentului la cazurile noi detectate cu tuberculoză pulmonară [The causes of prolongation of the intensive phase in regimens with chemotherapy for newly detected patients with pulmonary tuberculosis]. *Bull. Acad. Science Moldova*. 2011;4(32):43-44.
28. Souza S. Abandon of tuberculosis in Rio de Janeiro. In Abstract book: The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2010:P885.
29. Tessema B. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar Hospital, Ethiopia. *BMC Public Health*. 2009;9:371-373.
30. Van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al. Multidrug-resistance after inappropriate tuberculosis treatment. *ERJ*. 2012;39(6):1911-1119.
31. World Health Organization. Global tuberculosis control. Epidemiology, strategy, finances. WHO Report, Geneva, 2011;113.

The efficiency of refractive therapy in stopping low and medium degree myopia progression

R. M. Bilba

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

Corresponding author: rodica_bilba@yahoo.com, manuscript received May 21, 2014, accepted October 01, 2014

Abstract

Background: Myopia is one of the most common eye conditions. Myopia progression can lead to significant changes of the eyeballs resulting in irreversible loss of sight. Complicated Myopia is one of the main causes of invalidation as a result of ocular pathologies. The aim of the study was to evaluate the efficacy and optimize the treatment and prevention of acquired uncomplicated myopia progression by applying refractive therapy.

Material and methods: The study included 80 patients (160 eyes) aged 7 to 19 years (mean 15.6 ± 4.1 years) with myopia of low and medium grade. All eyes were randomly divided into 2 groups of 80 each depending on the treatment, which in turn were divided depending on the degree of myopia and age. Patients of the main group applied refractive therapy, the control group - optical correction.

Results: The modification of keratometry and pachimetry indices by decreasing the thickness and refractive power in the central and peripheral area of the cornea determines a bifocal optical zone, which allows a good view at close and far distances. This phenomenon creates optimal conditions for optimum vision, facilitates accommodation, normalizes the activity of the accommodation apparatus, thus slowing myopia progression. Refractive therapy showed a superior effect compared with optical correction by achieving a higher clinical effect, halting the progression of acquired uncomplicated myopia and increasing the quality of life.

Conclusions: The mechanism of refractive therapy of stopping the progression of myopia is based on the formation of a bifocal optical zone that transforms the hyperopic defocus into a weak myopic one. The refractive therapy stops the progression of acquired uncomplicated myopia by limiting the growth of the eye's anteroposterior axis. It was demonstrated that the selected efficacy depends on the degree of myopia and patient's age.

Key words: acquired myopia, refractive therapy.

Efectul terapiei refractive în stoparea progresării miopiei de grad mic și mediu

Introducere

Miopia este una din cele mai des întâlnite patologii ale vederii. Progresarea miopiei poate duce la modificări importante ireversibile ale globilor oculari, soldate cu pierderea vederii. Miopia complicată este una din cauzele principale ale invalidizării ca rezultat al patologiilor oculare [11, 14]. Frecvența miopiei în țările dezvoltate este de 19-42%, atinând în unele țări estice 70% [4, 5, 8]. Prevalența prin boli ale ochiului și anexelor lor în rândul populației Republicii Moldova este reprezentată de trei maladii: cataracta, miopia și glaucomul. Media anuală a miopiei constituie 45,5 cazuri la 10 mii locuitori [13]. În perioada 2007-2011, indicatorul dat a fost de 1,5 ori mai mare decât în perioada 2003-2006. Media anuală a incidenței miopiei este de 9,1 cazuri la 10 mii locuitori, cu valorile extreme de 6,4 cazuri la 10 mii locuitori în 2006 și 11,8 cazuri la 10 mii locuitori în 2011. În structura prevalenței și incidenței maladiilor oculare la copii, majoritatea îi revine miopiei [1, 2, 10]. Media anuală a prevalenței miopiei constituie 93,98 cazuri la 10 mii de copii [6, 7, 9]. Media anuală a incidenței miopiei la copii în Republica Moldova (2003-2011) constituie 23,4 cazuri la 10 mii de locuitori [3, 12].

Scopul studiului: evaluarea eficacității și optimizarea tratamentului și profilaxiei progresării miopiei dobândite necomplicate prin aplicarea terapiei refractive.

Material și metode

În studiu au fost incluși 80 de pacienți (160 de ochi) cu miopie de grad mic și mediu cu vârsta de la 7 până la 19 ani (în medie $15,6 \pm 4,1$ ani), din care 50% au avut vârsta până la 16 ani (în medie $12,2 \pm 2,4$ ani), iar 50% – între 17 și 19 ani (în medie $18,0 \pm 0,7$ ani). Din numărul total de bolnavi 45 (56,3%) au fost femei, iar 35 de bolnavi (43,7%) – bărbați. Din mediul urban au fost 52 de bolnavi (65,0%), din mediul rural – 28 de bolnavi (35,0%). Ochii au fost divizați randomizat în 2 loturi a câte 80 de ochi, în dependență de tratamentul aplicat care, la rândul lor, au fost divizate în dependență de gradul miopiei și vârsta bolnavilor. Pacienții din lotul de bază au aplicat terapia refractivă, cei din lotul control – corecția optică. Rezultatele obținute s-au prelucrat la un computer personal cu ajutorul pachetului de programe pentru analiză statistică „Statistica for Windows, Release 11.0 StatSoft, Inc.” (SUA). Pentru toate tipurile de analiză statistică datele s-au considerat veridice când $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Pacienții incluși în studiu au aplicat lentilele nocturne Paragon CRT-100 în fiecare noapte, pe parcursul a 36 de luni, cu schimbarea lentilelor o dată pe an. Indicii obiectivi și subiectivi au fost studiați în termenii: inițial, 1-a, a 7-a, a 14-a zi, 1, 3, 6, 12, 24 și 36 de luni.

În figura 1 este ilustrată dinamica acuității vizuale (AV) pe parcursul studiului la pacienții, care au utilizat lentile de noapte.

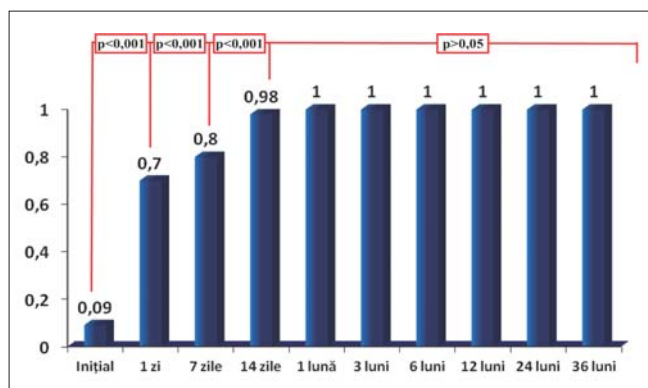


Fig. 1. Dinamica acuității vizuale inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

La inițierea tratamentului refractiv, AV fără corecție a constituit în medie $0,09 \pm 0,01$, în prima zi de utilizare a lentilelor, AV s-a majorat cu 0,61 (până la $0,7 \pm 0,04$; $p < 0,001$), la două săptămâni de folosire a lentilelor, AV a constituit $0,9 \pm 0,07$, diferența de datele inițiale fiind înalt veridică din punct de vedere statistic ($p < 0,001$). Începând cu a 14-a zi și până la 36 de luni de tratament refractiv, AV la acești pacienți a fost stabilă și a constituit în medie $1,0 \pm 0,01$, iar diferența de datele inițiale a fost înalt veridică ($p < 0,001$). De asemenea, este important de remarcat că pe parcursul perioadei de supraveghere, valoarea AV s-a menținut la un nivel constant în 99,9% cazuri, iar diferențe statistice veridice nu s-au depistat în niciun caz ($p < 0,05$). Dinamica AV a avut o evoluție similară, indiferent de gradul de miopie, vârstă sau prezența sau lipsa factorului ereditar.

În figura 2 este ilustrată dinamica sferoechivalentului pe parcursul studiului la pacienții, care au utilizat lentile de noapte.

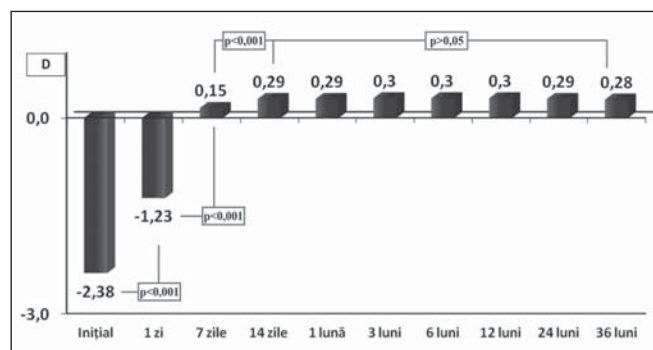


Fig. 2. Dinamica sferoechivalentului inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

Datele prezentate în figura 2 arată că aplicarea terapiei refractive a determinat diminuarea sferoechivalentului cu 48,1% (de la $-2,38 \pm 2,1$ D până la $-1,23 \pm 2,0$ D) în prima zi, diferența fiind statistic veridică ($p < 0,001$). În perioada

ulterioară de supraveghere (14 zile-36 de luni) valoarea sferoecivalentului s-a modificat neesențial, fluctuația între valoarea minimă și maximă fiind statistic neesențială ($0,3 \pm 0,02$ D la 3, 6 și 12 luni și $0,28 \pm 0,03$ D la 24 de luni, respectiv; $p > 0,05$). Rezultatele obținute demonstrează că terapia refractivă are un efect stabil asupra sferoecivalentului.

Figura 3 ilustrează dinamica keratometriei pe parcursul studiului la pacienții care au utilizat lentile de noapte.

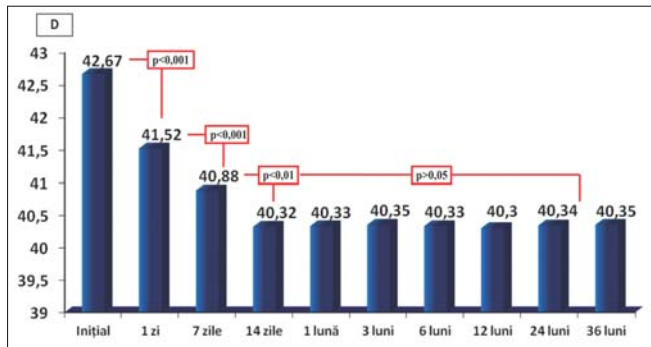


Fig. 3. Keratometria zonei centrale a corneei inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

Datele prezentate în figura 3 demonstrează că aplicarea terapiei refractive determină diminuarea keratometriei corneei pe centru în medie cu 5,5% (de la $42,67 \pm 2,2$ D până la $40,32 \pm 2,0$ D) după 14 zile, diferența fiind înalt veridică statistic ($p < 0,001$). Pe parcursul studiului (în perioada 14 zile – 36 de luni) valoarea keratometriei centrale nu a suferit modificări esențiale, fluctuația între valoarea minimă și maximă fiind statistic neesențială ($40,3 \pm 2,1$ D la 12 luni și $40,35 \pm 2,3$ D la 3 și 36 de luni, respectiv; $p > 0,05$).

Figura 4 ilustrează dinamica keratometriei pe parcursul studiului la pacienții care au utilizat lentile de noapte.

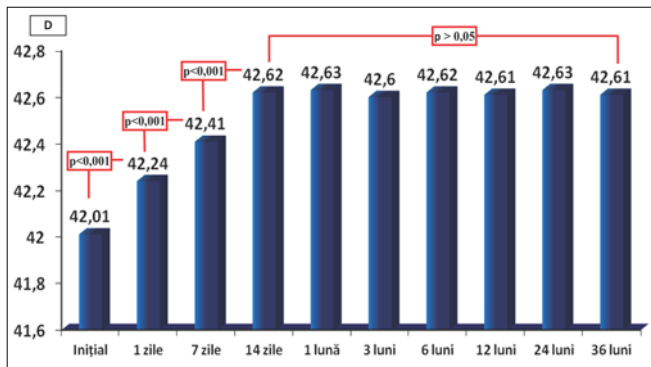


Fig. 4. Keratometria zonei paracentrale a corneei inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

Datele prezentate în figura 4 ilustrează eficiența terapiei refractive asupra keratometriei zonei paracentrale a corneei, care a determinat majorarea indicelui keratometric al regiunii paracentrale a corneei cu 1,5% (de la $42,01 \pm 0,2$ D până la $42,62 \pm 0,07$ D) la a 14-a zi, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$). În perioada ulterioară de supraveghere (14 zile – 36 de luni), valoarea keratometriei paracentrale nu a prezentat devieri esențiale, fluctuația între valoarea mini-

mă și maximă fiind statistic neesențială ($42,6 \pm 0,04$ D la 3 luni și $42,63 \pm 0,05$ D la 24 de luni, respectiv; $p > 0,05$).

În figura 5 este ilustrată dinamica pahimetriei pe centru, pe parcursul studiului la pacienții care au utilizat lentile de noapte.

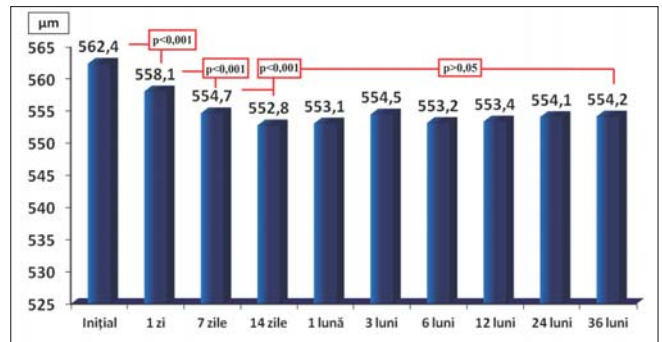


Fig. 5. Pahimetria zonei centrale a corneei inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

Datele prezentate în figura 5 arată că aplicarea terapiei refractive a determinat modificarea grosimii corneei pe centru cu 1,7% (de la $562,4 \pm 2,1$ μm până la $552,8 \pm 2,0$ μm, cu 9,6 μm) la a 14-a zi, diferența fiind statistic veridică ($p < 0,001$). În perioada ulterioară de supraveghere (14 zile – 36 de luni) valoarea pahimetriei pe centru s-a modificat neesențial, fluctuația între valoarea minimă și maximă fiind statistic neesențială ($552,8 \pm 2,0$ μm la 14 zile și $554,4 \pm 1,8$ μm la 3 luni, respectiv; $p > 0,05$). Rezultatele obținute demonstrează că terapia refractivă are efect stabil asupra grosimii corneei, fără a influența esențial parametrii anatomici ai țesutului cornean.

În figura 6 este prezentată evoluția grosimii corneei în zona paracentrală sub influența terapiei refractive.

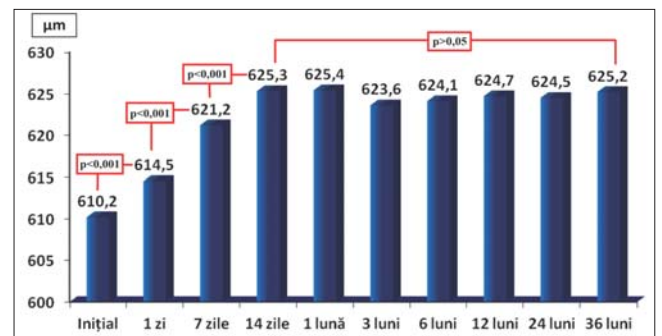


Fig. 6. Pahimetria zonei paracentrale inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

Evaluând figura 6, putem concluziona că aplicarea terapiei refractive a determinat majorarea grosimii regiunii paracentrale a corneei cu 2,5% (de la $610,2 \pm 4,2$ μm până la $625,3 \pm 4,7$ μm, cu 15,1 μm) la a 14-a zi, diferența fiind statistic veridică ($p < 0,001$). În perioada ulterioară de supraveghere (14 zile – 36 de luni), valoarea pahimetriei paracentrale nu a suferit o modificare esențială, fluctuația între valoarea minimă și maximă fiind statistic neesențială ($623,6 \pm 4,7$ μm la 3 luni și $625,3 \pm 4,7$ μm la 14 zile, respectiv; $p > 0,05$).

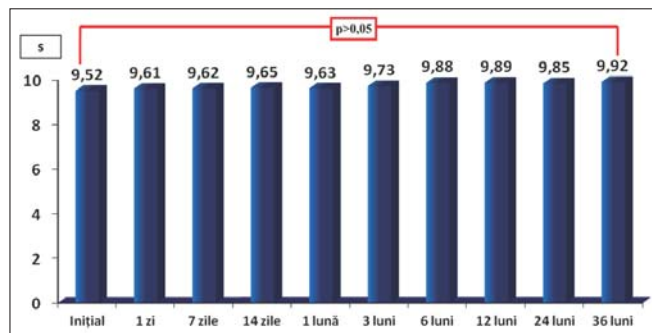


Fig. 7. Valoarea indicelui NIBUT inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

Datele prezentate în figura 7 ilustrează dinamica indicelui NIBUT la ochii, care au aplicat lentile de noapte pe parcursul a 36 de luni. Din figură se poate vedea că indicele NIBUT a rămas practic stabil pe parcursul perioadei de studiu, diferența între valoarea minimă și cea maximă fiind statistic nesemnificativă ($9,52 \pm 0,22$ s inițial și $9,92 \pm 0,25$ s la 36 de luni, respectiv; $p > 0,05$).

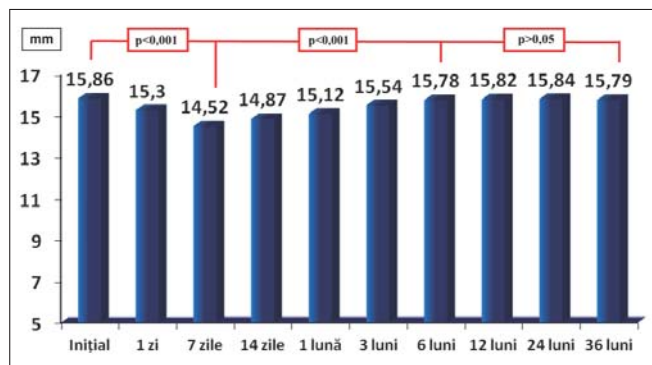


Fig. 8. Valoarea PIO inițial și după aplicarea lentilelor de noapte.

Din datele prezentate în figura 8, se observă diminuarea tranzitorie a PIO în primele 6 luni de aplicare a lentilelor Paragon CRT 100, după care indicele dat a atins valori similare cu cea inițială. La început, PIO a constituit $15,86 \pm 0,24$ mm Hg și a diminuat cu $1,34$ mm Hg (până la $14,52 \pm 0,18$ mm Hg) la a 7-a zi de la prima aplicare a lentilelor de noapte ($p < 0,001$). În perioada de la a 7-a zi până la 6 luni, valoarea PIO a crescut treptat de la $14,52 \pm 0,18$ mm Hg până la $15,78 \pm 0,17$ mm Hg (cu $1,26$ mm Hg), diferența fiind statistic înalt veridică ($p < 0,001$). În perioada de la 6 până la 36 de luni, PIO a rămas stabilă, diferența între valori fiind statistic neveridică ($p > 0,05$). Valoarea PIO la 36 de luni de aplicare a lentilelor Paragon CRT 100 a constituit $15,79 \pm 0,14$ mm Hg, diferența față de datele inițiale fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Datele obținute arată o micșorare statistic semnificativă a PIO în primele 7 zile de la aplicarea lentilelor de noapte, cu revenirea ei la valorile inițiale în medie la 6 luni, fiind stabile până la 36 de luni. În literatura de specialitate este demonstrat prin analiza proprietăților biomecanice a corneei că, după aplicarea lentilelor ortocheratologice, are loc reducerea

esențială a indicilor biomecanici corneeni, pe parcursul primei săptămâni, după care are loc restabilirea treptată a lor până la valorile inițiale, în medie, după 6 luni [7]. Luând în considerație faptul că în studiul nostru nu am analizat indicii biomecanici, iar indicii studiați au manifestat o dinamică stabilă, putem presupune că modificarea tranzitorie a PIO depinde direct de modificările biomecanice tranzitorii ale corneei.

Pacienții din lotul de bază au aplicat lentilele nocturne Paragon CRT-100 conform recomandărilor standard. Pentru aprecierea obiectivă a efectului terapeutic, pacienții au fost instruiți să întrerupă terapia refractivă pentru 2 săptămâni, înainte de efectuarea investigațiilor. Indicii obiectivi și subiectivi au fost evaluați în termenii: inițial, la 1, 2 și 3 ani pentru a fi în corelare cu gradientul anual de progresare a miopiei.

În figura 9 este prezentată modificarea AV necorijată, sub influența tratamentului aplicat.

În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 7-16 ani, valoarea inițială a AV a fost de $0,17 \pm 0,05$ și $0,28 \pm 0,07$, respectiv, în lotul de bază și control, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Utilizarea terapiei refractive a determinat majorarea AV peste un an cu 35,3% (de la $0,17 \pm 0,04$ până la $0,23 \pm 0,04$; $p < 0,05$); în comparație cu lotul control, unde AV a diminuat cu 25% (de la $0,28 \pm 0,03$ până la $0,21 \pm 0,03$; $p < 0,05$). După 2 și 3 ani de tratament, în lotul de bază, AV a rămas nemodificată și a constituit $0,23 \pm 0,03$ și $0,23 \pm 0,02$, respectiv ($p > 0,05$). În lotul control, AV a diminuat cu 4,8% (până la $0,20 \pm 0,02$; $p > 0,05$) în anul 2 și cu 5,0% în anul 3 (până la $0,19 \pm 0,02$; $p > 0,05$), diferențele de datele inițiale fiind nesemnificative din punct de vedere statistic. Lipsa diminuării statistic veridice a AV în lotul de bază confirmă superioritatea terapiei refractive asupra corecției optice. În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 17-19 ani, s-a observat o dinamică diferită a indicelui AV. Inițial, acesta a fost egal cu $0,19 \pm 0,06$ în lotul de bază și $0,28 \pm 0,08$ în lotul control ($p > 0,05$). Aplicarea terapiei refractive a determinat diminuarea nesemnificativă a AV peste un an cu 10,5% (de la $0,19 \pm 0,02$ până la $0,17 \pm 0,03$; $p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde AV a avut o dinamică semnificativă statistic și a diminuat cu 25,0% (de la $0,28 \pm 0,03$ până la $0,23 \pm 0,02$; $p < 0,05$). La examinarea ochilor după 2 și 3 ani, în lotul de bază AV nu s-a modificat și a fost egală cu $0,17 \pm 0,03$ și $0,17 \pm 0,02$ ($p > 0,05$), respectiv. În lotul control, AV a scăzut în continuare cu 8,7% (până la $0,21 \pm 0,03$; $p > 0,05$) și a rămas la aceeași valoare după 3 ani de tratament. Diferențele între datele obținute în loturi sunt statistic veridice după 3 ani de terapie. Datele obținute confirmă eficiența semnificativă a lentilelor de noapte asupra AV, în comparație cu corecția optică la lotul dat de ochi. În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 7-16 ani, valoarea inițială a AV a fost egală cu $0,09 \pm 0,01$ și $0,06 \pm 0,01$, respectiv. Utilizarea terapiei refractive pe parcursul a 3 ani nu a afectat AV, care a rămas practic la valoarea inițială ($0,09 \pm 0,01$; $p > 0,05$). Aplicarea corecției optice (lotul control) timp de 3 ani, a determinat micșorarea AV cu 16,7% (de la

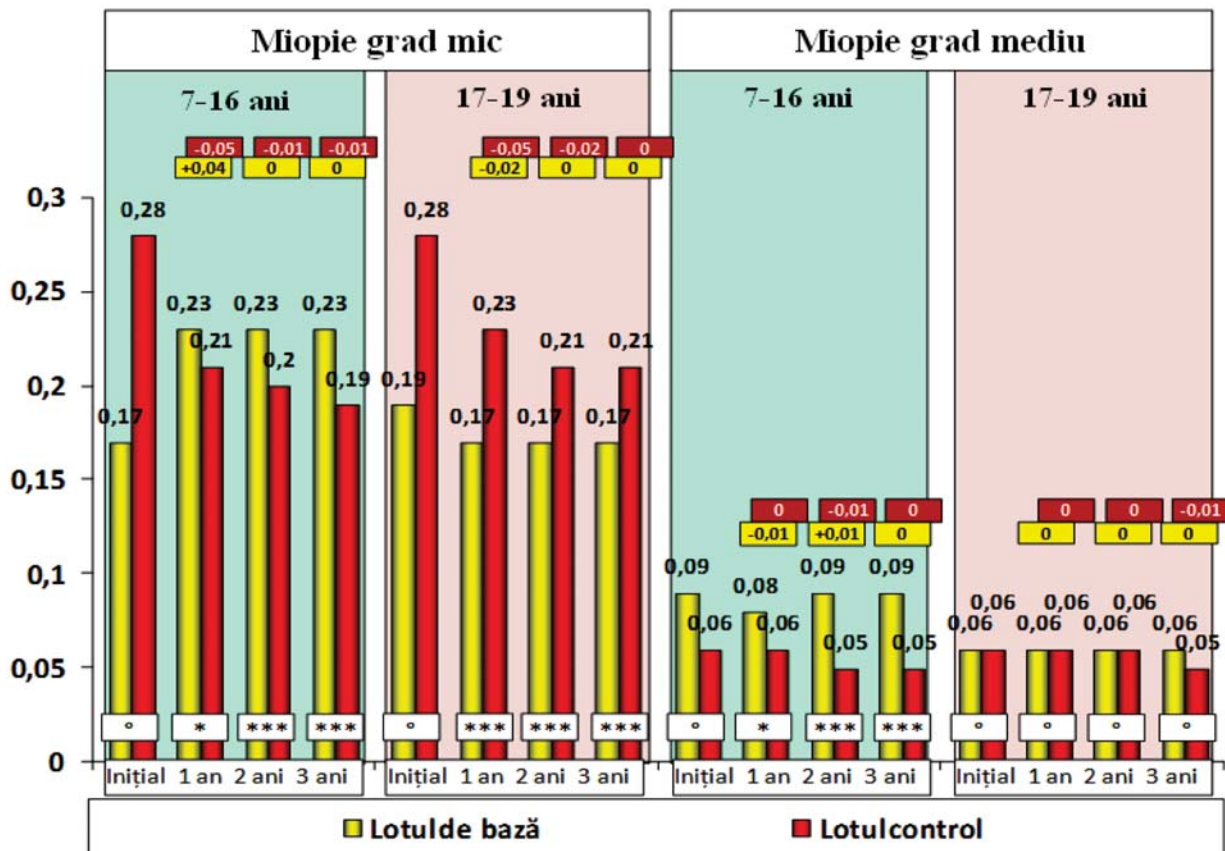


Fig. 9. Evoluția comparativă a AV necorijate pe parcursul studiului.

Notă: - p > 0,05; * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

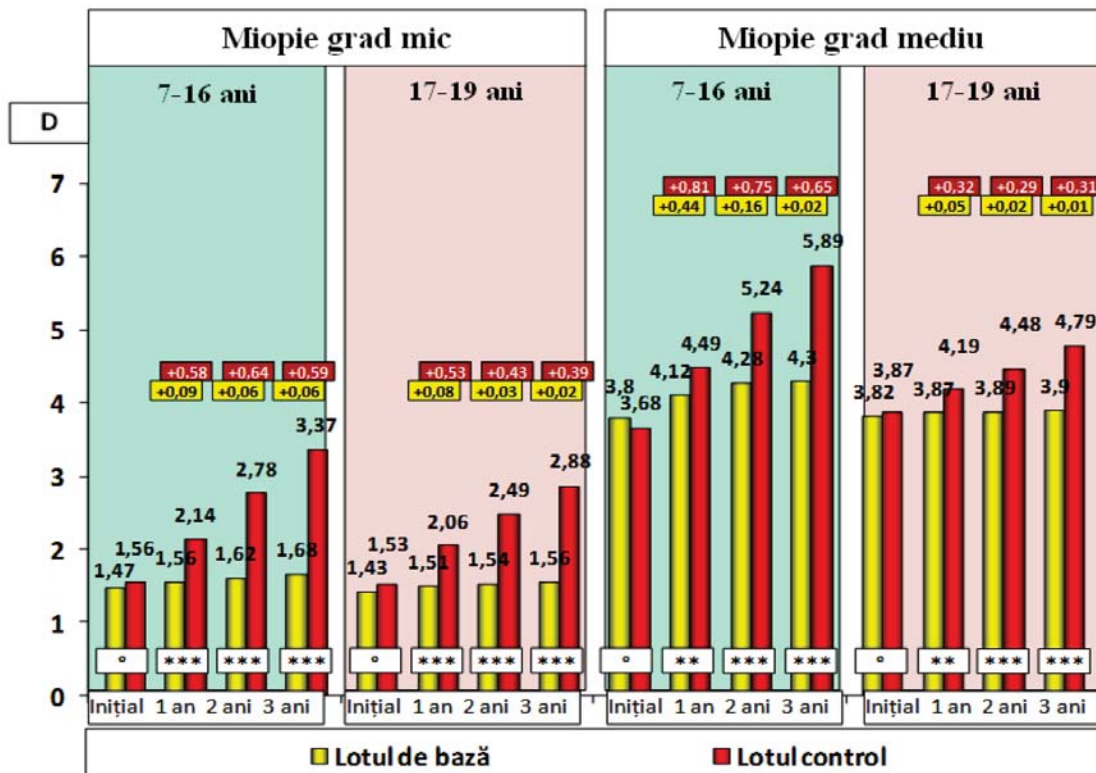


Fig. 10. Evoluția comparativă a sferoechivalentului pe parcursul perioadei de studiu în dependență de gradul miopiei, vârsta bolnavilor și tratamentul aplicat.

Notă: - p > 0,05; * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

0,06 ± 0,01 până la 0,05 ± 0,01), însă fără diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$). Diferența între datele inițiale și cele obținute în loturi este statistic ne semnificativă, ceea ce demonstrează o progresie similară a AV la pacienții cu vârsta de 7-16 ani și grad mediu de miopie, indiferent de terapia aplicată. În lotul de ochi cu grad mediu de miopie și vârsta de 17-19 ani, AV a avut dinamică ne semnificativă, indiferent de tratamentul aplicat. Astfel, pe parcursul a 3 ani, aplicarea terapiei refractive nu a provocat modificarea AV, care a constituit 0,06 ± 0,01 pe tot parcursul studiului ($p > 0,05$), iar corecția optică a determinat diminuarea AV cu 16,7% (de la 0,06 ± 0,01 până la 0,05 ± 0,01; $p > 0,05$), în ambele cazuri diferențele fiind statistic neesențiale.

În figura 10 este ilustrată evoluția indicilor sferoechivalentului pe parcursul perioadei de studiu, în dependență de gradul miopiei, vârsta bolnavilor și tratamentul aplicat, care arată că terapia refractivă a manifestat o influență mai benefică, indiferent de vârstă și gradul miopiei, în comparație cu lotul control.

La ochii cu miopie de grad mic și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea sferoechivalentului s-a majorat de 1,1 ori (de la $-1,47 \pm 0,08$ D până la $-1,56 \pm 0,10$ D – cu $-0,09$ D; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de 1,3 ori față de datele inițiale (de la $-1,56 \pm 0,08$ D până la $-2,14 \pm 0,12$ D – cu $-0,57$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, sferoechivalentul s-a majorat față de datele inițiale de 1,3 ori (până la $-1,62 \pm 0,14$ D – cu $-0,15$ D; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – de 1,7 ori (până la $-2,78 \pm 0,16$ D – cu $-1,22$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, sferoechivalentul s-a majorat de 1,4 ori (până la $-1,68 \pm 0,13$ D – cu $-0,21$ D; $p > 0,05$) în comparație cu lotul control, unde același indice a crescut de 2,1 ori (până la $-3,37 \pm 0,19$ D – cu $-1,81$ D; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. Din datele obținute, putem observa că media sferoechivalentului în lotul control a atins media egală cu valoarea miopiei de grad mediu, unde 55,0% ($n = 11$) din ochii incluși în studiu au ajuns la miopie grad mediu. La ochii cu miopie grad mic și vârsta de 7-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea sferoechivalentului s-a majorat de 1,1 ori (de la $-1,43 \pm 0,07$ D până la $-1,51 \pm 0,08$ D – cu $-0,08$ D; $p > 0,05$) în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de 1,4 ori față de datele inițiale (de la $-1,53 \pm 0,08$ D până la $-2,06 \pm 0,12$ D – cu $-0,53$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, sferoechivalentul s-a majorat față de datele inițiale de 1,1 ori (până la $-1,54 \pm 0,09$ D – cu $-0,09$ D; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – de 1,6 ori (până la $-2,49 \pm 0,15$ D – cu $-0,96$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, sferoechivalentul s-a majorat de 1,1 ori (până la $-1,56 \pm 0,1$ D – cu $-0,11$ D; $p > 0,05$) în comparație cu lotul control, unde același indice a crescut de 1,9 ori (până la $-2,88 \pm 0,17$ D – cu $-1,35$ D; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice,

ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. La ochii cu miopie grad mediu și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea sferoechivalentului s-a majorat de 1,1 ori (de la $-3,8 \pm 0,21$ D până la $-4,12 \pm 0,22$ D – cu $-0,31$ D; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de 1,2 ori față de datele inițiale (de la $3,68 \pm 0,2$ D până la $-4,49 \pm 0,26$ D – cu $-0,81$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, sferoechivalentul s-a majorat față de datele inițiale de 1,2 ori (până la $-4,28 \pm 0,24$ D – cu $-0,48$ D; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – de 1,6 ori (până la $-5,24 \pm 0,29$ D – cu $-1,56$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, sferoechivalentul s-a majorat de 1,3 ori (până la $-4,3 \pm 0,26$ D – cu $-0,5$ D; $p < 0,05$) în comparație cu lotul control, unde același indice a crescut de 1,9 ori (până la $-5,89 \pm 0,31$ D – cu $-1,31$ D; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. La ochii cu miopie grad mediu și vârsta de 17-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea sferoechivalentului s-a majorat neesențial (de la $-3,82 \pm 0,15$ D până la $-3,87 \pm 0,14$ D – cu $-0,05$ D; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de 1,1 ori față de datele inițiale (de la $-3,87 \pm 0,17$ D până la $-4,19 \pm 0,26$ D – cu $-0,32$ D; $p < 0,05$). Pe parcursul anului următor, sferoechivalentul s-a majorat ne semnificativ față de datele inițiale în lotul de bază – de 1,1 ori (până la $-3,89 \pm 0,14$ D – cu $-0,07$ D; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică – de 1,2 ori (până la $-4,48 \pm 0,25$ D – cu $-0,61$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, sferoechivalentul practic a rămas nemodificat și a constituit $-3,9 \pm 0,16$ D (s-a majorat cu $-0,08$ D față de datele inițiale; $p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde același indice a crescut de 1,2 ori (până la $-4,79 \pm 0,27$ D – cu $-0,92$ D; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică.

În figura 11 este ilustrată evoluția cilindrului pe parcursul perioadei de studiu, în dependență de gradul miopiei, vârsta bolnavilor și tratamentul aplicat, care arată că valoarea cilindrului pe parcursul studiului a avut o evoluție practic stabilă indiferent de tratamentul aplicat, diferențele fiind statistic neveridice.

În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 7-16 ani, valoarea inițială a cilindrului a fost omogenă între lotul de bază și control ($0,48 \pm 0,03$ și $0,53 \pm 0,04$, respectiv), diferența fiind statistic ne semnificativă ($p > 0,05$). Utilizarea terapiei refractive pe parcursul studiului nu a determinat modificarea cilindrului, care a rămas stabil. În lotul control, cilindrul s-a majorat cu 1,9% (până la $0,54 \pm 0,04$; $p > 0,05$). După 2 ani de tratament, în lotul control, cilindrul s-a majorat cu 3,8% (până la $0,55 \pm 0,04$; $p > 0,05$). În anul 3, valoarea cilindrului a avut, de asemenea, o evoluție relativ stabilă. În lotul de bază, indicele dat a rămas neschimbat și a constituit $0,48 \pm 0,04$ ($p > 0,05$), în lotul control ace-

ta s-a majorat nesemnificativ – cu 5,7% (până la $0,56 \pm 0,04$; $p > 0,05$). Diferența între datele obținute sunt statistic nesemnificative, atât în cadrul loturilor, cât și între loturi. În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 17-19 ani, s-a observat o dinamică similară a indicelui cilindric. Inițial acesta a fost omogen între loturi: $0,54 \pm 0,04$ în lotul de bază și $0,58 \pm 0,04$ în lotul control, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Aplicarea terapiei refractive a determinat majorarea indicelui cilindric pe parcursul studiului, însă cu diferențe statistic nesemnificative. Astfel, în primul an, acesta a rămas stabil ($0,54 \pm 0,05$; $p > 0,05$), în anul 2 s-a majorat cu 3,7% (până la $0,56 \pm 0,04$; $p > 0,05$) și în anul 3 – cu 7,4% (până la $0,58 \pm 0,04$; $p > 0,05$). În lotul control, s-a înregistrat o evoluție similară: după 1 an cu corecție optică, indicele cilindricului s-a majorat cu 1,7% (de la $0,58 \pm 0,04$ până la $0,59 \pm 0,05$; $p > 0,05$), după 2 ani – cu 3,5% (până la $0,6 \pm 0,05$; $p > 0,05$) și după 3 ani, a rămas stabil și egal cu $0,6 \pm 0,05$ ($p > 0,05$). În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 7-16 ani, valoarea inițială a cilindricului a fost omogenă între lotul de bază și control ($0,53 \pm 0,05$ și $0,54 \pm 0,05$, respectiv), diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). După 1 an de studiu, valoarea indicelui a rămas neschimbată în lotul control și s-a majorat cu 1,7% (până la $0,55 \pm 0,05$; $p > 0,05$) și s-a majorat cu 1,7% (până la $0,56 \pm 0,05$; $p > 0,05$). Examenul la 2 ani de tratament a înregistrat o majorare nesemnificativă a indicelui cilindric în lotul control cu 1,6% (până la $0,63 \pm 0,05$; $p > 0,05$) și a rămas stabil în lotul de bază.

După 3 ani de tratament, indicele cilindric s-a majorat cu 3,5% (până la $0,6 \pm 0,05$; $p > 0,05$) în lotul de bază și cu 4,8% (până la $0,65 \pm 0,06$; $p > 0,05$), în lotul control. Diferența între datele inițiale și cele obținute în loturi sunt statistic neveridice în cadrul fiecărui lot și între loturi. În lotul de ochi cu grad mediu de miopie și vârsta de 17-19 ani, cilindricul a avut o dinamică pozitivă, dar neînsemnată, indiferent de tratamentul aplicat. Datele inițiale au fost omogene în ambele loturi: $0,48 \pm 0,03$ și $0,5 \pm 0,04$ în lotul de bază și control, respectiv ($p > 0,05$). La finele studiului, datele au fost practic similare cu cele precedente și au constituit $0,49 \pm 0,03$ și $0,51 \pm 0,04$ în lotul de bază și control, respectiv ($p > 0,05$). În pofida unei dinamici crescânde a indicelui de sfericitate, aceasta a fost statistic nesemnificativă pe parcursul întregului studiu, atât în cadrul loturilor, cât și între ele ($p > 0,05$).

Figura 12 ilustrează dinamica comparativă a valorii axului, în dependență de metoda utilizată pe parcursul studiului și arată că valoarea acestuia a avut o evoluție practic stabilă cu diferențe statistic neveridice, indiferent de tratamentul aplicat.

În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 7-16 ani, valoarea inițială a axului a fost $102,2 \pm 23,4$ grade și $87,2 \pm 14,2$ grade în lotul de bază și control, respectiv, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Utilizarea terapiei refractive pe parcursul primului an de studiu a de-

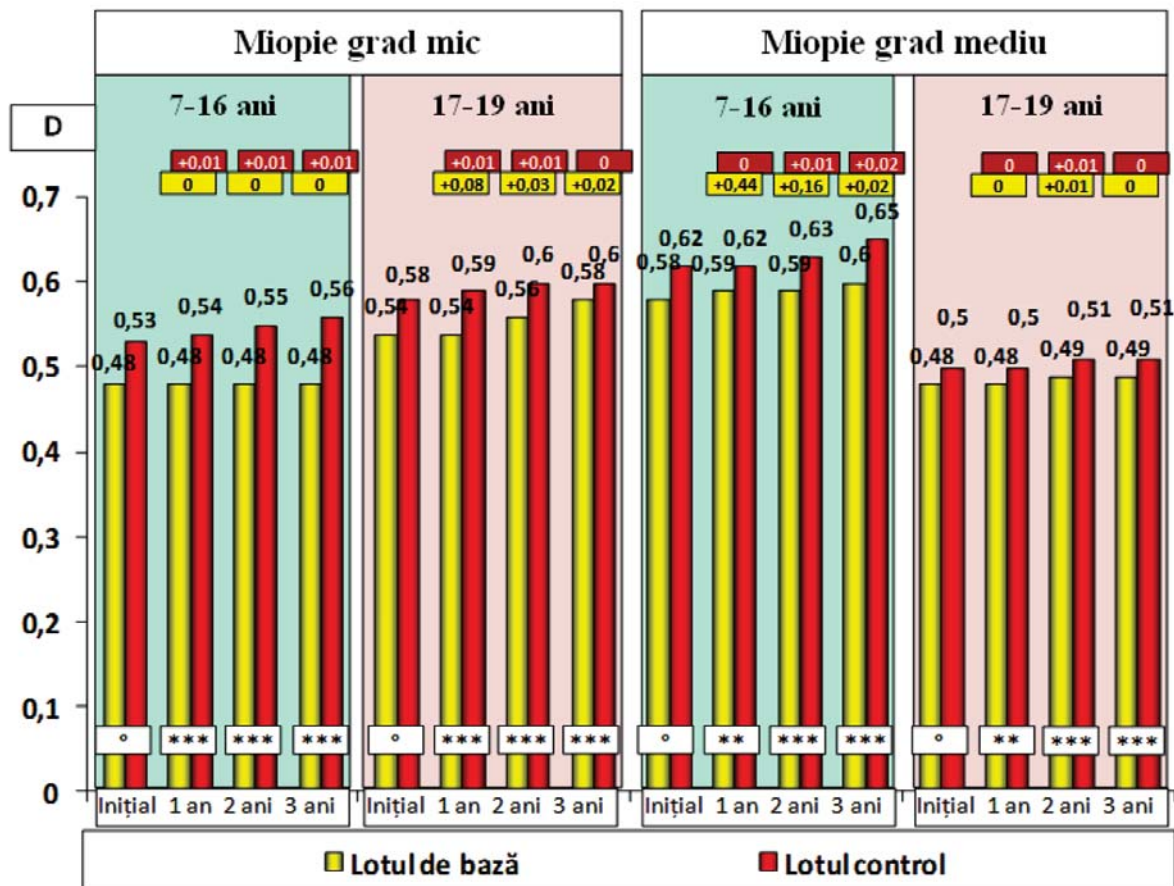


Fig. 11. Evoluția comparativă a cilindricului pe parcursul studiului.

Notă: - $p > 0,05$; * - $p < 0,05$.

terminat modificarea nesemnificativă a axului până la $102,7 \pm 24,1$ grade (cu 0,5 grade, $p > 0,05$). În lotul control, axul s-a majorat până la $88,1 \pm 15,7$ grade (cu 0,9 grade, $p > 0,05$). După 2 ani de tratament, în lotul de bază, axul a rămas nemodificat și a constituit $102,7 \pm 22,4$ grade ($p > 0,05$), în lotul control s-a micșorat până la $88,0 \pm 17,2$ grade (cu 0,1 grade, $p > 0,05$). În anul 3, valoarea axului a avut, de asemenea, o evoluție relativ stabilă. În lotul de bază, indicele dat s-a micșorat, însă statistic nesemnificativ, și a constituit $100,6 \pm 20,6$ (cu 2,1 grade, $p > 0,05$), în lotul control – până la $87,3 \pm 12,1$ grade (cu 0,7 grade, $p > 0,05$). Diferența între datele obținute sunt statistic nesemnificative atât în cadrul loturilor, cât și între loturi. În lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 17-19 ani s-a observat o dinamică similară a axului. Inițial, acesta a constituit $76,9 \pm 10,2$ grade în lotul de bază și $82,0 \pm 14,4$ grade în lotul control. Aplicarea terapiei refractive a determinat majorarea axului pe parcursul studiului, însă cu diferențe nesemnificative statistic. Astfel, în primul an, acesta s-a micșorat cu până la $76,5 \pm 12,1$ grade (cu 0,4 grade $p > 0,05$), în anul 2 – până la $76,4 \pm 16,2$ grade (cu 0,1 grade, $p > 0,05$) și în anul 3 a rămas neschimbat ($76,4 \pm 14,4$ grade, $p > 0,05$). În lotul control, s-a înregistrat o evoluție similară: după 1 an cu corecție optică, axul s-a micșorat până la $81,4 \pm 17,1$ grade (cu 0,6 grade; $p > 0,05$), după 2 ani s-a majorat până la $81,5 \pm 15,2$ grade (cu 0,1 grade, $p > 0,05$) și după 3 ani – până la $81,7 \pm 16,1$ grade (cu 0,2 grade, $p > 0,05$). În

lotul de ochi cu grad mic de miopie și vârsta de 7-16 ani, valoarea inițială a axului a fost $72,8 \pm 20,1$ grade în lotul de bază și $69,2 \pm 16,4$ grade. După 1 an de studiu, valoarea indicelui s-a micșorat în lotul de bază până la $72,4 \pm 21,2$ ($p > 0,05$) și s-a majorat până la $69,7 \pm 14,7$ grade în lotul control ($p > 0,05$). Examenul la 2 ani de tratament, a înregistrat o majorare nesemnificativă a valorii axului în lotul de bază până la $72,6 \pm 24,8$ (cu 0,2 grade, $p > 0,05$) și o micșorare în lotul control până la $69,4 \pm 17,7$ (cu 0,2 grade, $p > 0,05$). După 3 ani de tratament, indicele axului s-a micșorat până la $72,4 \pm 22,9$ grade în lotul de bază (cu 0,2 grade, $p > 0,05$) și s-a majorat până la $69,9 \pm 15,2$ grade (cu 0,5 grade, $p > 0,05$) în lotul control. Diferența între datele inițiale și cele obținute în loturi sunt statistic neveridice în cadrul fiecărui lot și între loturi. În lotul de ochi cu grad mediu de miopie și vârsta de 17-19 ani, axul a avut dinamică pozitivă, dar neînsemnată, indiferent de tratamentul aplicat. Datele inițiale au constituit $91,7 \pm 32,3$ grade și $65,0 \pm 20,6$ grade, în lotul de bază și control, respectiv. După un an de terapie specifică, valorile inițiale au rămas nemodificate în lotul control ($91,7 \pm 30,2$ grade, $p > 0,05$) și s-a majorat neînsemnat în lotul de bază (până la $65,5 \pm 22,4$ grade, $p > 0,05$). După 2 ani de terapie, axul s-a majorat nesemnificativ în ambele loturi: până la $91,8 \pm 35,8$ grade (cu 0,1 grade, $p > 0,05$) în lotul de bază și până la $66,5 \pm 20,4$ grade (cu 1 grad, $p > 0,05$), în lotul control. La finele studiului, datele au fost similare cu cele precedente și

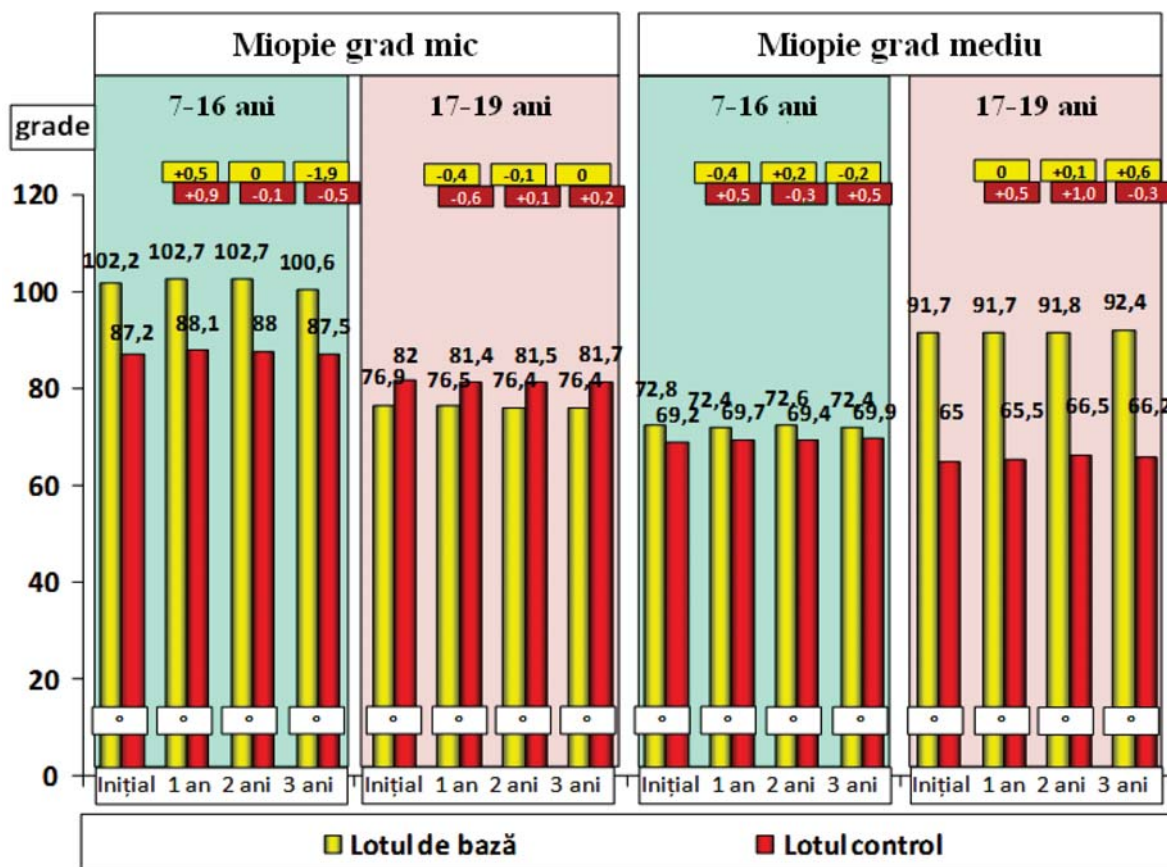


Fig. 12. Evoluția comparativă a axului pe parcursul studiului.

Notă: - $p > 0,05$.

au constituit $92,4 \pm 30,5$ grade (cu 0,7 grade mai mult decât inițial, $p > 0,05$) și $66,2 \pm 21,8$ grade (cu 1,2 grade mai mult decât inițial, $p > 0,05$), în lotul de bază și control, respectiv. În pofida unei dinamici crescânde a valorii axului, aceasta a fost statistic ne semnificativă pe parcursul întregului studiu atât în cadrul loturilor, cât și între ele.

Figura 13 ilustrează dinamica RRA în dependență de terapia efectuată de unde se constată o eficacitate mai înaltă asupra evoluției RRA, indiferent de vârstă și gradul miopiei, a terapiei refractive, pe când corecția optică practic nu a influențat indicele dat.

La ochii cu miopie grad mic și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea RRA s-a majorat de 2,4 ori (de la $-2,12 \pm 0,22$ D până la $-5,0 \pm 0,31$ D – cu $-2,88$ D; $p < 0,001$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat a avut o dinamică statistic ne semnificativă (de la $-2,03 \pm 0,21$ D până la $-2,14 \pm 0,22$ D – cu $-0,11$ D; $p > 0,05$). Pe parcursul următorilor ani, valorile RRA au deviat statistic ne semnificativ, indiferent de tratamentul aplicat rămânând practic la același nivel cu primul an de studiu. Terapia refractivă a determinat majorarea RRA după 3 ani, până la $-5,14 \pm 0,31$ D – cu $-3,02$ D; $p < 0,001$. Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. La ochii cu miopie grad mic și vârsta de 7-19 ani, după un an de terapie refractivă

valoarea RRA s-a majorat de 2 ori (de la $-2,22 \pm 0,2$ D până la $-4,45 \pm 0,31$ D – cu $-2,23$ D; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat ne semnificativ din punct de vedere statistic (de 1,1 ori față de datele inițiale: de la $-2,25 \pm 0,24$ D până la $-2,43 \pm 0,23$ D – cu $-0,18$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului 2 de studiu, RRA s-a modificat ne semnificativ în ambele loturi (până la $-2,33 \pm 0,21$ D în lotul control și până la $-5,24 \pm 0,34$ D în lotul de bază după 2 ani de tratament și până la $-2,4 \pm 0,22$ D în lotul control și până la $-5,44 \pm 0,38$ D în lotul de bază după 3 ani). În pofida faptului că diferențele statistice între datele din anii 1, 2 și 3, sunt statistic neveridice în cadrul ambelor loturi, diferențele între loturi au veridicitate statistică înaltă ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. În lotul cu ochi cu miopie de grad mediu și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea RRA s-a majorat de 4,2 ori (de la $-1,33 \pm 0,12$ D până la $-5,56 \pm 0,36$ D – cu $-4,23$ D; $p < 0,001$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat statistic ne semnificativ față de datele inițiale (de la $-1,41 \pm 0,14$ D până la $-1,42 \pm 0,12$ D – cu $-0,01$ D; $p > 0,05$). Pe parcursul anului următor, RRA s-a majorat față de datele inițiale de 4,3 ori (până la $-5,72 \pm 0,24$ D – cu $-3,6$ D; $p < 0,001$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică, unde RRA s-a micșorat până la $-1,35 \pm 0,29$ D (cu $-0,07$ D; $p > 0,05$), însă diminuarea a fost statistic ne semnificativă. După 3 ani

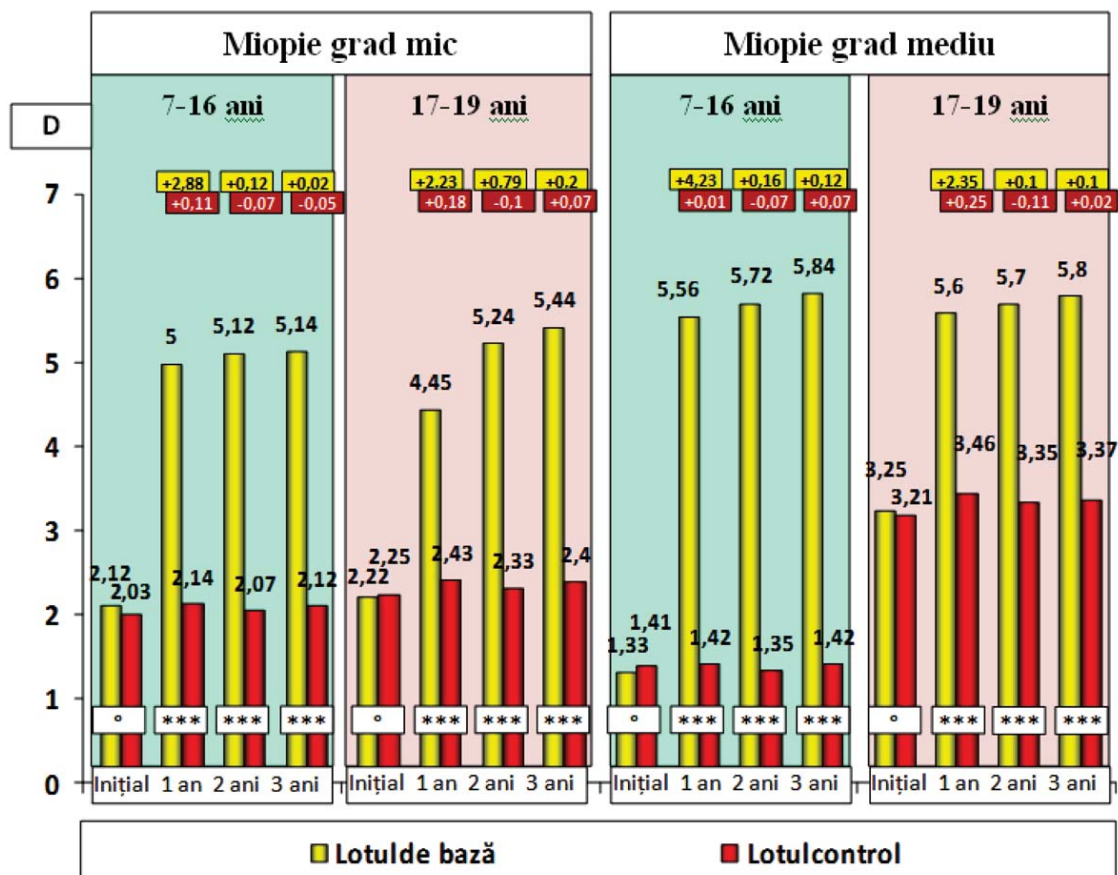


Fig. 13. Evoluția comparativă a RRA pe parcursul studiului.

Notă: - $p > 0,05$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

de terapie refractivă, RRA s-a majorat de 4,4 ori (până la $-5,84 \pm 0,26$ D – cu $-4,51$ D; $p < 0,001$) în comparație cu lotul control, unde același indice a crescut statistic nesemnificativ până la $-1,42 \pm 0,11$ D (cu $-0,01$ D; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. La ochii cu miopie grad mediu și vârsta de 17-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea RRA s-a majorat de 1,7 ori (de la $-3,25 \pm 0,28$ D până la $-5,6 \pm 0,44$ D – cu $-2,35$ D; $p < 0,001$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de 1,1 ori față de datele inițiale (de la $-3,21 \pm 0,27$ D până la $-3,46 \pm 0,26$ D – cu $-0,25$ D; $p > 0,05$), diferența fiind statistic nesemnificativă. Pe parcursul anului următor, RRA s-a majorat nesemnificativ față de datele precedente – până la $-5,7 \pm 0,44$ D (de 1,8 ori; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – până la $-3,35 \pm 0,27$ D (a diminuat cu $-0,11$ D față de datele precedente; $p > 0,05$). După 3 ani de terapie refractivă, RRA a rămas statistic nemodificat față de datele precedente ($5,8 \pm 0,46$ D), însă fiind semnificativ mai însemnat în comparație cu datele inițiale și lotul control, unde același indice a constituit $-3,37 \pm 0,37$ D ($p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. Datele obținute la aplicarea corecției optice sunt sta-

tistic nesemnificative atât în comparație cu datele inițiale, cât și pe parcursul a 3 ani de studiu.

În figura 14, este ilustrată dinamica VAA sub influența tratamentului aplicat timp de 3 ani, unde este demonstrat că aplicarea terapiei refractive a avut eficacitate mai înaltă asupra evoluției VAA, indiferent de vârstă și gradul miopiei, în comparație cu corecția optică.

În lotul cu ochi cu miopie de grad mic și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă a determinat majorarea VAA de 2,4 ori (de la $-4,18 \pm 0,41$ D până la $-10,11 \pm 0,67$ D – cu $-5,93$ D; $p < 0,001$) în comparație cu corecția optică, unde indicele dat a avut dinamică mai puțin evidentă (de la $-4,22 \pm 0,41$ D până la $-5,62 \pm 0,48$ D – cu $-1,4$ D; $p < 0,05$). Pe parcursul următorilor ani, valorile VAA s-au majorat în continuare, însă diferențele au fost statistic nesemnificative, indiferent de tratamentul aplicat, rămânând practic la același nivel cu primul an de studiu. După 2 ani de studiu, VAA s-a majorat până la $-10,33 \pm 0,73$ D sub influența terapiei refractive, în comparație cu $-6,13 \pm 0,51$ D la pacienții, care au aplicat corecția optică; după 3 ani – $-10,34 \pm 0,78$ D în lotul de bază și $-6,3 \pm 0,58$ D în lotul control ($p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive în comparație cu corecția optică. În cadrul fiecărui lot, s-a obținut o dinamică statistic semnificativă doar după primul an de studii. La ochii cu

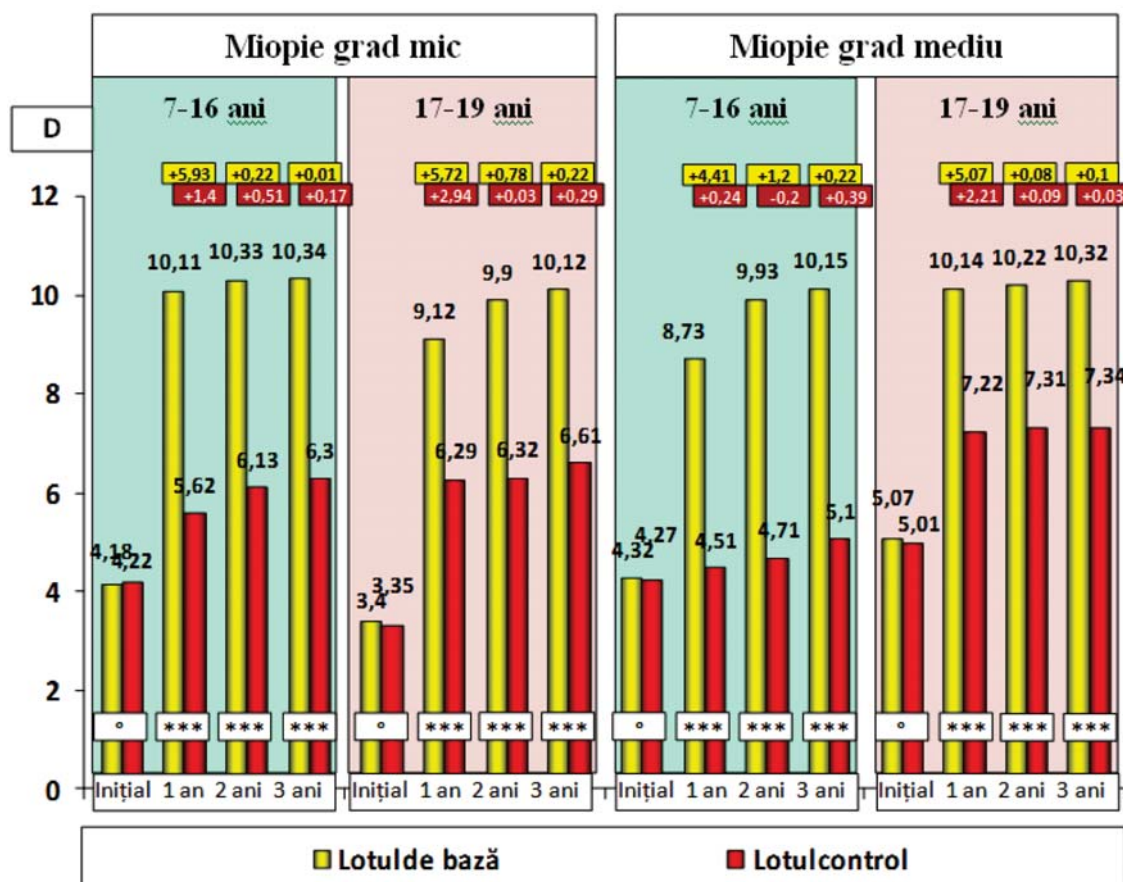


Fig. 14. Evoluția comparativă a VAA pe parcursul studiului.

Notă: – $p > 0,05$; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

miopie grad mic și vârsta de 7-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea VAA s-a majorat de 2,7 ori (de la $-3,4 \pm 0,28$ D până la $-9,12 \pm 0,68$ D – cu $-5,72$ D; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de 1,9 ori față de datele inițiale (de la $-3,35 \pm 0,31$ D până la $-6,29 \pm 0,55$ D – cu $-2,94$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului 2 de studiu, VAA s-a modificat statistic nesemnificativ față de datele precedente în ambele loturi: în lotul de bază – de la $9,12 \pm 0,65$ D până la $-9,9 \pm 0,72$ D (cu $-0,78$ D; $p > 0,05$); în lotul control – de la $6,29 \pm 0,65$ D până la $-6,32 \pm 0,72$ D (cu $-0,03$ D; $p > 0,05$). După 3 ani de tratament, VAA a constituit $10,12 \pm 0,78$ D în lotul de bază și $6,61 \pm 0,54$ D în lotul control, diferențele între loturi fiind statistic semnificative ($p < 0,001$). În pofida faptului că diferențele statistice între datele din anii 1, 2 și 3 sunt statistic neveridice în cadrul ambelor loturi, diferențele între loturi au veridicitate statistică înaltă, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. La bolnavii cu ochi cu miopie de grad mediu și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea VAA s-a majorat de 2 ori (de la $-4,32 \pm 0,37$ D până la $-8,73 \pm 0,71$ D – cu $-4,41$ D; $p < 0,001$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat statistic nesemnificativ față de datele inițiale (de la $-4,27 \pm 0,38$ D până la $-4,51 \pm 0,4$ D – cu $-0,24$ D;

$p > 0,05$). Pe parcursul anului următor, VAA s-a majorat față de datele inițiale de 2,3 ori (până la $-9,93 \pm 0,81$ D – cu $-5,61$ D; $p < 0,001$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică, unde VAA s-a majorat până la $-4,71 \pm 0,42$ D (cu $-0,44$ D; $p > 0,05$), ceea ce a fost nesemnificativ din punct de vedere statistic. După 3 ani de terapie refractivă, în acest lot, VAA s-a majorat de 3,7 ori față de datele inițiale (până la $-10,15 \pm 0,84$ D – cu $-5,83$ D; $p < 0,001$) versus lotul control, unde același indice a crescut statistic nesemnificativ până la $-5,1 \pm 0,44$ D (cu $-0,83$ D; $p > 0,05$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. La ochii cu miopie grad mediu și vârsta de 17-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea VAA s-a majorat de 2 ori (de la $-5,07 \pm 0,43$ D până la $-10,14 \pm 0,44$ D – cu $-5,07$ D; $p < 0,001$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de 1,4 ori față de datele inițiale (de la $-5,01 \pm 0,48$ D până la $-7,22 \pm 0,64$ D – cu $-2,21$ D; $p < 0,01$), diferența fiind statistic veridică. Pe parcursul anului următor, VAA s-a majorat nesemnificativ față de datele precedente – până la $-10,22 \pm 0,84$ D (de 2,1 ori; $p < 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – până la $7,31 \pm 0,64$ D (cu $-0,09$ D față de datele precedente; $p > 0,05$). După 3 ani de terapie refracti-

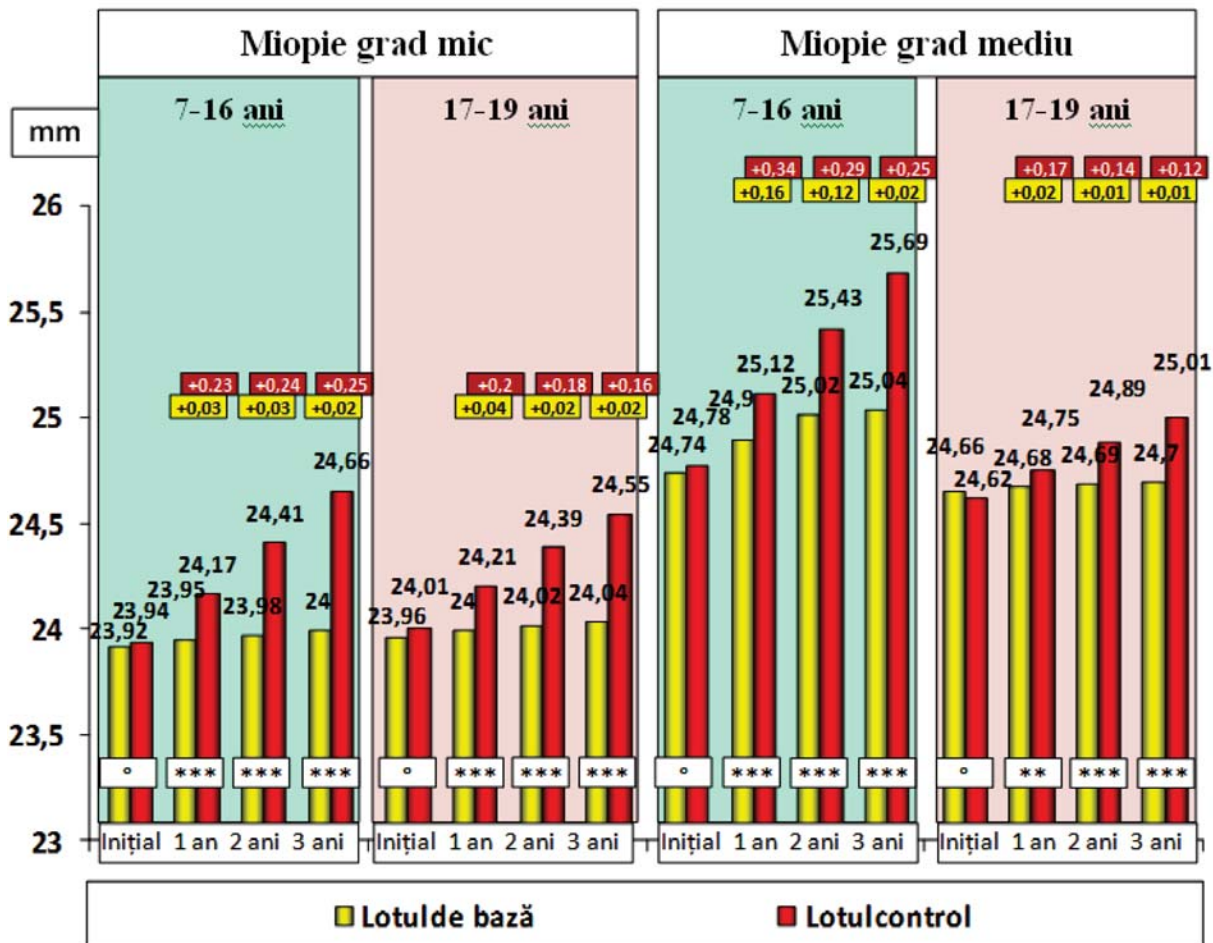


Fig. 15. Evoluția comparativă pe parcursul studiului a AAP.

Notă: – $p > 0,05$; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

vă, VAA a rămas statistic nemodificat față de datele precedente ($10,32 \pm 0,88$ D), însă fiind semnificativ mai însemnat, în comparație cu datele inițiale și lotul control, unde același indice a constituit $-7,34 \pm 0,67$ D ($p < 0,001$). Diferențele între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. Datele obținute la aplicarea corecției optice sunt statistic ne semnificative atât în comparație cu datele inițiale, cât și pe parcursul a 3 ani de studiu.

În figura 15 este ilustrată dinamica AAP în urma aplicării terapiei refractive și corecției optice, unde se vede că terapia refractivă a manifestat o influență mai benefică, în comparație cu lotul de control privind dinamica AAP, indiferent de vârstă și gradul miopiei.

La ochii cu miopie grad mic și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea AAP s-a majorat de la $23,92 \pm 0,08$ mm până la $23,95 \pm 0,10$ mm (cu 0,03 mm; $p > 0,05$) în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de la $23,94 \pm 0,08$ mm până la $24,17 \pm 0,12$ mm (cu 0,23 mm; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, AAP s-a majorat până la $23,98 \pm 0,14$ mm (cu 0,03 mm; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – până la $24,41 \pm 0,16$ mm (cu 0,24 mm; $p < 0,001$). După 3 ani de te-

rapie refractivă, AAP s-a majorat până la $24,0 \pm 0,13$ mm (cu 0,02 mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde același indice a constituit $24,64 \pm 0,19$ mm (s-a majorat cu 0,23 mm față de datele precedente; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază sunt neesențiale, iar în lotul control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive în comparație cu corecția optică. În lotul cu ochi cu miopie grad mic și vârsta de 7-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea AAP s-a majorat cu 0,04 mm (de la $23,96 \pm 0,07$ mm până la $24,0 \pm 0,08$ mm; $p > 0,05$) în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat cu 0,2 mm (de la $24,01 \pm 0,08$ mm până la $24,21 \pm 0,12$ mm; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, în lotul de bază, AAP s-a majorat ne semnificativ cu 0,02 mm față de datele precedente (până la $24,02 \pm 0,09$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde același indice s-a majorat cu 0,18 mm (până la $24,39 \pm 0,15$ mm; $p < 0,001$) diferența fiind statistic veridică. După 3 ani de terapie refractivă, AAP a constituit $24,04 \pm 0,12$ mm și s-a majorat cu 0,02 mm față de datele precedente ($p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde același indice a constituit $24,55 \pm 0,12$ mm și s-a majorat cu 0,16 mm ($p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficien-

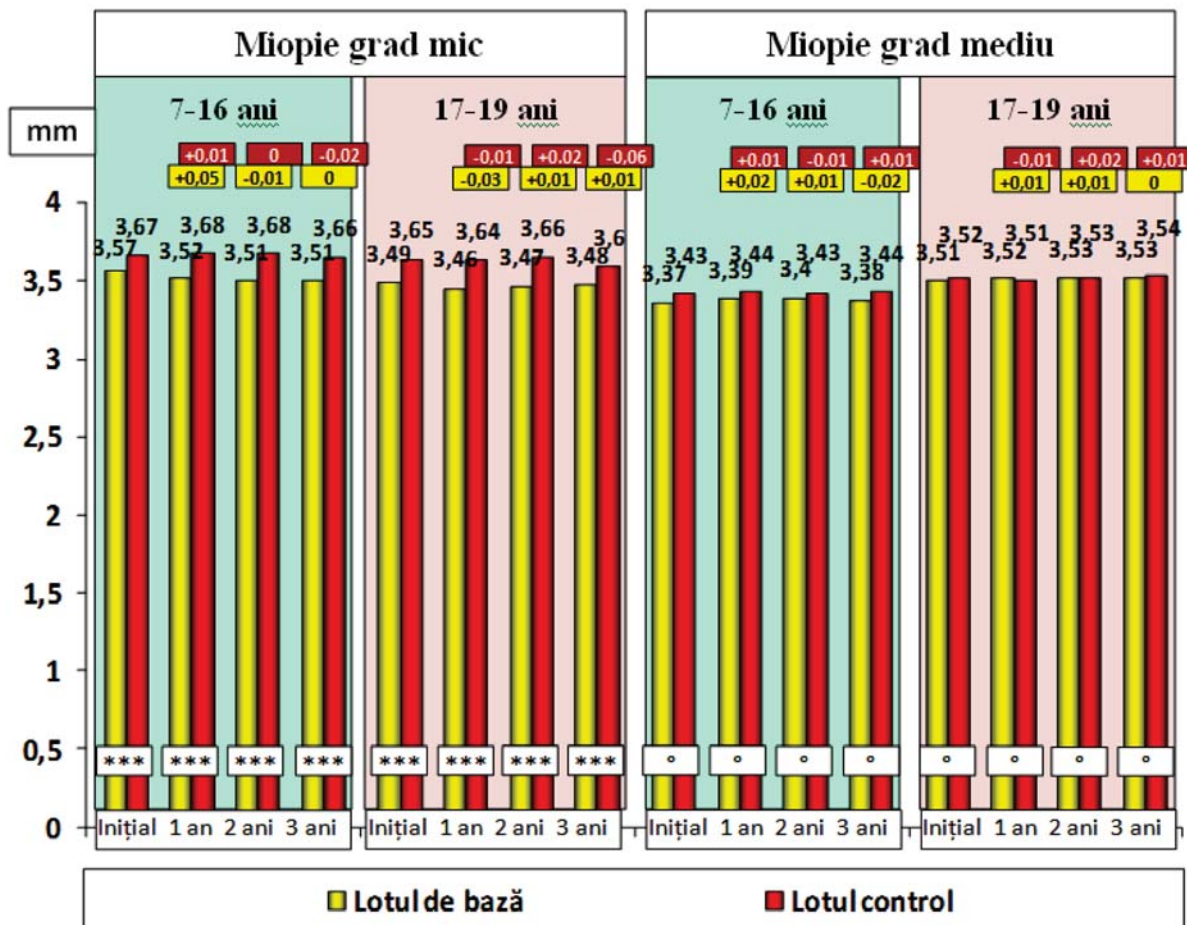


Fig. 16. Evoluția comparativă a CA pe parcursul studiului.

Notă: - $p > 0,05$; *** - $p < 0,001$.

ța superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică. La ochii cu miopie grad mediu și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea AAP s-a majorat de la $24,74 \pm 0,21$ mm până la $24,9 \pm 0,22$ mm – cu $0,16$ mm ($p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de la $24,78 \pm 0,20$ mm până la $25,1 \pm 0,26$ mm – cu $0,32$ mm ($p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, AAP s-a majorat până la $25,02 \pm 0,24$ mm (cu $0,16$ mm; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – până la $25,39 \pm 0,29$ mm (cu $0,29$ mm; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, AAP s-a constituit de $25,04 \pm 0,26$ mm și s-a majorat cu $0,02$ mm față de datele precedente ($p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde același indice a constituit $25,64 \pm 0,31$ mm și s-a majorat cu $0,25$ mm ($p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică în lotul dat. La pacienții cu ochi cu miopie grad mediu și vârsta de 17-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea AAP s-a majorat cu $0,02$ mm (de la $24,66 \pm 0,23$ mm până la $24,68 \pm 0,24$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat cu $0,17$ mm față de datele inițiale (de la $24,62 \pm 0,17$ mm până la $24,79 \pm 0,26$ mm; $p < 0,05$). Pe parcursul anului următor, în lotul de bază, AAP s-a majorat nesemnificativ – cu $0,01$ mm (până la $24,69 \pm 0,24$ mm; $p > 0,05$), în lotul control acest

indice s-a majorat cu $0,13$ mm (până la $24,92 \pm 0,25$ mm; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, AAP practic a rămas nemodificat și a constituit $24,7 \pm 0,25$ mm (s-a majorat cu $0,01$ mm; $p > 0,05$) în comparație cu lotul control, unde același indice a fost egal cu $25,04 \pm 0,25$ mm (s-a majorat cu $0,12$ mm; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive în comparație cu corecția optică. De asemenea, lipsa diferențelor semnificative în lotul de bază evidențiază stoparea progresării miopiei.

Datele prezentate în figura 16 arată că pe parcursul studiului, indicele CA a avut o evoluție stabilă cu diferențe statistice neveridice, indiferent de tratamentul aplicat.

În toate loturile de studiu, valorile inițiale în lotul de bază și control au fost omogene, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Valoarea CA a rămas nemodificată pe parcursul întregului studiu atât la utilizarea terapiei refractive, cât și la aplicarea corecției optice. Diferența între datele obținute sunt statistic nesemnificative atât în cadrul loturilor, cât și între loturi.

Date similare s-au înregistrat la studierea influenței tratamentului aplicat asupra grosimii cristalinului, care pe parcursul studiului a avut o evoluție stabilă cu diferențe statistice neveridice, indiferent de tratamentul aplicat (fig. 17).

Valorile inițiale ale L au fost omogene în lotul de bază și

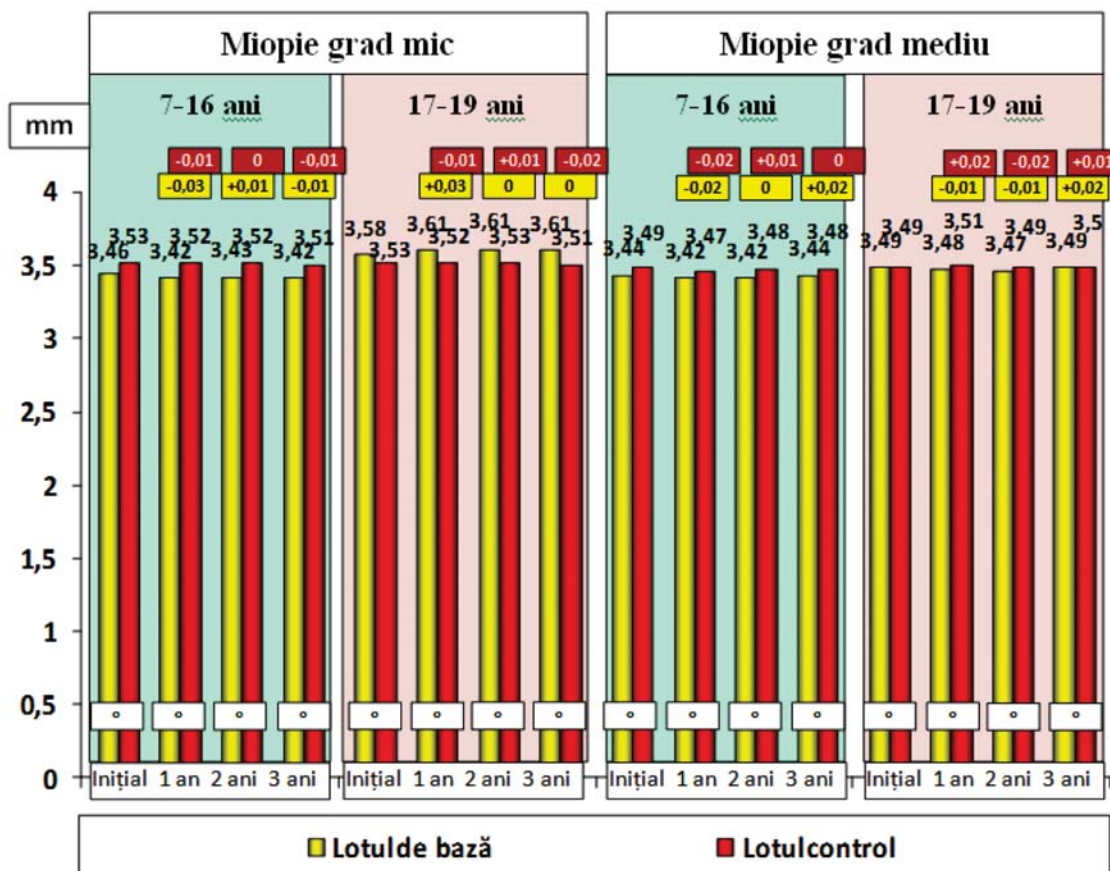


Fig. 17. Evoluția comparativă a L pe parcursul studiului.

Notă: - $p > 0,05$.

control, indiferent de gradul de miopie și vârstă, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Pe parcursul a 3 ani de studiu cu utilizarea terapiei refractive sau a corecției optice, valoarea L a rămas stabilă, iar diferențele între datele obținute sunt statistic nesemnificative atât în cadrul loturilor, cât și între loturi ($p > 0,05$).

Datele prezentate în figura 18 arată că terapia refractivă a manifestat o influență mai benefică, în comparație cu lotul de control privind dimensiunea corpului vitros (V), indiferent de vârstă și gradul miopiei. La ochii cu miopie grad mic și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea V s-a majorat de la $17,21 \pm 0,08$ mm până la $17,02 \pm 0,10$ mm (cu $0,09$ mm; $p > 0,05$) în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de la $16,67 \pm 0,08$ mm până la $16,86 \pm 0,12$ mm (cu $0,19$ mm; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, V s-a majorat până la $17,07 \pm 0,14$ mm (cu $0,05$ mm; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – până la $17,11 \pm 0,16$ mm (cu $0,25$; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, V s-a majorat până la $17,13 \pm 0,13$ mm (cu $0,06$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde același indice a crescut până la $17,33 \pm 0,19$ mm (cu $0,22$ mm; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică.

În lotul cu ochi cu miopie grad mic și vârsta de 7-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea V s-a majorat cu $0,03$ mm (de la $16,91 \pm 0,07$ mm până la $16,94 \pm 0,08$ mm;

$p > 0,05$) în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat cu $0,23$ mm – de la $16,85 \pm 0,08$ mm până la $17,08 \pm 0,12$ mm ($p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, în lotul de bază V s-a majorat nesemnificativ cu $0,03$ mm față de datele precedente (până la $16,97 \pm 0,09$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde același indice s-a majorat cu $0,08$ mm (până la $17,16 \pm 0,15$ mm; $p < 0,001$) diferența fiind statistic veridică. După 3 ani de terapie refractivă, V a rămas practic nemodificat și a constituit $16,95 \pm 0,12$ mm, diferența cu datele precedente fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). În lotul control, același indice a constituit $17,39 \pm 0,12$ mm și s-a majorat cu $0,23$ mm ($p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive în comparație cu corecția optică. La ochii cu miopie grad mediu și vârsta de 7-16 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea V s-a majorat de la $17,46 \pm 0,21$ mm până la $17,63 \pm 0,22$ mm – cu $0,17$ mm ($p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat de la $17,82 \pm 0,20$ mm până la $18,17 \pm 0,26$ mm – cu $0,35$ mm ($p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, V s-a majorat până la $17,74 \pm 0,24$ mm (cu $0,11$ mm; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu corecția optică – până la $18,46 \pm 0,29$ mm (cu $0,29$ mm; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, V a constituit $17,83 \pm 0,26$ mm și s-a majorat cu $0,11$ mm față de datele precedente ($p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde același indice a constituit $18,71 \pm 0,31$ mm și s-a majorat cu $0,25$ mm ($p < 0,001$). Diferențele statistice

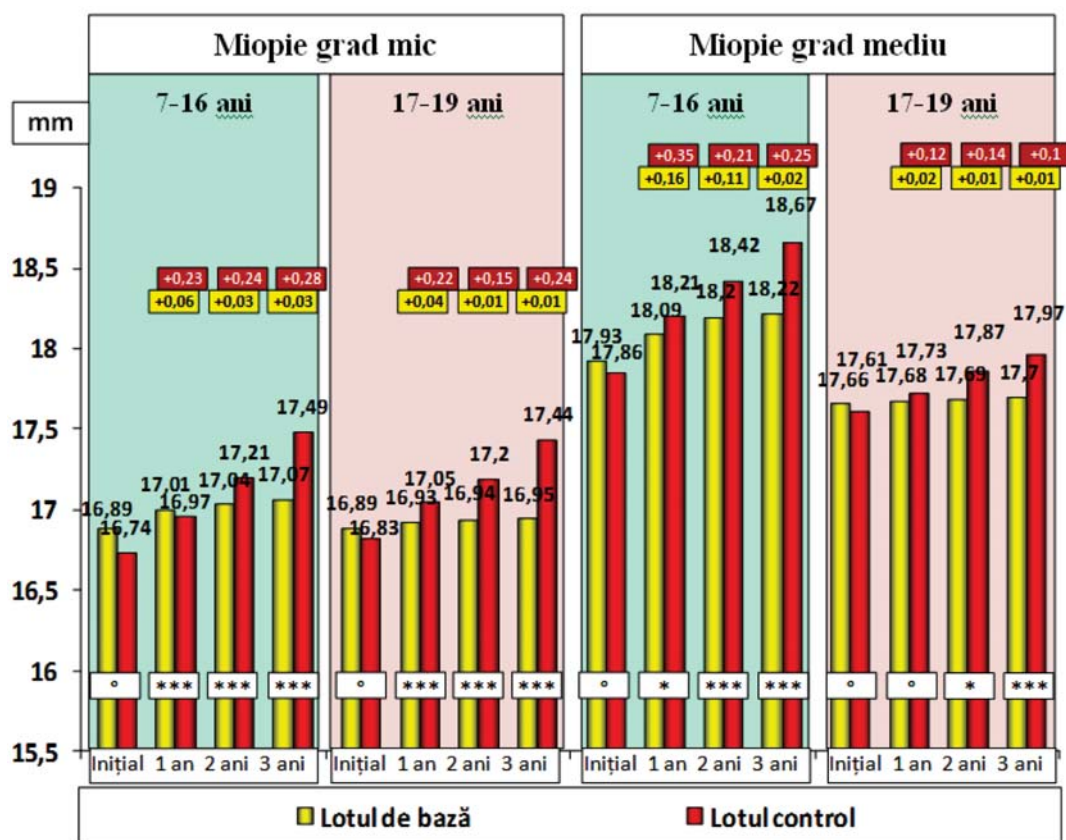


Fig. 18. Evoluția comparativă a V pe parcursul studiului.

între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică în lotul dat. La pacienții cu ochi cu miopie grad mediu și vârsta de 17-19 ani, după un an de terapie refractivă, valoarea V s-a majorat cu 0,01 mm (de la $17,63 \pm 0,23$ mm până la $17,64 \pm 0,24$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu corecția optică, unde indicele dat s-a majorat cu 0,2 mm față de datele inițiale (de la $17,16 \pm 0,17$ mm până la $17,37 \pm 0,26$ mm; $p < 0,05$). Pe parcursul anului următor, în lotul de bază V s-a majorat nesemnificativ – cu 0,01 mm (până la $17,65 \pm 0,24$ mm; $p > 0,05$), în lotul control acest indice s-a majorat cu 0,12 mm (până la $17,49 \pm 0,25$ mm; $p < 0,001$). După 3 ani de terapie refractivă, V practic a rămas nemodificat și a constituit $17,66 \pm 0,25$ mm (s-a majorat cu 0,01 mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul control, unde același indice a fost egal cu $17,63 \pm 0,25$ mm (s-a majorat cu 0,14 mm; $p < 0,001$). Diferențele statistice între datele obținute în lotul de bază și control sunt statistic veridice, ceea ce demonstrează eficiența superioară a terapiei refractive, în comparație cu corecția optică.

Concluzii

1. Mecanismul terapiei refractive de stopare a progresării miopiei se bazează pe formarea unei zone optice bifocale, care transformă defocusul hipermetropic în unul slab miopic.

2. Modificarea indicilor pahimetrice și keratometrici prin micșorarea grosimii și puterii de refracție în zona centrală a corneei și majorarea lor în zona periferică medie determină formarea unei zone optice bifocale, care permite o vedere optimă atât la aproape, cât și la departe fără efort major. Fenomenul dat creează condiții pentru o vedere clară și ușurează acomodarea prin favorizarea activității normale a aparatului acomodativ, astfel încetinind progresarea miopiei.

3. Datele obținute arată o micșorare statistic semnificativă a PIO în primele 7 zile de la aplicarea lentilelor de noapte, cu revenirea ei la valorile inițiale, în medie la 6 luni, fiind stabile până la 36 de luni. În literatura de specialitate, este demonstrat prin analiza proprietăților biomecanice a corneei că, după aplicarea lentilelor ortoheratologice, are loc micșorarea esențială a indicilor biomecanici corneeni pe parcursul primei săptămâni, după care are loc restabilirea treptată a lor până la valorile inițiale, în medie, după 6 luni. Luând în considerație că în studiul nostru nu am analizat indicii biomecanici, iar indicii studiați au manifestat o dinamică stabilă, putem presupune că modificarea tranzitorie a PIO depinde direct de modificările biomecanice tranzitorii ale corneei.

4. Superioritatea evidentă a efectului terapiei refractive, în comparație cu corecția optică asupra indicilor subiectivi ai acomodăției aparatului vizual, permite obținerea rezultatelor pozitive într-un termen scurt și menținerea acestora pe un termen îndelungat.

5. Terapia refractivă stopează progresarea miopiei dobândite necomplicate, ceea ce a fost demonstrat prin încetinirea progresării echivalentului sferic și a creșterii valorii AAP.

6. S-a demonstrat că eficacitatea terapiei selectate va depinde de gradul miopiei și vârsta pacientului.

7. Aplicarea lentilelor ortokeratologice de contact nocturne asigură rezultate clinice înalte, stabile și prognosticabile în cazul miopiei de grad mic și mediu.

References

- Kang P, Swarbrick H. Peripheral refraction in myopic children wearing orthokeratology and gas permeable lenses. *Optom. Vis. Sci.* 2011;88(4):476-482.
- Phillips JR, Anstice NS. Myopic Retinal Defocus With a Simultaneous Clear Retinal Image Slows Childhood Myopia Progression. In: ARVO. Ft Lauderdale, FL USA, 2010.
- Queiros A, Gonzalez-Mejome JM, Jorge J, et al. Peripheralrefraction in myopic patients after orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2010;87:323-9.
- Averyanova OS. Pochemu ortokeratologiya tak perspektivna! [Why orthokeratology is such a perspective!]. *Mir oftalmologii.* <http://miroft.org.ua/publications/225.html>.
- Avetisov EC. Blizorukost [Myopia]. Moskva, 2002;236.
- Avetisov ES, Gubkina GL, Anikina EB, et al. Transskleralnoe lazernoe vozdeystvie na oslablennuyu pri miopii tsiliarnuyu myshtsu. Trudy Mezhdunarodnogo simpoziuma „Blizorukost, narusheniya refraktsii, akkomodatsii i glazodvigatel'nogo apparata" [Myopia, refraction, accommodation and sight apparatus disorders], Moscow, 18-20 december 2001;7-8.
- Bodrova CG, Zarayskaya MM. Izmeneniya rogovitsy po dannym konfokalnoy mikroskopii i analizatora biomekhanicheskikh svoystv v rannii sroki posle nosheniya ortokeratologicheskikh linz [Corneal changes in confocal microscopy and biomechanical particularities analyzer in precece periods of wearing orthokeratologic lenses]. *Prakticheskaya meditsina.* 2012;87.
- Verzhanskaya T. Vliyaniye ortokeratologicheskikh linz na klinikofunktsionalnye pokazateli miopicheskikh glaz i techeniye miopii [Influence of orthokeratologic lenses on myopia evolution and clinical and laboratory indices of myopic eyes]. Thesis of doctor in medicine. Moscow, 2006;23.
- Vorontsova TN, Brzhevskiy VV, Efimova EL, et al. Akkomodatsiya. Rukovodstvo dlya vrachey [Accommodation. Compendium for doctors]. Moskva: Medikamentoznoe lechenie, 2012;94-109.
- Libman ES. Slepoti i invalidnost vsledstvie patologii organa zreniya v Rossii [Blindness and handicap as a result of eye disorders in Russia]. *Oftalmologiya. Natsionalnoe rukovodstvo pod red. SE. Avetisova, EA Egorova, Moshetovoy LK, Neroeva VV.* Moscow, 2008;19-31.
- Lyalin AN, Zharov VV. Oftalmomiotrenazhor-relaksator „Vizotronik" v lechenii priobretennoy blizorukosti [Ophthalmomyotrainer „Vizotronik" in the treatment of adopted myopia]. *Glaz.* 2010;1:37-38.
- Proskurina OV. Ispolzovanie raznykh tsikloplegicheskikh sredstv dlya issledovaniya refraktsii [Usage of different cycloplegic substances for refraction study]. *Sovremennaya optometriya.* 2008;13:32-38.
- Tarutta EP, Verzhanskaya TYu. Vozmozhnye mekhanizmy tormozyaschego vliyaniya ortokeratologicheskikh linz na progressirovaniye miopii [Possible mechanisms of slowing effect of orthokeratologic lenses on the progression of myopia]. *Ros. Oftalmol zhurn.* 2008(2):26-30.
- Tarutta EP, Verzhanskaya TYu, Toloraya RR, et al. Vliyaniye ortokeratologicheskikh kontaktnykh linz na sostoyaniye rogovitsy po dannym konfokalnoy mikroskopii [Influence of orthokeratologic contact lenses on the state of the cornea by the data of confocal microscopy]. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2010;3(3):37-42.

Extracerebral carotid artery stenosis

R. Cemirtan, E. Bernaz, *R. Tabac

Department of Vascular Surgery, the Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: radu_tabak@yahoo.com. Manuscript received April 14, 2014; accepted October 01, 2014

Abstract

Background: Carotid disease brings to the mankind a significant loss through the high rates of physical and mental disabilities, also the important financial aspect. The continuing increase in incidence, the youthful age and the reveal of new risk factors involved in the pathogenesis, are fully motivating the accorded scientific interest. The purpose of the study was to evaluate the clinical context of developing carotid stenosis (CS) and the management particularities depending on the grade and the presence of characteristic symptoms.

Material and methods: The current study is a retrospective analysis of a group composed by 74 patients with carotid disease. There were compared the clinical and laboratory parameters with the options/results of the surgical treatment.

Results: In the study group the CS was associated with hypertension – 78%, lower limb atherosclerosis – 53%, hypercholesterolemia 39.5% and the diabetes myelitis in 28.4%. The surgical treatment was represented by trombandarterectomy (TEA) with PTFE patch – 34%, TEA by eversion – 26%, carotid resection and use of PTFE prosthesis 23% and resection of stenosed Kin-King – 17%.

Conclusions: The hypertension is the most important risk factor in CS. The open surgical treatment represents, for the moment, the method of choice in patients with symptomatic carotid stenosis > 70%. The indications for surgical treatment in asymptomatic patients are contradictorily defined, the surgical approach being accepted in bilateral disease or unilateral stenosis exceeding 80%.

Key words: carotid stenosis, stroke, trombandarterectomy.

Stenoza arterelor carotide extracerebrale

Introducere

Stenoza arterelor carotide reprezintă un factor major de morbiditate cardiovasculară, importanța clinică fiind desemnată de legătura directă cu patogenia accidentelor vasculare cerebrale (AVC) de geneză ischemică. Conform OMS, anual sunt înregistrate 15 mln cazuri noi AVC, cu o letalitate de 33% pe parcursul primului an. Valorile publicate pentru Statele Unite ale Americii indică 795 de mii cazuri anuale, respectiv 143 de mii decese. Populația Europei înregistrează anual 650 de mii decese prin AVC [3, 12]. Structura cauzală în producerea AVC, indică ponderea de 85% pentru ictusurile cu caracter ischemic, dintre care 30% sunt atribuite leziunii aterosclerotice la nivel carotidian [6]. În același timp, existența stenozei carotidiene severe, clinic asimptomatice, prezintă un risc de 12% pentru AVC, cu evaluare la 5 ani, în condițiile tratamentului medicamentos. Activitatea științifică de domeniu cuprinde câteva direcții strategice, având drept scop evaluarea indicațiilor de tratament în cazul pacienților simptomatici și asimptomatici, precum și comparația rezultatelor obținute prin tratament chirurgical clasic și endovascular. Viziunea contemporană asupra aterogenezei presupune disfuncția endotelială sub acțiunea factorilor de risc cu permeabilizarea stratului parietal, retenția lipoproteinelor cu modificarea oxidativă ulterioară și, respectiv, formarea mediatorilor de migrare și proliferare a celulelor musculare netede, endoteliocitelor, atracția celulelor imune cu asocierea răspunsului imunologic [10, 21]. Răspunsul endotelial complex în rezultatul particularităților regionale hemodinamice reprezintă mecanismul teoretic de localizare a acțiunii factorilor de risc în aterogeneză. Stresul parietal induce modificări în morfologia, orientarea spațială a endoteliocitelor, precum și sinteza mediatorilor. Astfel, sectoarele parietale a căror nivel de stres se află sub limita de 4 dyn/cm², au fost evaluate drept zone cu

potențial aterogen, în timp ce creșterea fricției sanguine pe unitatea de suprafață parietală peste limita menționată este asociată ateroprotecției. Bifurcația carotidiană reprezintă o localizare preferențială a leziunilor aterosclerotice [12, 13, 19].

Material și metode

Studiul cu caracter retrospectiv a fost realizat pe un lot de 74 de pacienți de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 44 și 76 de ani, cu diagnosticul clinic de stenoză a arterei carotide interne/ comune, spitalizați în secția de Chirurgie vasculară a Spitalului Clinic Republican pentru perioada 2009-2012. În conformitate cu planul investigațiilor, tuturor pacienților le-au fost efectuate probele sanguine generale, biochimice, coagulograma, examenul ECG, EcoCG, consultația medicului internist și neurolog. Evaluarea leziunii aterosclerotice a fost de primă intenție prin metoda ultrasonografică Doppler sau duplex, iar pentru stabilirea indicațiilor operatorii s-a efectuat arteriografia prin CT sau cateterism clasic. Diferențierea evenimentelor neurologice a fost efectuată în baza criteriului de timp, dată fiind similitudinea simptomelor de debut. Clinic, ischemia cerebrală se traduce prin Atac Ischemic Tranzitor (AIT) sau AVC ischemic. AIT fiind considerat un deficit neurologic complet reversibil, cu durata până la 24 h (hemipareză și/sau hemianestezie a membrului superior și inferior contralateral focarului, mai rar cu implicarea musculaturii faciale; afazie în cazul afectării emisferei stângi; *amaurosis fugax* – pierderea reversibilă a acuității vizuale în ochiul ipsilateral; cefalee, vertij). În cazul persistenței deficitului neurologic peste limita de 24 h, este considerată instalarea unui AVC ischemic.

Indicațiile pentru diagnostic și tratament chirurgical au fost stabilite în baza recomandărilor propuse de studiile largi multicentrice.

Indicații pentru scanarea Duplex:

1. Amaurosis fugax;
2. episod de AIT;
3. potențial subiect pentru CEA, post AVC;
4. prezența zgomotului cervical în cadrul pacientului asimptomatic;
5. monitorizarea stenozei asimptomatice cunoscute > 20%;
6. monitoring post CEA;
7. pierderea cunoștinței fără cauză evidentă (indicație relativă).

Indicații pentru Endarterectomie carotidiană (CEA):

1. episod AIT unic: stenoză >70%;
2. episod AIT multiplu:
 - 70-99% – stenoză;
 - 50-69% – stenoză+ulcerația plăcii;
 - 30-49% – AIT în pofida medicației;
3. AVC evolutiv;
4. prezența semnelor generale, fără AIT:
 - stenoză > 70%;
5. pacient asimptomatic;
6. stenoza > 70% + vârsta < 75 de ani, cu ocluzie/subocluzie contralaterală a AIC.

Aprecierea gradului de stenoză a fost realizată în baza examenului Doppler, prin evaluarea vitezei sistolice și diastolice a fluxului sanguin în regiunea plăcii, valoarea direct proporțională cu îngustarea lumenului vascular.

Tabelul 1

Stabilirea gradului de stenoză

Viteza sistolică maximă < 125 cm/s	< 50% stenoza ACI
Viteza sistolică maximă > 125 cm/s	> 50% stenoza ACI
Raport $VSM_{ACI} / VSM_{ACC} > 4$	> 70% stenoza ACI
Viteza end-diastolică > 125 cm/s	> 80% stenoza ACI

Divizarea conform gradelor a fost efectuată în conformitate cu recomandările *University of Washington Ultrasound Reading Center*, astfel, drept grad I au fost identificate plăcile care ocupă < 50% din lumen, stenoză moderată – grad II îngustarea de 50-79%, stenoză severă – grad III reducerea lumenului cu 80-99%, gradul IV este reprezentat de ocluzia AC (tab. 1).

Drept *contraindicații* pentru realizarea tratamentului chirurgical invaziv a fost considerată prezența patologiei asociate grave, cu influența asupra speranței de viață. De asemenea, efectuarea CEA a fost evitată în perioada acută a unui AVC major, dat fiind riscul creșterii edemului cerebral postoperator și/sau transformarea AVC ischemic în AVC hemoragic. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată în baza a 33 de parametri de studiu printre care: vârsta, genul, mediul de trai, prezența acuzelor, durata de evoluție a maladiei, afectarea aterosclerotică a membrelor inferioare precum și realizarea intervențiilor de revascularizare a m/inf, asocierea cardiopatiei ischemice sau a IMA în anamneză, monitorizarea valorilor tensiunii arteriale, a glicemiei și lipidelor sanguine. Aprecierea gradului de HTA a fost realizat prin măsurări repetate a valorilor tensionale, fie în baza datelor cartelei de ambulator, în condiții hemodinamice dirijate medicamentos. O atenție deosebită a fost acordată particularităților stenozei, precum: localizarea dreapta/stânga, gradul de îngustare, viteza sistolică maximă Doppler – determinată, prezența elongației patologice asociate a arterei carotide interne, tehnica chirurgicală utilizată și rezultatele/complicațiile postoperatorii. Drept complicații postoperatorii majore a fost considerată rata deceselor și a accidentelor vasculare cerebrale cu evaluare la 30 de zile.

Rezultate

Analiza materialului relevă predominarea absolută a bărbaților în lotul de studiu – 95% (70 de persoane), în timp ce femeii au fost doar 5% (4 persoane). Proveniența pacienților indică o adresabilitate înaltă din mediul urban – 67%, comparativ cu 33% din mediul rural. Evaluarea factorilor de risc prin metode obiective relevă prezența HTA de grad divers la 78,4% din lot (58 de cazuri), nivelul înalt al glicemiei bazale la 28,4% pacienți (21 de cazuri), iar valorile colesterolului peste limita superioară au fost observate în 39,5% situații clinice (29 de cazuri). Analiza conform gradelor valorilor tensionale înregistrate indică predominarea gradului II – 31 de cazuri (41,9%), în timp ce gradul III a fost evaluat în 18 cazuri (24,3%), primul stadiu hipertensiv a fost prezent în 9 cazuri (12,2%); 16 subiecți (21,6%) din lotul de studiu nu au prezentat valori tensionale majorate (fig. 1).

În scopul stabilirii nivelului de influență a factorilor de risc asupra evoluției procesului stenotic, precum și evaluarea

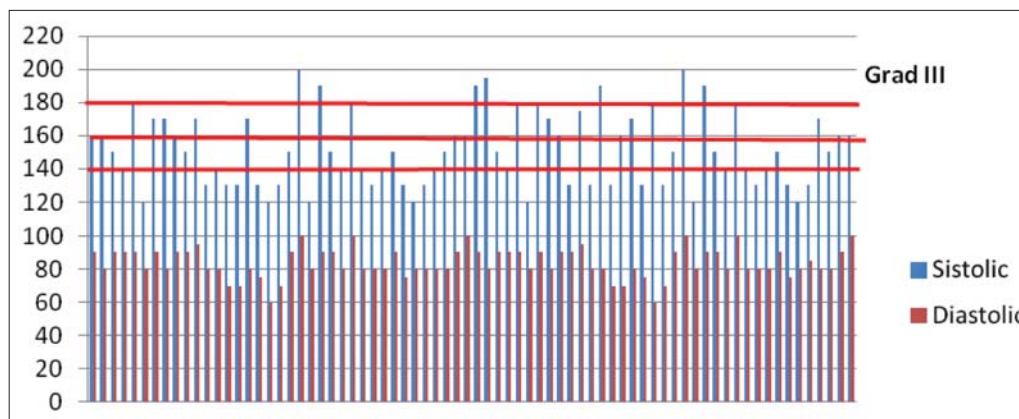


Fig. 1. Reprezentarea grafică a valorilor tensionale în lotul de studiu.

corelației cu gradul de stenoză, am recurs la reprezentarea grafică a valorilor glicemiei bazale și colesterolului sanguin. Fiind considerate valorile glicemiei *à jeun* > 7,1 mmol/l drept diabet zaharat, iar cele ale LDL colesterolului > 5,2 mmol drept dislipidemie, au fost formate 3 loturi din pacienții cu gradul de stenoză II, III și, respectiv, IV; pentru fiecare lot reprezentarea grafică indică numărul pacienților cu probe biochimice normale, cei cu DZ izolat, dislipidemie izolată, sau asocierea ultimelor două nosologii. Numărul redus al pacienților cu gradul I de stenoză – 4 subiecți (5,4%) – nu permite formarea unui lot reprezentativ. Analiza rezultatelor relevă predominarea probelor biochimice normale la pacienții cu gradul II de stenoză, în timp ce numărul acestora este redus în cazul subiecților cu gradul III. Dislipidemia izolată predomină în toate 3 loturi, în timp ce diabetul zaharat izolat a contribuit la procesul de aterogeneză carotidiană doar în 2 cazuri din 74 (2,7%); asocierea DZ cu dislipidemia a fost evaluată în 13,7% (fig. 2).

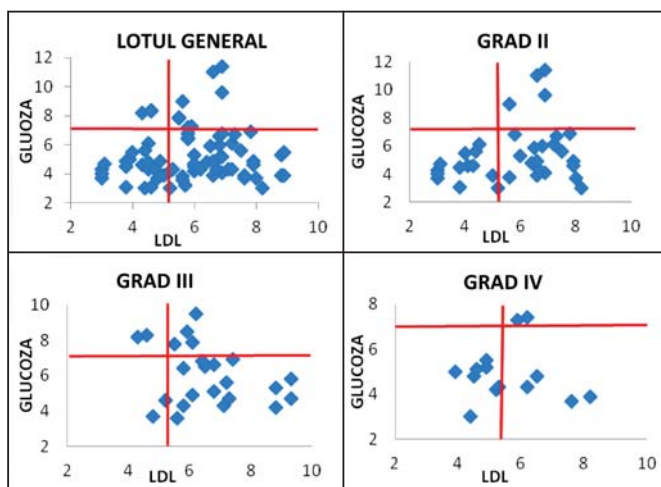


Fig. 2. Corelația factorilor de risc cu gradul stenozii.

În baza analizei datelor anamnezice, a fost relevată corelația stenozii cu următoarele evenimente clinice: 13 cazuri (18%) cu AVC ischemic ipsilateral +/- contralateral, cardiopatia ischemică – 19 cazuri (26%), dintre care 10 cazuri (7,4%) au suportat un episod de infarct miocardic; cea mai fidelă condiție clinică asociată – ateroscleroza membrilor inferioare – 39 de pacienți (53%), dintre care 19 au fost anterior supuși intervențiilor de revascularizare. Analiza statistică a protocoalelor de diagnostic și tratament nu prezintă diferențe semnificative pentru localizarea stenozii după criteriul dreapta: stânga = 49:51%, afectarea bilaterală a fost evaluată în 28% cazuri, asocierea stenozii cu elongația patologică a arterei carotide – 11%; s-a determinat corelarea nesemnificativă a stenozii cu boala Takayasu – 1 caz, precum și asocierea stenozii cu trombangita obliterantă – 1 caz. Metoda preferențială de diagnostic a stenozii a fost reprezentată de scanarea duplex ultrasonoră, în 32,5% cazuri pentru stabilirea indicațiilor operatorii a fost realizată angiografia prin cateterism sau CT, iar în 8,5% cazuri a fost realizat examenul MRI, indicația fiind legată de prezența AVC în antecedente. Coeficientul procentual mediu de stenoză a arterei carotide, evaluat în

lotul de studiu, a constituit 81,1%, repartizarea tratamentului chirurgical în funcție de gradul stenozii relevă: 4 intervenții (5,4%) pentru corecția gradului I de stenoză, 36 de intervenții (48%) – gradul II, 25 de intervenții (33,8%) în gradul III de stenoză, iar în 9 cazuri (12,2%) tratamentul chirurgical a fost direcționat spre înlăturarea plăcii total ocluzate (fig. 3).

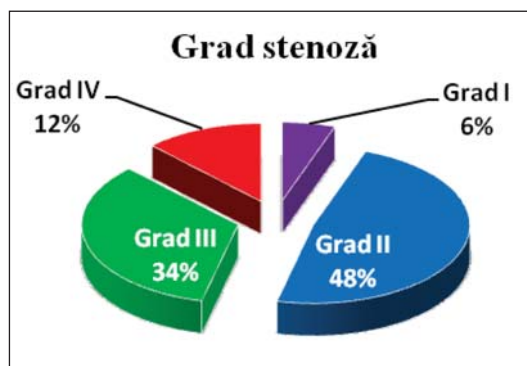


Fig. 3. Repartizarea gradelor de stenoză în lotul de studiu.

Procedeele chirurgicale au fost selectate în baza topografiei plăcii, gradului de calcinoză, precum și a particularităților maladiilor asociate stenozii. Tehnica de elecție a fost reprezentată de endarterectomie clasică și aloplastie cu petec PTFE – 25 de cazuri (34%), endarterectomia prin eversie – 20 de cazuri (26%), rezecția carotidiană și protezare cu aloproteza PTFE în 17 situații clinice (23%), iar rezecția elongației patologice asociate stenozii a fost efectuată în 8 intervenții (17%). *By-pass*-ul carotido-subclavicular a fost impus în 2 cazuri (4%). Tratamentul chirurgical s-a rezumat la desimpatizarea arterei carotide – 1 caz, iar într-un unic caz a fost efectuată revizia arterei carotide fără implicarea chirurgicală (fig. 4).

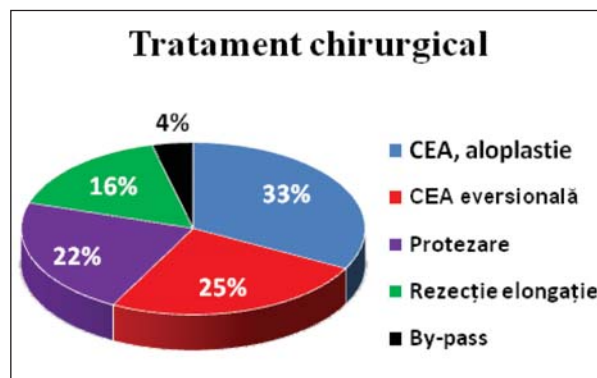


Fig. 4. Ponderea tehnicilor operatorii.

Complicațiile majore postoperatorii s-au exprimat printr-un deces și 1 caz AVC ischemic, ceea ce reprezintă 4,25% din totalul intervențiilor efectuate.

Discuții

Studiul realizat de Joseph Rapp și colab. (San Francisco) asupra incidenței factorilor de risc aterogeni în lotul pacienților, supuși tratamentului chirurgical al stenozii carotidiene prin CEA, relevă asocierea intimă a stenozii cu prezența HTA și nivelul scăzut al HDL, specificând, totodată, valorile norma-

le sau puțin ridicate ale LDL [18]. În lotul studiului propriu, corelația stenozei cu valori tensionale ridicate a fost determinată în 78,4% cazuri, pe de altă parte, studiile realizate asupra populației asiatice de către Chein-Hung Chang (Taiwan) și de Handa și colab. (Japonia), tind să afirme contrariul [4, 13]. Divergențele se datorează, probabil, medicației antihipertensive, ceea ce reduce obiectivitatea studiilor la capitolul factori de risc. Cercetările randomizate largi precum *Framingham Heart Study*, au confirmat cu certitudine potențialul aterogen al valorilor sistolice înalte [7]. Determinarea în lot a fracției LDL majorate în 39,5% cazuri, este un fenomen nonrelevant pentru comparația cu rezultatele altor studii publicate, pe motiv că majoritatea lor au inclus prin adiție terapia cu statine, care reduc semnificativ valorile LDL, fără influență asupra HDL; din motive financiar-administrative lotul propriu nu a fost analizat în baza nivelului de HDL.

Analiza prin regresie logistică a corelației factori de risc – SAC, oferă rezultate contradictorii, însă trebuie de menționat modificarea corelației în dependență de vârstă: dislipidemiile și DZ sunt responsabile pentru aterogeneza în cazul adulților de vârstă mijlocie, HTA în cazul celor de vârstă înaintată, în timp ce fumatul deține un rol-cheie pentru toate vârstele [8, 12]. Conform publicației lui Jahromi și colab., în legătură cu progresia SAC (> 50%) și asocierea arteriopatiei obliterante a m/inf și diabetului zaharat, rezultă avansarea modest semnificativă a maladiei în lotul de studiu, comparativ cu populația generală, în același timp, studiul recomandă realizarea screening-ului la fiecare doi ani [13]. Caracterul retrospectiv al studiului propriu-zis impune cuantificarea informațiilor exacte în baza fișei de staționar, neajunsul metodei fiind reprezentat de volumul insuficient al informațiilor cu caracter subiectiv referitoare la pacient. Din acest considerent, factorul major de risc – fumatul – nu a fost analizat în cadrul studiului. Metoda preferențială de evaluare diagnostică a stenozei în lot a fost reprezentată de examinarea ultrasonografică în regim Doppler, iar confirmarea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical a fost efectuată în 32,5% prin metoda angiografică/CT, iar în 8,5% a fost realizat examenul MRI. Publicația britanică *Accurate, practical and cost – effective assessment of carotid stenosis in the UK* confirmă utilizarea Doppler pentru examinarea la etapa de screening, în timp ce în scopul stabilirii indicațiilor operatorii recomandă utilizarea angio-MRA (angiografie cu rezoluție înaltă prin rezonanță magnetică). Rata complicațiilor – morbi-mortalitatea, formată din cazurile de deces și AVC, cu evaluare la 30 de zile a constituit 4,25%. Rezultatele publicate de NASCET și ECST propun drept țintă valoarea de 3%, Дуданов И. П. (Centrul regional de Chirurgie Vasculară, Sankt Petersburg) menționează valoarea de 6% în cazul reconstrucțiilor arteriale, realizate în perioada precoce post AVC, context în care performanța studiului propriu-zis poate fi considerată pe deplin acceptabilă [2, 21, 15].

Utilizarea metodelor de tratament cu grad redus de invazivitate rămâne a fi o indicație dubioasă, date fiind rezultatele modeste prezentate de studiile experimentale existente. Dificultățile anatomice, rata înaltă de restenozare, precum și

riscul înalt periprocedural rezervează, presupun, prezența contraindicațiilor pentru chirurgia clasică a stenozei.

Concluzii

1. Tratamentul chirurgical clasic reprezintă, pentru moment, metoda de elecție în abordarea pacientului cu SAC, fiind unanim indicat în cazul stenozei simptomatice > 70%.

2. Indicațiile CEA pentru pacienții asimptomatici sunt definite drept contradictorii, intervenția chirurgicală fiind acceptată în cazul afectării bilaterale, sau unilaterale dacă gradul acesteia depășește 70%, iar vârsta < 75 de ani.

3. Asocierea SAC cu factorii de risc obiectivi prezintă în lotul de studiu maximum corelare cu HTA – 78%, condiția clinică de fidelitate maximă fiind ateroscleroza membrelor inferioare – 53%.

4. Diabetul zaharat izolat prezintă un potențial aterogen propriu redus, dislipidemia izolată sau asocierea acesteia cu DZ prezintă o pondere majoră în geneza stenozei, valorile biochimice fiind corelate cu gradul stenozei AC.

5. Utilizarea CEA prin plastia cu alopetic asigură rezultate pozitive la distanță, morbi-mortalitatea cu evaluare la 30 de zile, fiind în limitele propuse de studiile largi multicentrice.

References

- Adhiyaman V, Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100(4):239-44.
- Cohen Arazi Hernan, Capparelli Federico J, Linetzky Bruno, et al. Carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: a decision analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110(5):472-9.
- Barnett Henry J M, Meldrum Heather E, Eliasziw Michael. The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*. 2002;166(9):1169-79.
- Chang Chien-Hung, Yeu-Jhy Chang, Tsong-Hai Lee, et al. Risk factors of carotid stenosis in first-ever ischemic stroke in Taiwan: a hospital-based study. *Acta neurologica Taiwanica*. 2006;15(4):237-43.
- Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid Endarterectomy - An evidence-based review. *Neurology*. 2005;65:794-801.
- Cohen José E, Eyal Itshayek. Asymptomatic carotid stenosis: natural history versus therapy. *The Israel Medical Association journal*. 2010;12(4):237-42.
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical Results in 1415 Patients. *Stroke*. 1999;30(9):1751-1758.
- Garvey L, Makaroun MS, Muluk VS, et al. Etiologic factors in progression of carotid stenosis: a 10-year study in 905 patients. *Journal of vascular surgery*. 2000;31(1 Pt 1):31-8.
- Ghilardi Giorgio, Biondi Maria Luisa, DeMonti Marco, et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Clinical chemistry*. 2002;48(7):989-93.
- Gillard Jonathan, Graves Martin, Hatsukami Thomas, et al. Pathology of carotid artery atherosclerotic disease. Cambridge: University Press, 2007;978-0-521-86226-4.
- Hall Heather A, Hisham S Bassiouny. Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis, eds. Andrew Nicolaides, Kirk W. Beach, Efthivoulos Kyriacou, Constantinos S. Pattichis. 2012;27-40.
- Hobson Robert W, William C Mackey, Enrico Ascher, et al. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(2):480-486.
- Jahromi Afshin S, Catherine M Clase, Robert Maggiano, et al. Progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Journal of vascular surgery*. 2009;50(2):292-8.

14. Kassaian Seyed Ebrahim, Hamidreza Goodarzynejad. Carotid artery stenting, endarterectomy, or medical treatment alone: the debate is not over. *The journal of Tehran Heart Center*. 2011;6(1):1-13.
15. Kita M W. Carotid endarterectomy in symptomatic carotid stenosis: NASCET comparative results at 30 months of follow-up. *Journal of insurance medicine*. 1992;24(1):42-6.
16. Lanzino Giuseppe, Alejandro a Rabinstein, Robert D Brown. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(4):362-87; 367-8.
17. Liapis C, Bell P, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2009;37(4 Suppl):1-19.
18. Libby Peter, Yoshihisa Okamoto, Viviane Z, et al. Inflammation in Atherosclerosis: *Circulation Journal*. 2010;74(2):213-220.
19. Lovrencic-Huzjan Arijana, Tatjana Rundek, Michael Katsnelson. Recommendations for management of patients with carotid stenosis. *Stroke research and treatment*. 2012;175869.
20. Mudau Mashudu, Amanda Genis, Amanda Lochner, et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular journal of Africa*. 2012;23(4):222-31.
21. Park Jh, a Razuk, Pf Saad, et al. Carotid stenosis: what is the high-risk population? *Clinics*. 2012;67(8):865-870.
22. Safian Robert D. Treatment strategies for carotid stenosis in patients at increased risk for surgery. *Progress in cardiovascular diseases*. 2011;54(1):22-8.
23. Wanamaker Kelly M, Robert J Moraca, Diane Nitzberg, et al. Contemporary incidence and risk factors for carotid artery disease in patients referred for coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2012;7(1):78.

Efficiency of Laser *in situ* Keratomileusis with an ultrathin flap in patients with a cornea thickness less than 500 microns

I. A. Vrabii

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

Corresponding author: ivrabii@gmail.com, manuscript received May 21, 2014, accepted October 01, 2014

Abstract

Background: Until recently, the ideal thickness of the corneal flap was considered as 130 μm or more. Many surgeons are reviewing options for a perfect corneal flap due to the specific histology of corneal stroma in the upper part, the ability to save the biomechanical integrity of the cornea. The aim was to evaluate the refractive results of laser *in situ* keratomileusis (LASIK) with formation of ultrathin corneal flap in myopic patients with thin corneas.

Material and methods: The study included 39 patients (75 eyes) aged 25 to 38 years (mean 31 ± 5.4 years) with myopia of low, medium and high grade, who had a preoperative central corneal thickness (CCT) of less than 500 microns and completed at least 2 years of follow-up examinations after surgery. All eyes were randomly divided into 3 groups of 25 each depending on the degree of myopia.

Results: Mean preoperative corneal pachymetry was $488.6 \pm 11.2 \mu\text{m}$ in group A, $486.9 \pm 10.4 \mu\text{m}$ in group B and $489.1 \pm 10.8 \mu\text{m}$ in group C. No intraoperative complications were found in all groups. None of the included eyes developed postrefractive corneal ectasia. The predictability index at 24 months after surgery for group A was 1.09, for group B was 1.07 and for group C was 1.16. The mean calculated residual stromal bed was $358.8 \pm 45.6 \mu\text{m}$ in group A, $324.9 \pm 42.5 \mu\text{m}$ in group B and $299.7 \pm 37.9 \mu\text{m}$ in group C.

Conclusions: Refractive laser surgery with LASIK in patients with thin corneas (less than 500 microns) seems to be a safe and predictable technique for myopic refractive corrections. No intraoperative or early or late postoperative complications were observed. Patients noted a rapid recovery of visual functions. The achieved refractive outcomes were stable.

Key words: visual acuity, myopia, astigmatism, refraction, spherical equivalent, corneal flap, LASIK, quality of life.

Eficacitatea metodei Laser *in situ* Keratomileusis cu formarea lamboului ultrafin la pacienții cu grosimea corneei sub 500 microni

Introducere

În ultimii 5-7 ani, tendințele în oftalmologia mondială se exprimă printr-o dezvoltare fructuoasă a chirurgiei fotorefractive, ceea ce constituie baza în modelarea țesutului corneei prin tratarea cu laser eximer cu lungimea undei de 193 μm [1, 2]. În prezent, operația *Laser in Situ Keratomileusis* (LASIK) este foarte răspândită în practica clinică datorită avantajelor binecunoscute (eficacitate, siguranță, lipsa senzațiilor de durere la pacienți, reabilitarea vizuală rapidă) [3, 4]. Utilizarea tehnologiilor refractive moderne și anume Laser Eximer oferă posibilitatea corijării anomaliilor de refracție în majoritatea cazurilor. Însă, există și restricții la utilizarea acestei tehnologii

cum ar fi corneea subțire (grosimea insuficientă a corneei). Pentru a reduce riscul de ectazie postoperatorie, mulți chirurghi preferă ablația superficială în loc de LASIK pentru pacienții cu grosimea centrală a corneei mai mică de 500 μm . Dar odată cu apariția posibilității de a forma un lambou mai mic de 100 microni LASIK, poate fi la fel de sigur și mai confortabil pentru pacienți ca și ablația superficială [5]. Trebuie de remarcat faptul că o nouă generație de microkeratome mecanice, cum ar fi Moria One Use Plus, XP (Tehnolaz) și ML7 (MED-LOGICS), au posibilități de a forma un lambou de 90-80 microni, folosind o lamă CLB (-30 microni). În literatura de specialitate, apar tot mai multe studii care menționează că LASIK cu lam-

bou subțire este inofensiv pentru corneea subțire, intervențiile fiind recomandate doar în cazul în care topografia corneei este normală și deține o refracție de până la 8,0 dioptrii [5, 6, 7, 8]. Potrivit cercetărilor lui Marshall, până la adâncimea de 160 μm , stroma anterioară a corneei este mai densă decât porțiunea medie și posterioară, deaceia efectuarea ablației este mai favorabilă în această porțiune, întrucât astfel nu are loc perturbarea integrității biomecanice a corneei [9]. Până recent, grosimea ideală a lamboului cornean a fost considerată a fi de 130 microni. În ultimii ani, mulți chirurghi revizuiesc grosimea ideală a lamboului cornean datorită specificului histologiei stromei corneene în partea anterioară și posibilității de a salva integritatea biomecanică a corneei [10].

Literatura de specialitate nu prezintă informație deplină referitor la corecția miopiei și astigmatismului miopic prin metoda LASIK, cu formarea unui lambou ultrafin, în unele cazuri datele fiind chiar contradictorii. De asemenea, există puține referințe despre supravegherea acestor pacienți în perioada postoperatorie. Toate acestea argumentează necesitatea unui studiu complex al problemei date.

Scopul cercetării: evaluarea rezultatelor clinico-funcționale în chirurgia refractivă a miopiei și astigmatismului miopic prin utilizarea metodei *laser in situ keratomileusis* (LASIK) cu formarea unui lambou cornean ultrafin (sub 90 μm) la pacienții cu corneea subțire.

Material și metode

În studiu, au fost incluși 39 de pacienți (75 de ochi) cu miopie de grad mic, mediu și înalt cu vârsta cuprinsă între 25 și 38 de ani (în medie $31 \pm 5,4$ ani). Din numărul total de bolnavi, 17 (43,6%) au fost de gen feminin, iar 22 de bolnavi (56,4%) - de gen masculin; din mediul urban - 27 de bolnavi (69,2%), din mediul rural - 12 bolnavi (30,8%). Înainte de corecție, majoritatea pacienților (84,6%) au folosit corecție cu ochelari, unii dintre pacienți au utilizat și/sau lentile de contact (35,9%). Pacienții au fost selectați în conformitate cu următoarele criterii de includere: ochi cu miopie necomplicată de diferit grad, asociată sau nu cu astigmatism; intervalul de vârstă 25-38 de ani; lipsa intervențiilor chirurgicale kerato-refractive anterioare. Din studiu au fost excluși pacienții cu modificări corneene post-inflamatorii, traumatiche, post-herpetice, cu pseudofakie, bifakie, cu patologie somatică concomitentă (boli alergice și autoimune), monocusuri funcționale (dezlipire de retină, cicatrici corneene masive), pacienții cu un risc înalt de ectazie postoperatorie (cu risc de keratoconus, asimetria corneei, prezența keratoconusului la un membru al familiei etc.).

Pacienții au fost repartizați în loturi, în funcție de gradul de miopie și astigmatism (după sfero-echivalentul refracției) a câte 13 pacienți (25 de ochi):

- Lotul A – pacienții cu miopie și astigmatism cu echivalentul sferic de până la -3,0 D.
- Lotul B – pacienții cu miopie și astigmatism cu echivalentul sferic de la -3,25 până la -6,0 D.
- Lotul C – pacienții cu miopie și astigmatism cu echivalentul sferic mai mare de -6,25 D.

Toți pacienții au fost examinați preoperatoriu complet, inclusiv li s-a determinat acuitatea vizuală necorijată, refracția manifestă și cicloplegică, prin tonometrie, keratotopografie, keratopahimetrie, biometrie cu ultrasunet, biomicroscopie, fundoscopie în condiții de cicloplegie, tomografia corneei prin coerența optică.

La toți pacienții li s-a efectuat LASIK cu formarea lamboului mai mic de 90 μm , folosind microkeratomul Med-Logic (ML7). Operația chirurgicală LASIK a fost realizată conform procedurilor standard, folosind laser cu excimer „MicroScan” (Rusia), cu lungimea de undă a laserului cu excimer de 193 nm și frecvența de repetiție a impulsurilor de 200 Hz. Grosimea lamboului a fost calculată intraoperator cu ajutorul pahimetriei cu ultrasunet și postoperator prin tomografia cu coerență optică. Pacienții au fost examinați postoperator la a 2-a zi, 1, 3, 6, 12 și 24 de luni. Toate examinările și tratamentul au fost efectuate cu acordul în scris al pacientului. Au fost studiate refracția pre- și postoperatorie, acuitatea vizuală, indicii de predictibilitate și eficacitate, stabilitatea efectului refractiv, complicațiile intra- și postoperatorii, satisfacția pacientului de rezultatul obținut.

Rezultate și discuții

În studiu, s-a utilizat indicele p de comparație a rezultatelor obținute: $p < 0,05$ – diferență statistică veridică moderată; $p < 0,01$ – diferență statistică veridică înaltă; $p < 0,001$ – diferență statistică veridică semnificativă; $p > 0,05$ – diferență statistică neveridică.

În figura 1 este ilustrată dinamica acuității vizuale necorijate (AVNC) preoperator și în perioada postoperatorie, în dependență de gradul de miopie.

În figura 1 este prezentată dinamica AVNC medie pe lot după aplicarea terapiei cu LASIK și lamboul subțire în dependență de gradul de miopie. Inițial, valoarea AVNC medie pe lot a fost de $0,19 \pm 0,05$ în lotul A, $0,12 \pm 0,04$ în lotul B și $0,03 \pm 0,01$ în lotul C, diferența între loturi fiind statistic veridică ($p > 0,05$). Postoperator, la a 2-a zi, AVNC medie pe lot s-a majorat de 4,8 ori (până la $0,91 \pm 0,09$) în lotul A, de 7,6 ori

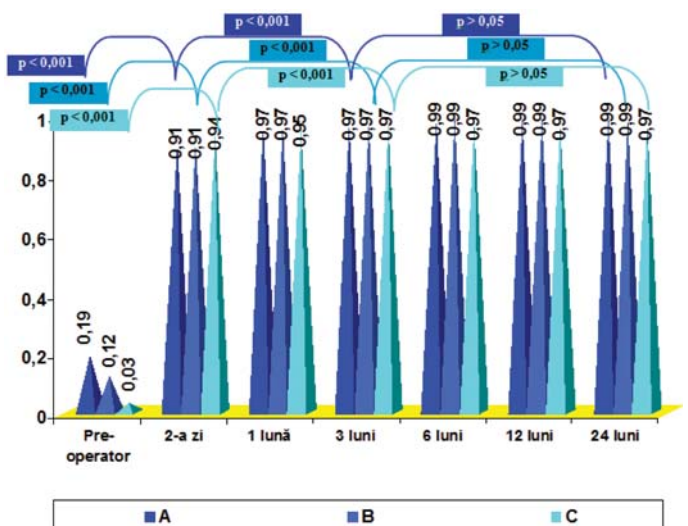


Fig. 1. Dinamica AVNC medie pe lot pe parcursul studiului la ochii cu corneea mai subțire de 500 μm .

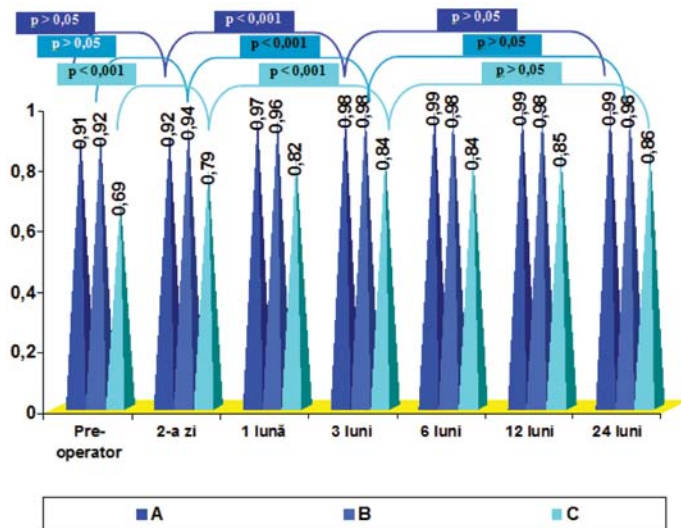


Fig. 2. Dinamica AVMC medie pe lot pe parcursul studiului la ochii cu cornee mai subțire de 500 μm.

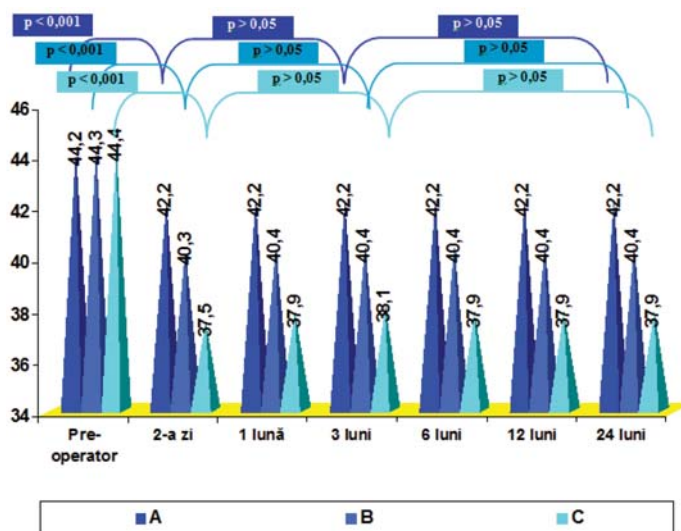


Fig. 3. Dinamica AVG K medie pe lot pe parcursul studiului la ochii cu cornee mai subțire de 500 μm.

(până la 0,91 ± 0,09) în lotul B și de 31,3 ori (până la 0,94 ± 0,09) în lotul C. Datele obținute în cadrul loturilor sunt înalt veridice statistic ($p < 0,001$).

După 3 luni de la operație, AVNC medie pe lot s-a menținut practic la același nivel în lotul A și a constituit 0,97 ± 0,05 (s-a majorat cu 6,6% față de datele de la a 2-a zi), diferența fiind statistic neveridică, ceea ce indică o dinamică stabilă față de datele postoperatorii de la a 2-a zi. În lotul B AVNC medie pe lot la 3 luni a fost 0,97 ± 0,04 (s-a majorat cu 6,6% față de datele de la a 2-a zi), diferențele fiind statistic semnificative ($p < 0,05$), ceea ce indică o dinamică pozitivă a indicelui, pe parcursul perioadei de studiu. În perioada 6-24 de luni de la intervenție, în toate loturile, AVNC medie pe lot a fost stabilă și nu a prezentat devieri statistic veridice, însă efectul a fost mai benefic în loturile A și B, AVNC medie pe lot constituind 0,99 ± 0,01 în loturile A și B (s-a majorat cu 2,1% față de datele de la 3 luni) în comparație cu lotul C, unde același indice a fost egal cu 0,97 ± 0,01 (a rămas nemodificat față de datele de la 3

luni), diferența între loturi fiind statistic veridică de loturile A și B ($p < 0,001$).

Astfel, pe parcursul a 24 de luni de tratament, s-a obținut un efect stabil și înalt veridic al AVNC indiferent de gradul de miopie al ochilor cu grosimea corneei sub 500 μm.

În figura 2 este ilustrată dinamica acuității vizuale maximal corijate (AVMC) preoperator și în perioada postoperatorie, în dependență de gradul de miopie.

În figura 2 este prezentată dinamica AVMC medie pe lot după aplicarea chirurgiei LASIK și lambou subțire, în dependență de gradul de miopie. Inițial, valoarea AVMC medie pe lot a fost 0,91 ± 0,03 în lotul A, 0,92 ± 0,04 în lotul B și 0,69 ± 0,04 în lotul C. Postoperator, la a 2-a zi, AVMC medie pe lot a rămas practic stabilă în loturile A și B (0,92 ± 0,01 și 0,94 ± 0,02), iar în lotul C aceasta s-a majorat cu 14,5% (până la 0,79 ± 0,02; $p < 0,01$). Stabilizarea efectului s-a observat începând cu 1 lună de la operație, când AVMC s-a menținut stabilă din punct de vedere statistic în loturile A și B și a constituit 0,97 ± 0,02 în lotul A ($p > 0,05$) și 0,96 ± 0,02 B ($p > 0,05$), iar în lotul C 0,82 ± 0,02 s-a majorat cu 18,8% față de datele preoperatorii și cu 3,8%, comparativ cu AVMC la a 2-a zi ($p < 0,05$). În perioada 3-24 de luni de la intervenție, în toate 3 loturi AVMC media pe lot a fost stabilă, nu a prezentat devieri statistic veridice ($p > 0,05$) și a constituit 0,99 ± 0,01 în lotul A (mai mult față de datele preoperatorii), 0,98 ± 0,1 în lotul B și 0,86 ± 0,01 în lotul C (cu 26,5%, 6,8% și 26,5% mai mult față de datele preoperatorii, respectiv). Astfel, pe parcursul a 24 de luni de tratament, s-a obținut un efect stabil al AVMC, indiferent de gradul de miopie al ochilor cu grosimea corneei sub 500 μm.

În figura 3 este ilustrată dinamica keratometriei (AVG K) preoperator și postoperator, în dependență de gradul de miopie.

Datele prezentate în figura 3 ilustrează dinamica keratometriei postoperatorii la ochii cu miopie de diferit grad și grosimea corneei sub de 500 μm. Puterea de refracție inițială a corneei a fost de 44,2 ± 0,4 D în lotul A, 44,3 ± 0,4 D în lotul B, și 44,4 ± 0,5 în lotul C, diferența între loturi fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Postoperator, la a 2-a zi, puterea de refracție a corneei s-a redus în toate loturile: în lotul A aceasta a constituit 42,2 ± 0,2 D, 40,3 ± 0,2 D în lotul B și 37,5 ± 0,2 în lotul C, diferențele fiind statistic înalt veridice în toate loturile ($p < 0,001$). Acest efect s-a obținut datorită ablației corneei. Stabilizarea efectului s-a înregistrat deja la 1 lună după tratament în loturile A și B, pe când în lotul C - doar la 3 luni. În perioada 1-24 de luni de la intervenție în loturile A și B, și în perioada 3-24 de luni în lotul C puterea de refracție a corneei a fost practic stabilă și nu a prezentat devieri statistic veridice, diferența datelor în cadrul loturilor fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Astfel, pe parcursul a 24 de luni de tratament, s-a obținut un efect stabil al AVG K medie pe lot indiferent de gradul de miopie al ochilor cu grosimea corneei sub 500 μm.

În figura 4 este ilustrată dinamica sferoechivalentului (SE) preoperator și postoperator, în dependență de gradul de miopie.

În figura 4 este ilustrată dinamica sferoechivalentului la

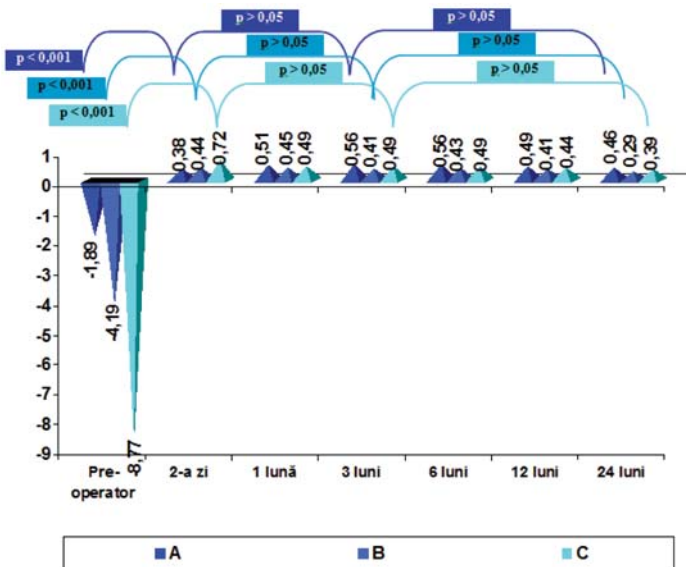


Fig. 4. Dinamica SE medie pe lot pe parcursul studiului la ochii cu cornee mai subțire de 500 μm.

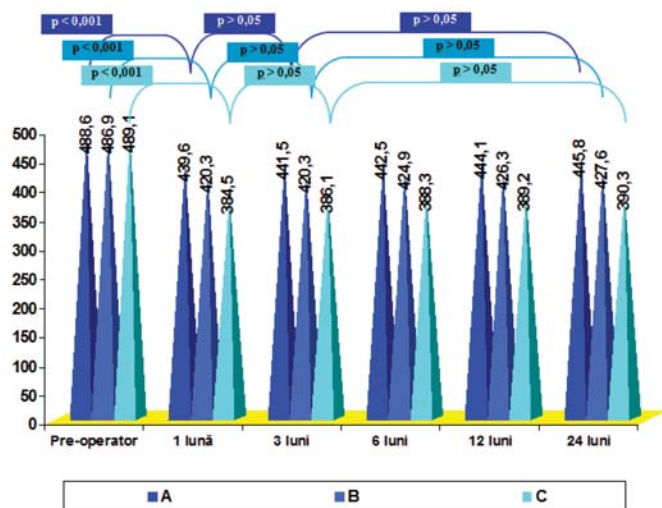


Fig. 5. Dinamica pachimetriei medie pe lot pe parcursul studiului la ochii cu cornee mai subțire de 500 μm.

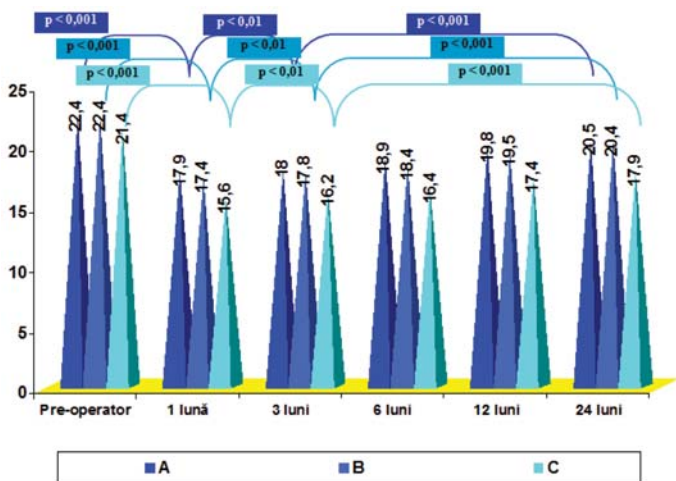


Fig. 6. Dinamica probei Schirmer-1 medie pe lot pe parcursul studiului la ochii cu cornee mai subțire de 500 μm.

ochii cu miopie de diferit grad și pachimetria preoperatorie sub 500 μm. Valoarea inițială a sferoechivalentului a fost $-1,89 \pm 0,67$ D în lotul A, $-4,19 \pm 1,11$ D în lotul B și $-8,77 \pm 2,7$ D în lotul C, diferența între loturi fiind statistic semnificativă ($p < 0,01$). Valoarea sferoechivalentului s-a modificat îndată după intervenție, în dependență de volumul de ablație planificat. În lotul A, aceasta a constituit $0,38 \pm 0,12$ D, în lotul B $0,44 \pm 0,14$ D, în lotul C $+ 0,72 \pm 0,2$ D, diferențele de datele inițiale în cadrul lotului fiind statistic veridice în toate loturile ($p < 0,001$). La 3 luni de la intervenție, în toate loturile valoarea sferoechivalentului s-a stabilizat și nu a prezentat devieri statistic veridice, diferența datelor în cadrul loturilor fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). În perioada 6-24 de luni, în loturile A și B, valoarea sferoechivalentului a rămas stabilă, pe când în lotul C, SE s-a micșorat cu 20,4%, comparativ cu datele obținute la 3 luni după operație ($p > 0,05$).

În concluzie, pe parcursul a 24 de luni de tratament, s-a obținut o valoare relativ stabilă a SE, ceea ce a permis obținerea unei funcții vizuale benefice în toate loturile.

În figura 5 este ilustrată dinamica sferoechivalentului (SE) preoperator și postoperator, în dependență de gradul de miopie.

Analiza pachimetriei corneene în figura 5 ilustrează dinamica keratopachimetriei medii pe lot în urma ablației corneei la ochii cu miopie de diferit grad, cu pachimetria preoperatorie sub 500 μm. Valoarea inițială a grosimii medii pe lot a corneei a fost de $488,6 \pm 11,2$ μm în lotul A, $486,9 \pm 10,4$ μm în lotul B și $489,1 \pm 10,8$ μm în lotul C, diferența între loturi fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Grosimea corneei s-a modificat îndată după intervenție, datorită specificului metodei LASIK. În intervalul 1-3 luni s-a observat stabilizarea efectului în toate loturile. La 3 luni după intervenție pachimetria a constituit $441,5 \pm 7,8$ μm în lotul A, $420,3 \pm 7,1$ μm în lotul B și $386,1 \pm 5,4$ μm în lotul C, diferențele fiind înalt veridice în toate loturile ($p < 0,001$). În perioada 3-24 de luni de la intervenție, în toate loturile, valoarea pachimetriei medii pe lot nu a prezentat devieri statistic veridice, diferența datelor în cadrul loturilor fiind statistic nesemnificativă și, la 24 de luni, a constituit $445,8 \pm 7,9$ μm în lotul A (s-a majorat cu 0,9% față de datele obținute la 3 luni), $424,9 \pm 6,5$ μm în lotul B (s-a majorat cu 1,1% față de datele obținute la 3 luni) și $388,3 \pm 6,1$ μm (s-a majorat cu 0,6% față de datele obținute la 3 luni) în lotul C – la 6 luni ($p > 0,05$).

Astfel, pe parcursul a 24 de luni de tratament, s-a obținut o valoare stabilă a grosimii corneei, ceea ce arată nu numai stabilitatea datelor obținute, dar și absența cazurilor de keratactazie postoperatorie la pacienții din lotul dat.

În figura 6 este ilustrată dinamica probei Schirmer-1 preoperator și postoperator, în dependență de gradul de miopie.

Valoarea inițială a lacrimii a fost de $22,4 \pm 1,4$ mm în lotul A, $22,4 \pm 1,5$ mm în lotul B și $21,4 \pm 1,3$ mm în lotul C, diferența între loturi fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Valoarea indicelui Schirmer s-a modificat postoperator în toate trei loturi. În prima lună după intervenție, în lotul A, testul Schirmer a constituit $17,9 \pm 0,8$ mm, în lotul B – $17,4 \pm 0,7$ mm, în lotul C – $15,6 \pm 0,6$ mm, diferențele fiind statistic veridice în cadrul tuturor loturilor ($p < 0,001$). În perioada

3-12 luni de la intervenție, în toate loturile, valoarea lacrimii a continuat să crească, prezentând modificări statistic veridice, atât în cadrul loturilor, cât și între loturi și, la 3 luni, a constituit $18,0 \pm 0,4$ mm în lotul A ($p < 0,01$), $17,8 \pm 0,4$ mm în lotul B ($p < 0,01$), $16,2 \pm 0,3$ mm în lotul C ($p < 0,01$), la 6 luni – $18,9 \pm 0,3$ mm în lotul A, $18,4 \pm 0,3$ mm în lotul B, $16,4 \pm 0,3$ mm în lotul C ($p < 0,01$), la 12 luni – $19,8 \pm 0,2$ mm în lotul A, $19,5 \pm 0,2$ mm în lotul B, $17,4 \pm 0,12$ mm în lotul C ($p < 0,001$) și la 24 de luni proba Schirmer a constiuit $20,5 \pm 0,11$ mm în lotul A, $20,4 \pm 0,09$ mm în lotul B și $17,9 \pm 0,07$ mm în lotul C ($p < 0,001$).

Studiul a arătat, că după intervenția chirurgicală, proba Schirmer a diminuat în toate loturile, însă mai evident în lotul C, fapt care se explică printr-un volum mai semnificativ de ablație a țesutului cornean. În pofida acestui fapt, după 24 de luni, valorile lacrimii au revenit practic la normă în toate loturile, însă cu diferență statistic semnificativă de datele preoperatorii ($p < 0,001$) și au constituit 91,5%, 91,1% și 83,7%, din valorile inițiale în lotul A, B și C, respectiv.

Trebuie de menționat faptul, că afectarea epitelului cornean a fost minimală în aceste loturi. La examinarea biomicroscopică repetată, la a 2-a zi după operație, corneea era transparentă la majoritatea pacienților, marginile lamboului adaptate și epitelul intact. În toate cazurile, s-a determinat reepitelizarea marginilor lamboului. La examinarea în dinamică până la 3 luni după operație, în pofida diminuării veridice a cantității de lacrimă, epitelul cornean s-a caracterizat prin lipsa colorării la toți pacienții, înregistrându-se cazuri unice de usturime sau uscăciune care au dispărut la 3 luni de la operație.

În figura 7 este ilustrată dinamica pneumotonometriei (pneumo-PIO) preoperator și postoperator, în dependență de gradul de miopie.

Analiza presiunii intraoculare a decelat o dinamică neliniară în cadrul tuturor loturilor. Preoperator, valoarea pneumo-PIO a fost egală cu $12,6 \pm 1,4$ mm în lotul A, $14,2 \pm 1,2$ mm în lotul B și $13,7 \pm 1,2$ mm în lotul C, diferența între loturi fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Valoarea pneumo-PIO s-a modificat îndată după intervenție în toate loturile și a depins de volumul de ablație. Pe parcursul

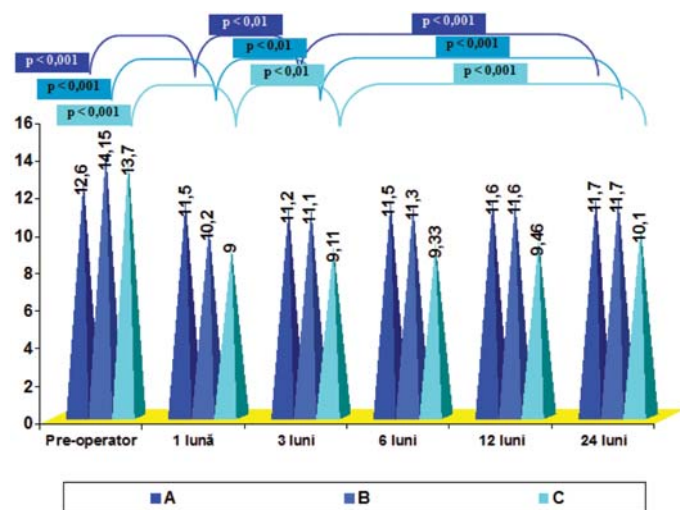


Fig. 7. Dinamica pneumo-PIO medie pe lot pe parcursul studiului la ochii cu grosimea inițială a corneei sub $500 \mu\text{m}$.

următoarelor 3 săptămâni după operație, s-au picurat preparate antiinflamatoare steroidice, unul dintre efectele cărora este o majorare moderată a presiunii intraoculare, deaceia în această perioadă nu s-a efectuat măsurarea pneumo-PIO pentru a evita colectarea datelor incorecte. În perioada 1-24 de luni de la intervenție, în toate loturile pneumo-PIO a prezentat o dinamică în creștere cu devieri statistic veridice în cadrul loturilor. La 1 lună de la intervenție, indicele studiat a constituit $11,5 \pm 0,8$ mm în lotul A, $10,2 \pm 0,7$ mm în lotul B, $9,0 \pm 0,7$ mm în lotul C; la 3 luni – pneumo-PIO a fost egală cu $11,2 \pm 0,6$ mm în lotul A, $11,1 \pm 0,6$ mm în lotul B și $9,1 \pm 0,5$ mm în lotul C ($p < 0,001$); la 6 luni – $11,5 \pm 0,3$ mm în lotul A, $11,3 \pm 0,3$ mm în lotul B și $9,33 \pm 0,2$ mm în lotul C ($p < 0,001$); la 12 luni – $11,6 \pm 0,2$ mm în lotul A, $11,6 \pm 0,2$ mm în lotul B și $9,46 \pm 0,12$ mm în lotul C ($p < 0,001$); la 24 de luni – $11,7 \pm 0,14$ mm în lotul A, $11,7 \pm 0,11$ mm în lotul B, $10,1 \pm 0,09$ mm în lotul C ($p < 0,001$).

Studiul a arătat, că după intervenția chirurgicală, pneumo-PIO medie pe lot a diminuat în toate loturile, însă mai evident în lotul C. Cu cât este mai mare valoarea miopiei, cu atât scade mai mult valoarea presiunii intraoculare măsurate prin pneumotonometrie. După 24 de luni, valorile pneumo-PIO medii pe lot s-au mărit în toate loturile și au atins limitele normei, însă cu diferență statistic semnificativă de datele preoperatorii ($p < 0,001$), și au constituit 92,9%, 82,7% și 73,7% din valorile inițiale în lotul A, B și C, respectiv.

Pentru analiza inofensivității metodei chirurgicale studiate, s-a apreciat densitatea celulelor endoteliale. Densitatea inițială a celulelor endoteliale a fost de $2512 \pm 114,8 \mu\text{m}$ în lotul A, $2418,4 \pm 92,5 \mu\text{m}$ în lotul B, $2515,6 \pm 108,9 \mu\text{m}$ în lotul C, diferența între loturi fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). În perioada 1-24 de luni de la intervenție, în toate loturile s-a înregistrat o fluctuație a densității celulare care nu a prezentat, însă, devieri statistic veridice, diferența datelor în cadrul loturilor fiind statistic nesemnificativă între valoarea maximă și minimă înregistrată. În lotul A, valoarea minimă s-a înregistrat preoperator ($2514,6 \pm 114,8 \mu\text{m}$) și maximă - la 1 lună după operație ($2531,3 \pm 124,2 \mu\text{m}$), diferența între datele obținute fiind statistic neveridică ($p > 0,05$). În lotul B, s-a înregistrat un efect similar, unde diferența dintre valoarea maximă (la 3 luni după intervenție – $2439,2 \pm 112,8 \mu\text{m}$) și minimă (la 24 de luni – $2407,7 \pm 92,5 \mu\text{m}$) a endotelului a fost statistic neveridică ($p > 0,05$). În lotul C, valoarea minimă s-a înregistrat la 6 luni ($2511,3 \pm 131,2 \mu\text{m}$) și maximă - la 1 lună după operație ($2517,4 \pm 121,9 \mu\text{m}$), diferența între datele obținute fiind statistic neveridică ($p > 0,05$).

Din datele prezentate putem face concluzia că tratamentul cu LASIK, cu formarea lamboului ultrafin $< 110 \mu\text{m}$ nu afectează densitatea endotelului cornean, indiferent de gradul de miopie, ceea ce confirmă încă o dată inofensivitatea metodei aplicate.

Rezultatele chestionării pacienților din lotul A (ochii cu miopie de grad mic și grosimea preoperatorie a corneei sub $500 \mu\text{m}$) despre senzațiile subiective post-LASIK arată acuze la fotofobie la a 2-a zi după operație la 7 (53,9%) pacienți, în lotul B (ochii cu miopie de grad mediu și grosimea preoperatorie a corneei sub $500 \mu\text{m}$) – la 4 (30,8%) pacienți, în lotul C (ochii

cu miopie de grad înalt și grosimea preoperatorie a corneei sub 500 μm) la 5 (38,5%) pacienți. Usturile a dispărut la 1 lună după operație la pacienții din lotul A, pe când în loturile B și C, usturile nu a acuzat niciun bolnav. Însă unii pacienți au acuzat uscăciune: 5 pacienți (38,5%) din lotul B și 3 (23,1%) pacienți din lotul C, la 1 lună după operație și 1 pacient (7,7%) din lotul C, la 3 luni după operație. Înțepături s-au înregistrat la unii bolnavi din loturile A – 3 pacienți (23,1%), la 1 lună după operație, B – 2 pacienți (14,4%) la 1 lună și 1 (7,7%) pacient, la 3 luni după operație și la unii bolnavi din lotul C – 3 pacienți (23,1%), la 1 lună și 2 pacienți (14,4%), la 3 luni după operație. Doar la a 2-a zi postoperator, la unii bolnavi din toate loturile, s-au înregistrat acuze la efecte luminoase de tip halou, vedere încețoșată, fluctuații ale vederii și dificultăți în conducerea nocturnă a autoturismului, ceea ce poate fi explicat prin prezența unui edem mai pronunțat în stroma corneei, în primele zile după operație.

Tabelul 1

Analiza comparativă a indicilor intraoperatori medii pe lot

	Grosimea lamboului	Stroma reziduală	Diametrul zonei optice
Lotul A	72,03 \pm 16 μm	358,8 \pm 45,6 μm	6,46 \pm 0,35 mm
Lotul B	75,07 \pm 11,5 μm	324,9 \pm 42,5 μm	6,26 \pm 0,45 mm
Lotul C	71,83 \pm 10,5 μm	299,7 \pm 37,9 μm	6,01 \pm 0,21 mm

Analiza comparativă a indicilor de inofensivitate și eficacitate

	Indicele de eficacitate			Indicele de inofensivitate		
	3 luni	12 luni	24 de luni	3 luni	12 luni	24 de luni
Lotul A	1,05	1,05	1,05	1,07	1,09	1,09
Lotul B	1,12	1,14	1,14	1,07	1,07	1,07
Lotul C	1,07	1,09	1,09	1,13	1,16	1,16

Vederea încețoșată s-a păstrat la unii bolnavi din lotul C: 2 pacienți (15,4%), la a 2-a zi după operație și 1 pacient (7,7%), la 1 lună după operație. Înțepături s-au înregistrat la unii bolnavi din lotul A – 3 pacienți (23,1%), la 1 lună după operație, B - 2 (15,4%) la 1 lună și 1 pacient (7,7%) - la 3 luni după operație și lotul C – 3 pacienți (23,1%) la 1 lună și 2 pacienți (15,4%), la 3 luni după operație (tab. 1).

Fluctuații ale vederii s-au înregistrat în 2 cazuri (15,4%) din lotul C, la 1 și 3 luni după operație și într-un caz (7,7%) la 6 luni după intervenție.

S-a demonstrat că este posibil de a păstra maximal posibil grosimea stromei reziduale fără a atinge grosimea minimă admisibilă de 250 μm , ceea ce va permite intervenție repetată ulterioară, la necesitate. În lotul A, grosimea minimă a stromei reziduale a fost de 317,6 μm , în lotul B – 296,6 μm , în lotul C – 260,6 μm .

Datorită apariției metodei de formare a lamboului subțire, a apărut posibilitatea de corecție a miopiei de grad înalt cu corneea relativ subțire.

În tabelul 2 sunt prezentate valorile indicilor de inofensivitate și eficacitate.

Complicații intra- și postoperatorii nu s-au înregistrat în niciun caz. Toți pacienții au fost satisfăcuți de rezultatul operației.

Concluzii

Metoda LASIK cu formarea lamboului ultrafin (< 90 μm) este inofensivă și eficientă în corecția miopiei și astigmatismului miopic de diferit grad cu recuperarea rapidă a funcțiilor vizuale.

Rezultatul refractiv obținut a fost stabil pe parcursul întregii perioade de supraveghere.

Metoda LASIK cu formarea lamboului ultrafin (< 90 μm) permite de a păstra maximal posibil grosimea stromei reziduale fără a atinge grosimea minimă admisibilă de 250 μm .

Grosimea mare a stromei restante, permite efectuarea, la necesitate, a unei intervenții repetate și evitarea cheratectaziilor induse.

Lamboul subțire are proprietatea de adeziune la patul stromal mai mare, datorită elasticității înalte, ceea ce influențează efectul refractiv imediat după operație.

A apărut posibilitatea de corecție a miopiei de grad înalt cu corneea relativ subțire.

La pacienții cu corneea subțire (mai puțin de 500 microni), efectuarea LASIK este posibilă cu condiția datelor topografice normale și cu formarea unui lambou cornean subțire.

Tabelul 2

References

1. Reinstein Dan Z. The history of LASIK. *Journal of Refractive Surgery*. 2012;28(4):291-298.
2. Vu HT, Keeffe JE, McCarty CA, et al. Impact of unilateral and bilateral vision loss on quality of life. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:360-363.
3. Solomon KD, Fernandes De Castro LE, Sandoval HP, et al. *Ophthalmology*. 2009;116(4):691-701.
4. Walman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*. 2004;43:447-468.
5. Larkin H. Thin corneas PRK or thin-flap LASIK? Experts find merit in both approaches. *EUROTIMES*. 2011;16(5):16.
6. Kymionis GD, Bouzoukis D, Diakonis V, et al. Long-term results of thin corneas after refractive laser surgery. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(2):181-185. Epub 2007 May 29.
7. Ashrafzadeh Amin. Thin Corneas in LASIK: How Low Can You Go? The refractive surgeon has multiple options for delivering good visual outcomes. *Ophthalmology Management*. 2013;17(1):52-53, 67.
8. Mangan B. Richard. Corneal Refractive Surgery: Coming Full Circle. *Review of Optometry*. 2010;15:110-117.
9. Marshall J. Mechanical strength of the cornea after fem to second laser penetrating keratoplasty. Poster presented at the: ASCRS Annual Meeting; Chicago, April 4-9, 2008.
10. Suphi Taneri. Laser *in situ* keratomileusis flap thickness using the Hansatome mikrokeratome with zero compression heads. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:72-77.

REVIEW ARTICLES

Choledocal-pancreaticoduodenal junction: morphologic peculiarities

S. Suman

Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Corresponding author: serghei.suman@usmf.md. Manuscript received July 07, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: More studies, including polycentric ones prove the fundamental and medical and scientific significance of the choledocal-pancreaticoduodenal junction, as well as publications in the field are on the rise. The components of the hepatic-pancreaticoduodenal region maintain the close relationship between them via a network of landmarks, which refer to the coherence between the structure and functions of these organs. In this context, the main landmark is represented by the choledocal-duodenal junction with its subcomponents and their individual variations starting from the hysto- and organogenesis of each individual apart. The choledocal-duodenal junction is an area that, at structural and functional levels, includes organs of the hepato-pancreaticoduodenal region, including the major duodenal papilla and terminal segments of the common bile duct and main pancreatic duct. At present, especially related to the wider implementation of endoscopic operations in the medical practice, surgeons and endoscopists are required to know as exactly as possible the morphological and functional and spatial relationships of the components of the biliary-pancreaticoduodenal complex, relationships which significantly vary from one person to another. Thus, in order to determine a correct diagnosis and prescribe an appropriate modern treatment, it is necessary to organize a qualitative training of staff who provides services to patients with affections of BPD region.

Conclusions: The achievement of this goal has also at the basis the fundamental research of the morphological sub-layer which determines the solving of these issues. The literature referring to planned research includes very different data, including controversial hypotheses, even totally opposing opinions. Therefore, it is necessary to conduct studies that would get closer the interpretations of some peculiarities related to the biliary-pancreaticoduodenal complex in humans.

Key words: biliary-pancreaticoduodenal complex, choledocal-pancreaticoduodenal junction.

Joncțiunea coledocopancreaticoduodenală: particularități morfologice

Despre semnificația științifică fundamentală și medico-socială a joncțiunii coledocopancreaticoduodenale mărturisesc multiple studii, inclusiv policentrice, și numărul publicațiilor la temă care este în permanentă creștere.

Componentele zonei hepatopancreaticoduodenale (HPD) mențin legătura intimă între ele printr-un lanț de jaloane, care se referă la coerența dintre structura și funcțiile organelor în cauză. În acest context, jalonul principal este reprezentat de joncțiunea coledocoduodenală cu subcomponentele sale și variațiile lor individuale, începând cu stadiile histo- și organogenezei fiecărui individ în parte. Joncțiunea coledocoduodenală reprezintă o regiune care, în plan structural și funcțional, include în componența sa organe ale zonei HPD, inclusiv papila duodenală mare (PDM) cu zona parapapilară și segmentele terminale ale coledocului și canalului pancreatic principal (CPP) [1].

Așadar, la capitolul morfologia joncțiunii coledocopancreaticoduodenale nu pot fi trecute cu vederea lucrările fundamentale, deoarece ele au supraviețuit în timp, devenind tot mai numeroase [1-12, 18, 21, 53].

În funcție de obiectivele actualului studiu, accentul în primul rând trebuie pus pe coledoc ca parte foarte importantă a canalului biliar comun (CBC). Informație la temă se conține într-un număr relativ mare de comunicări [13-25].

Așadar, coledocul ia naștere în urma fuzionării ductului hepatic comun cu canalul cistic. Lungimea lui (la adulți) variază mult, în prim-plan, în funcție de variațiile individuale,

ea oscilând între 45 și 100 de mm. Aceste valori, în anumită măsură, variază și de la autor la autor [17]. Fiind un organ tubular, coledocul dispune și de calibrul – parametru care, în aspect clinic, are o semnificație mai mare în raport cu lungimea lui. Valorile acestui indicator la adulți, la fel, variază mult – de la 3 la 10 mm [14, 16, 18, 22, 26-29].

Manifestările morfopatologice, cât și clinice, din partea fiecărui organ, în mare măsură, sunt determinate de structura lui macro-microscopică. În componența peretelui coledocian s-a stabilit prezența a 4 straturi: mucos, muscular, fibros și adventițial. În locurile în care coledocul contactează cu peritoneul, se poate vorbi și despre stratul seros [1, 8, 21, 30-35]. Totuși, mulți dintre autori, inclusiv dintre cei citați, prezintă o structură microscopică a peretelui coledocian într-un mod mai simplificat – cu prezența a două sau trei tunici: mucoasă, fibromusculară și adventițială.

Marea majoritate a autorilor acceptă și utilizează în cercetările lor clasificarea căilor biliare (CB) extrahepatice în următoarele segmente: supraduodenal, retroduodenal, retropancreatic, intraparietal [18, 28, 29, 36-38]. În contextul dat, este vorba despre confluentul biliar superior (DHD, DHS→DHC) și confluentul biliar inferior (DHC, CC→coledocul) [21, 25, 39].

Porțiunile coledocului mai sus-nominalizate prezintă interes și în interpretarea rezultatelor colangiografiei în explorările pacienților. Tot în acest context, trebuie de menționat că, pe măsură ce coledocul se apropie de duoden, vena portă rămâne localizată tot mai medial. Deci, între aceste formațiuni

anatomice – coledocul și vena portă – se creează un spațiu cu formă triunghiulară. Baza acestui triunghi (imaginar) este reprezentată de bulbul duodenal (marginea lui superioară). Celelalte două laturi, firește, sunt reprezentate de vena portă – medial, și de coledoc – din partea laterală. Acest spațiu interportocoledocian este cunoscut sub numele de triunghiul lui Jean Beau și Riche [35].

Corelațiile anatomico-topografice ale segmentului pancreatic (numit și intrapancreatic, retropancreatic) al coledocului cu pancreasul, în literatura de specialitate se descriu diferit. Aceste raporturi, în aspect fundamental, prezintă un interes deosebit, nemaivorbind despre semnificația lor clinică [1, 8, 14, 18, 28, 32, 38-40].

Dacă unii dintre autorii citați relatează că coledocul este acoperit uniform de țesut glandular până la locul de abordare a duodenului, apoi alții admit existența acestei variante maxim în 50% din cazuri. O altă variantă structurală constă în aceea că segmentul respectiv al coledocului este ancorat în șanțul format de capul pancreasului și peretele medial al duodenului descendent, și că frecvența acestei variante oscilează între 25 – 33 la sută [14, 23, 41].

Așadar, raporturile structurale ale porțiunii pancreatice a coledocului cu glanda respectivă variază mult de la subiect la subiect. În acest context, poate fi vorba despre următoarele tipuri de raporturi mai frecvent întâlnite:

- coledocul este amplasat în șanțul dintre cefalul pancreatic și peretele medial al DII, contactând cu pancreasul numai cu una dintre fețele sale;
- coledocul este acoperit cu țesut glandular din trei părți, iar șanțul în care el se află atinge o adâncime de 15 mm;
- coledocul este înconjurat din toate părțile de țesut glandular, iar șanțul în care el este amplasat se deschide spre duodenul descendent;
- coledocul, la fel, este înconjurat de țesut glandular din toate patru părți, însă fanta în care el este localizat se deschide spre stânga [1].

Șanțul (fanta), despre care se vorbește mai sus, se află pe fața posterioară a pancreasului, fiind tapetat de o lamă fascială. Aici coledocul este înconjurat de un strat de țesut conjunctiv, care permite separarea bontă a segmentului dat în caz de necesitatea de a fi denudat.

În literatura de domeniu, variantele în cauză au și alte interpretări și grupări.

Regiunea oddiană include segmentele terminale ale căilor biliare și pancreatică. În majoritatea cazurilor este vorba despre coledoc și CPP. Ampula hepatopancreatică, aparatul sfincterian, suplimentat cu sistemul valvular, cât și duodenul – rezervor pentru colectarea și utilizarea metabolică a bilei și a lichidului pancreatic, la fel, sunt părți constituente ale zonei oddiene [29, 36].

Pentru segmentul terminal al coledocului care, la adulți, măsoară o lungime de cca 25 de mm, este caracteristică prezența structurilor musculare, ele formând aparatul sfincterian al coledocului. Același segment terminal al arborelui biliar, de rând cu cele menționate, se evidențiază printr-o reducere a calibrului său. De exemplu, conform relatărilor multor investigatori, pe un traiect de câțiva mm până la penetrarea pe-

retelui duodenal, calibrul coledocului se micșorează în medie cu un mm – de la 6,5 mm la 5,5 mm. Totodată, respectiv „ferestrei duodenale” – locul unde coledocul penetrează peretele duodenal – se poate observa o îngustare a coledocului numită pragul CBC (sau creasta CBC). Deoarece segmentul terminal al coledocului este dotat cu un aparat sfincterian propriu, a apărut una din clasificările porțiunii respective: 1 – subsegmentul suprasfincterian; 2 – subsegmentul intrasfincterian și 3 – subsegmentul ampular [29].

Un studiu mai amplu referitor la structura și topografia canalelor eliminatorii ale pancreasului a fost realizat de B. F. Gladenin (1966). El relatează că CPP se formează în coada pancreasului cu participarea a 1-3 ramuri de ordinul I, uneori chiar a unui „bucet” de asemenea ramuri. Lungimea totală a ductului pancreatic principal oscilează între 18,2 și 30,0 cm. În funcție de numărul ramificațiilor ductelor, au fost stabilite formele: arborizată, cu o frecvență de 91% din cazurile examinate, și forma puțin ramificată (9%). O altă particularitate a CPP o constituie aspectul ei sinuos (49% din cazuri) pe tot traiectul său (20%), sau numai în unele porțiuni ale glandei (29%). La femei, aspectul sinuos al CPP s-a înregistrat în 68,7% din cazuri, la bărbați – în 45,4%. Aspectul sinuos al CPP favorizează staza secreției pancreatice – condiție oportună pentru formarea concremențelor, apariția pancreatitei cronice, chisturilor glandulare etc, ceea ce se observă mai des la femei [68].

H. Mättig (1977) a prezentat un studiu amplu referitor la aparatul sfincterian al segmentelor terminale ale coledocului, *Wirsung*-ului și al PDM. Autorul descrie sfincterul coledocului care măsoară de la 8 mm la 15 mm, sfincterul Oddi (PDM), sfincterul papilar (Westphal) și sfincterul CPP cu o lungime de 2-5 mm [31].

Aparatul sfincterian mai sus prezentat include în componența sa următorii mușchi: sfincterele proprii ale coledocului și canalului pancreatic principal, sfincterul bazei papilei Vater, dilatatorul papilei Vater și sfincterul porului papilar. Dintre mușchii mai sus nominalizați, trei revin PDM: sfincterul bazei papilei, dilatatorul ei și sfincterul comun al ostiumului papilar. Această clasificare este susținută și de alți autori [32].

O prezentare amplă a sfincterelor duodenului, a căilor biliare și a CPP se conține în relatarea Iu. Șuteu și coaut. (1983). În opinia noastră, ar fi binevenită următoarea sistematizare a sfincterelor respective: sfincterele duodenului, ale căilor biliare extrahepatice și ale joncțiunii coledocopancreaticoduodenale [75].

Referitor la duoden – loc de vărsare a secreției celor mai mari glande din corpul uman – în sens cranio-caudal, urmează sfincterele: 1 – sfincterul piloric; 2 – sfincterul flexurii duodenale superioare (cunoscut în literatura de specialitate și sub numele de sfincter Kapandji-Guy-Albot); 3 – sfincterul medioduodenal (Busi-Kapandji); 4 – sfincterul flexurii duodenale inferioare (Ochsner); 5 – sfincterul duodenal distal (Bustas-Oevideo).

Conform autorilor mai sus citați, căile biliare extrahepatice sunt dotate cu următoarele sfinctere (enumerare, la fel, în sens cranio-caudal): 1 – sfincterul ductului hepatic comun (Mirizzi-Lang); 2 – sfincterul canalului cistic (Lutkens); 3 – sfincterul mediu al coledocului (Mallet-Guy); sfincterul propriu

al coledocului distal (Boyden-Caroli); 5 – sfincterul propriu al canalului pancreatic principal (Wirsung) și 6 – sfincterul papilei Vater (Oddi).

Rezultatele unui studiu aprofundat i-au permis lui M. Vlad (1999) să conchidă, că clasicul sfincter Oddi poate fi subdivizat într-un sfincter papilar care înconjoară calea finală comună, biliară și pancreatică, un sfincter coledocian inferior – în perețele duodenal, și un sfincter coledocian superior – în afara peretelui duodenal, în timp ce sfincterul pancreatic se află în grosimea peretelui duodenal [8].

Deci, prin „fereastra duodenală”, în duoden pătrund ductele biliar și *Wirsung*-ul; ele au traiect oblic, care coincide cu nivelul amplasării sfincterului medioduodenal (Busi-Kapandji). În genere, rolul acestui sfincter constă în prevenirea refluxului conținutului duodenal în căile biliară și pancreatică principală, cât și a refluxului reciproc pancreato-biliar.

În timp ce *Nomina Anatomica* (1998) admite prezența doar a două sfinctere: sfincterul canalului coledoc și sfincterul ampulei hepatopancreatice, clinicienii, în baza explorărilor radiologice, operează cu noțiunea de trei porțiuni ale sfincterului Oddi. Este vorba despre sfincterul propriu al coledocului, sfincterul propriu al CPP și sfincterul ampular comun pentru ambele ducte – biliar și pancreatic. L. Barraya și coaut. (1971) afirmă că sfincterul Oddi, la rândul său, este constituit din trei segmente: superior, cu sediu extraduodenal; segmentul mediu, extremitatea lui superioară este amplasată extraduodenal, și segmentul inferior al sfincterului Oddi. Din punct de vedere clinic, în acest context prezintă interes remarcă, că locul de tranziție a segmentului mediu al sfincterului Oddi în segmentul inferior reprezintă cea mai strâmtă parte a coledocului, loc care este cunoscut și sub numele „punctul lui Hand” [5].

În aspect anatomotopografic, sediul PDM variază mult de la caz la caz. El poate fi stabilit în funcție de mai multe repere: segmentul duodenului (DI, DII, DIII, DIV, stomacul, flexura duodenojejunală), perețele duodenului (posterior, postero-medial, antero-medial), nivelul, în sens cranio-caudal, porțiunea duodenală (1/3 superioară, 1/3 medie, 1/3 inferioară a duodenului descendent), distanța de la pilorul gastric etc. În plus, sediul PDM variază și în funcție de vârstă, precum și de particularitățile individuale ale subiectului supus explorărilor respective. Totodată, se cere răspuns și la o altă întrebare: care sunt raporturile dintre coledoc și CPP? Și care sunt raporturile lor cu duodenul nemijlocit la nivelul penetrării peretelui duodenal? Corelațiile mai sus amintite, în aspect morfologic și spațial, sunt condiționate de particularitățile individuale foarte complicate ale embriogenezei organelor cooperante – pancreasul, căile biliare și duodenul [4, 42, 43].

Literatura de specialitate nu este abundentă în date privitoare la dimensiunile liniare și de volum ale componentelor JCPD, în special ale duodenului. Astfel, autorii relatează că lungimea duodenului la nou-născuți constituie 7,5-10,0 cm; la adulți lungimea lui anatomică echivalează cu 25 de cm [44-46]. La adulți diametrul duodenului variază de la 35 la 60 de mm [47, 48].

Conform unor relatări, duodenului îi revin cca 5% (60 g) din masa totală a tractului digestiv, care constituie 1200 g la bărbați și 1100 g la femei [49]. Deși, conform altor relatări,

aceiași indicator oscilează între 400 g și 3400 g [50]. Iar grosimea peretelui duodenal, la fel, la adulți măsoară 3-5 mm, dintre care 150-350 mcm îi revin tunicii musculare [51]. De menționat că informații referitoare la parametrii particularităților biomecanice ale peretelui duodenului, cât și ai altor componente ale JCPD, în literatura de specialitate se conțin într-un număr foarte mic.

În literatura de domeniu, noțiunea „PDM” în aspect structural, este interpretată diferit. Sub numele de „PDM” unii subînțeleg numai porțiunea ei intraduodenală, vizual accesibilă din partea lumenului duodenal [52]. Alți autori afirmă că, din punct de vedere morfologic și funcțional, în componența PDM trebuie să se includă și segmentul intraparietal al coledocului [3, 18, 27, 53].

Coledocul intraparietal duce la proeminarea mucoasei duodenale în lumen cu formarea pliului duodenal longitudinal. Unii autori nu exclud faptul că pliul dat este secundat din prezența plicilor lui Kerkring și nu este o proeminare a coledocului în lumenul duodenului.

Pliul duodenal longitudinal se termină cu o formațiune emisferică – PDM – loc de deschidere a canalelor secretorii biliar și pancreatic principal [13, 14, 16, 26, 32, 54, 55].

A.A. Sotnikov (1986) afirmă că coledocul se termină la nivelul fundului ampulei hepatopancreatice [60]. În opinia lui P.V. Ektov (2004), ampula hepatopancreatică reprezintă o porțiune a coledocului intraparietal, ea amintind o cavitate cu sediu în submucoasa duodenală, dotată cu două orificii la bază și *porus papillaris* – la ieșire. În funcție de prezența ei, ampula hepatopancreatică este foarte variabilă fiind inconstantă [1].

Astfel, particularitățile fuzionării (sau nefuzionării) canalului coledoc cu CPP determină tehnica intervențiilor chirurgicale pe coledocul terminal și PDM [22, 31, 32, 41, 59].

PDM include în componența sa trei porțiuni: intramusculară, submucoasă și duodenală (supramucoasă); ele se deosebesc prin raporturile lor cu mucoasa duodenală [18]. Mucoasa care tapetează porțiunea duodenală este conectată intim la țesuturile subiacente fiind imobilă. Respectiv porțiunii submucoase, mucoasa duodenală este mobilă, ea poate fi ușor separată. Dintre cele trei porțiuni ale PDM, prin lungimea sa se deosebește porțiunea submucoasă – 6-17 mm. Porțiunii intramusculare îi revin 1,5-2,3 mm, ea fiind cea mai scurtă. Conform datelor lui A.A. Agafonov și coaut. (1981), lungimea totală a PDM variază între 10 și 26 de mm, iar media ei echivalează cu $18,0 \pm 2,26$ mm [27]; A.I. Yedemskiy (1987) indică respectiv 9-27 mm – lungimea totală a PDM și $17,2 \pm 1,5$ mm – lungimea ei medie [18]. Lungimea PDM variază și în funcție de perioada de vârstă a subiectului supus examinării. Exemplificăm, la nou-născuți și la copiii de vârstă precoce porțiunea duodenală a PDM este relativ mai lungă, ea poate atinge 1/3 din diametrul intern al duodenului, în timp ce porțiunea intramusculară practic nu este dezvoltată [18, 60]. Conform datelor de prozectură, PDM în ¼ din cazuri este mascată de plicile duodenale [14, 18]. Iar prin intermediul duodenoscopiei, ea se depistează în 83% din cazuri [61]. Forma porțiunii duodenale a PDM poate fi cilindrică, conică sau punctiformă [62], sau emisferică, conică sau plată [18, 63]. De menționat că forma plată la copii nu se înregistrează. Totodată, forma PDM, pe parcurs, se poate modifica la unul și același individ

[64]. Și încă o remarcă: forma, lungimea, sediul, orientarea spațială a PDM, direct sau indirect, acești parametri necorelând între ei. În depistarea PDM reperul principal este *plica duodeni longitudinalis*, care coincide cu traiectul PDM; alte pliuri, la nivelul PDM, sunt inconstante. Cazurile de eșec în depistarea PDM se explică prin faptul că în 10% din cazuri porul papilar este acoperit de un pli circular; o altă cauză o pot constitui recesele oarbe, delimitate de pliurile circulare și oblice care simulează orificiul PDM [18]. S-a constatat că mucoasa PDM este mai intens colorată în raport cu mucoasa duodenală [63], însă în caz de patologii, culoarea mucoasei PDM se modifică, astfel acest indicator își pierde valoarea sa.

În plan microstructural, PDM include: mucoasa și tunicile musculară și externă [18, 65]. Particularitățile structurii generale ale PDM se stabilesc în perioada dezvoltării prenatale. Așadar, structura histologică a PDM, pe material necroptic, a fost studiată minuțios de către H. Fodisch (1972), iar pe biopate – de către Yu.V. Vasilyev (1973), L.I. Aruin și coaut. (1975) [64-66]. V.Ya. Zavodnov și coaut. (1976) au descris trei tipuri de tapisare a PDM cu mucoasă duodenală: 1 – papila este tapisată integral cu mucoasă duodenală; 2 – numai pantele ei și 3 – mucoasa duodenală ajunge numai până la baza PDM, prin urmare, papila este tapetată de mucoasa, care se prelungește din canalul papilar [64, 66, 67]. Deci, este vorba despre următoarele tipuri de mucoasă care tapetează PDM: duodenală, mucoasă și mixtă [63, 64, 66]. Tipul duodenal al mucoasei, structural, rămâne același pentru duoden și PDM: mucoasa este dotată cu epiteliu de absorbție, cu celule caliciforme, uneori se conțin exocrinocite cu granule acidofile (celule Panet). Tipul mucoid se caracterizează prin prezența epiteliocitelor, care amintesc epiteliul canalor și cel gastric superficial, celulele epiteliale „în perie” lipsesc. Pentru tipul mucoid este caracteristică secreția intensă a MPZ acide și neutre. Arhitectonica mucoasei are particularitățile sale: ea prezintă vilozități lungi, înguste, similare celor intestinale – în tipul duodenal de mucoasă, și vilozități scurte, late – în tipul mucoid. Funcția secretorie a PDM este asigurată prin prezența celulelor caliciforme sau ale epiteliului mucoid și, totodată, cu participarea glandelor proprii ale PDM. Unii autori au remarcat secreția intensă a GAG de glandele PDM [18].

Tipisarea epiteliului PDM prezintă interes din punct de vedere al morfogenezei remanierilor lui patologice. În PDM, procesele morfogenetice corelează cu dinamica numărului limfocitelor interepiteliale și al endocrinocitelor argirofile. Odată cu vârsta, relieful mucoasei PDM devine mai complicat, crește numărul celulelor secretorii (al celulelor caliciforme, al glandelor), se diferențiază straturile musculo-glandular și muscular. La vârsta de 50 de ani, volumul glandelor constituie $22,34 \pm 4,57\%$, 1/3 dintre structurile tisulare o reprezintă celulele musculare netede, stromei conjunctive îi revine cca 50% [18].

Ținând cont de cele menționate, se poate preveni hiperdiagnosticul, de exemplu, al formelor atrofico-sclerotice ale papilitelor, precum și subaprecierea componentelor glandulare și musculare excesive în papilita adenomatoasă, în adenomiomatoză etc.

Deci despre PDM, inclusiv în aspect morfologic și funcți-

onal, s-a scris mult. În schimb, numărul relatărilor referitoare la papila duodenală mică este mult mai restrâns. Prezența papilei duodenale mici la subiecți, în special funcționalitatea ei este determinată de particularitățile structurale ale arborului pancreatic. Structura și modalitatea fuzionării ductelor pancreatice principal și accesoriu se răsfrâng nemijlocit asupra stării funcționale a papilei duodenale mici [3, 68-70].

Pe moment, este greu de explicat subaprecierea studierii papilei duodenale mici atât în aspect medico-biologic, cât și clinic. Papila duodenală mică, sub diferite aspecte, a fost descrisă în ultimii ani [71, 72]. În cca 60% din cazuri pe papila duodenală mică se deschide ductul lui Santorini. Implementarea tot mai largă a EGDS a impus necesitatea acordării atenției sporite studierii papilei duodenale mici. La fel, sporește numărul intervențiilor operatorii pe papila duodenală mică [73]. Papila duodenală mică prezintă interes în patogenia unor afecțiuni, cum ar fi: pancreatitele acută și cronică, ulcerul duodenal, cancerul duodenal izolat etc [72].

Așadar, interesele implementării chirurgiei endoscopice în practica medicală cotidiană au accelerat esențial studierea zonei papilare, în special a PDM atât în aspect clinic, cât și fundamental, și tot mai multă atenție se acordă papilei duodenale mici.

După cum se știe, C.D. Santorini, în 1724, a descris un alt duct pancreatic de rând cu cel principal, care era deja cunoscut. El a stabilit locul de deschidere a ductului accesoriu cranial de PDM – *papilla ductus Santorini*. Astfel, pe anexele ambelor papile duodenale, mare și mică (când ea persistă), se deschid ductele pancreatice principal și accesoriu. Însă descrierea papilei duodenale mici a apărut mult mai târziu, după cca 200 de ani de la descoperirea existenței ei, deși în acest răstimp pancreasul a fost studiat destul de meticulos [21, 34, 42, 68].

În literatura de specialitate se afirmă că structura papilei duodenale mici în premieră a fost detaliată de K.K. Helli, în 1898 [74]. Autorul dat a descris și sfincterul papilei duodenale mici, care ulterior a fost numit „sfincterul lui Helli”. Totodată, au fost observate și fibre musculare netede în locul de abordare a duodenului de ductul pancreatic accesoriu. Sfincterul porului canalului Santorini își are originea în primordiul dorsal al pancreasului.

Ulterior, structura microscopică a papilei duodenale mici a fost concretizată de A.I. Yedemskiy (1983) [18]. Papila duodenală mică, de rând cu tunica musculară, include în componența sa țesut muscular, în care se conțin glande solitare. Fibrele musculare mai sus amintite au orientare longitudinală și parțial oblică în raport cu axul mare al papilei; de orientare similară dispun și fibrele elastice care se asociază cu cele musculare. Prin contracția fibrelor musculare se deschide porul papilei cu pătrunderea secreției pancreatice în duoden. În lumenul papilei duodenale mici proemină multiple pliuri, ele reprezintă una dintre componentele aparatului valvulo-sfincterian al papilei.

Din relatările la temă se poate concluziona, că structura papilei duodenale mici este condiționată de particularitățile morfologice ale canalelor pancreatice, în special de starea funcțională a ductului pancreatic accesoriu care determină

și funcționalitatea papilei duodenale mici. Așadar, ductul lui Santorini poate fi obliterat; tot el poate participa la drenarea pancreasului de rând cu canalul lui Wirsung, sau ductul Santorini devine unicul canal excretor pancreatic. Aceste variante funcționale ale arborelui pancreatic își lasă amprentele asupra structurii papilei duodenale mici.

Toate cele trei porțiuni ale papilei (intramurală, submucoasă și duodenală) pot fi observate clar. În această variantă, papila duodenală mică formează un unghi cu peretele duodenului care nu depășește 30°. Indiferent de nivelul și sediul papilei duodenale mici, porul ei în toate cazurile se află între pliurile circulare ale mucoasei duodenale. În 30% din cazuri, unul dintre aceste pliuri, mai bine pronunțat, acoperă papila din partea ei superioară [72].

Concluzii

Complexul coledocopancreaticoduodenal se caracterizează printr-o gamă largă de stări structural-funcționale. Numărul lor sporește evident cu avansarea în vârstă a subiecților. Procesele patologice, inclusiv cele asociate, largesc și mai mult spectrul variațiilor substratului morfologic al zonei biliopancreaticoduodenale. La etapa actuală, în special în legătură cu implementarea tot mai largă a intervențiilor endoscopice în practica medicală, de la chirurghi și endoscopiști se cere o cunoaștere cât mai exactă a raporturilor morfo-funcționale și spațiale ale componentelor complexului biliopancreaticoduodenal, raporturi care variază mult de la subiect la subiect. Deci, pentru stabilirea diagnosticului corect și, prin urmare, prescrierea tratamentului performant adecvat, este necesară o pregătire calitativă a cadrelor medicale care vor trata pacienții cu afecțiuni ale zonei BPD. Realizarea acestui scop are la bază și cercetările fundamentale ale substratului morfologic, de care depinde mult rezolvarea problemelor în cauză. În literatura de specialitate, care reflectă cercetările în domeniu, se conține informație foarte diferită, inclusiv ipoteze controversate, opinii chiar diametral opuse. Deci, sunt necesare studii care ar apropia interpretările unor particularități legate de complexul DBP la om.

References

1. Ektov PV. Anatomico - funktsionalnoye obosnovaniye khirurgicheskogo lecheniya dobrokachestvennykh zabolevaniy kholodokhoduodenalnogo soyedineniya [Anatomic and functional study of surgical treatment of benign diseases choledochoduodenal connection]. Abstract of doctoral diss. M., 2004;36.
2. Papamiltiades M, Rettori R. Architecture musculaire de la jonction choledoco-pancreaticoduodenale. *Acta Anat.* 1957;30:575-600.
3. Anikhanova MD. Detali topografii intraduodenalnogo i pankreaticheskikh otelov obshchego zhelchnogo protoka [Details topography and intraduodenal pancreatic distal common bile duct]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 1960;85;10:30-35.
4. Gladenin VF. K khirurgicheskoy anatomii vyvodnykh protokov podzheludochnoy zhelezy. V kn.: Voprosy operativnoy khirurgii [By the surgical anatomy of the excretory ducts of the pancreas. In the book.: Questions of operative surgery]. Saratov: Privolzhskoye knizhnoye izd., 1966;154-162.
5. Barraya L, Soler K, Yvergneaux J. La region odiene. Anatomie millimetrique. *Press. med.* 1971;79; 55:2527-2534.
6. Atamanov GA, Remennik SS. Khirurgicheskaya anatomiya terminalnykh otelov kholodokha i osnovnogo protoka podzheludochnoy zhelezy [Surgical anatomy of the terminal parts of the common bile duct and main pancreatic duct]. *Zdravookhraneniye Turkmenistana.* 1974;7:19-22.
7. Haley-Russel D, Calabuig R, Moody FG. Anatomy of the biloduodenal junction of the opossum. *Anat. Rec.* 1992;232;4:579-586.
8. Vlad M. Carrefour-ul biliopancreatic [Carrefour biliopancreatic]. București: Ed. Modelism, 1999;173.
9. Lyashchenko SN. Mikrokhirurgicheskaya anatomiya bolshogo duodenalnogo sosochka i sfinktera pechenochno-podzheludochnoy ampuly [Microsurgical anatomy of the papillary sphincter and Vater's ampulla]. *Morfologiya.* 1999;116;5:50-53.
10. Briskin BS, Demidov DA. Klinicheskiye i morfologicheskkiye paralleli v endoskopicheskom lechenii kholangita pri kholodokholitiaze [Clinical and morphological parallels in the endoscopic treatment of choledocholithiasis with cholangitis]. *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2005;25-26.
11. Aleksandrov TI. Khirurgicheskaya anatomiya sosudisto-nervnogo komponenta bolshogo duodenalnogo sosochka [Surgical anatomy of the neurovascular component major duodenal papilla]. Dis. kand. Tomsk, 2006;119.
12. Samokhina AV. Mikroskopicheskaya anatomiya vnepechenochnykh zhelchnykh protokov [Microscopic anatomy of the extrahepatic bile ducts]. *Morfologiya.* 2012;141;3:137.
13. Koroleva TS. K anatomii sfinktera obshchego zhelchnogo protoka (sfinktera Oddi) [To sphincter anatomy of the common bile duct (sphincter of Oddi)]. Avtoref. kand. dis. L., 1949;18.
14. Shkolnik BI. Nekotorye osobennosti khirurgicheskoy anatomii obshchego zhelchnogo protoka [Some features of the surgical anatomy of the common bile duct]. *Vestn. khirurgii im. I.I. Grekova.* 1959;2:46-50.
15. Iliescu G. Vagotomia selectivă hepatică [Selective hepatic vagotomy]. *Chirurgia (București).* 1973;22(11):981-984.
16. Ketiladze MR. Materialy k izucheniuyu normalnoy anatomii vnepechenochnykh zhelchnykh putey i varianty vpadeniya obshchego zhelchnogo i glavnogo pankreaticheskogo protokov v dvenadtsatiperstnyu kishku u cheloveka [Materials for the study of normal anatomy of the extrahepatic biliary tract and options confluence of common bile duct and main pancreatic duct into the duodenum in humans]. *Conf. of Inst. of Experim. Morphology. Academy of Georgia.* Tbilisi, 1978;86-89.
17. Amanov GA, Bordykanova AB. Izmenchivost urovnya raspolozheniya bolshogo duodenalnogo soska dvenadtsatiperstnoy kishki u vzroslykh [Variability of the level of the major duodenal papilla duodenal ulcer in adults]. *Scient Conf of Turkmen. State Med Inst. Ashkhabad,* 1977;56.
18. Yedemskiy AI. Patologicheskaya anatomiya zabolevaniy bolshogo sosochka dvenadtsatiperstnoy kishki (voprosy etiologii, morfo- i patogeneza, klassifikatsii) [Pathological anatomy of diseases of major duodenal papilla (etiology, pathogenesis and morphological classifications)]. *Abstract of doctoral diss. M.,* 1987;39.
19. Panaitescu V, Petrenciuc C. Anatomia omului [Human Anatomy]. București, 1991;I-II.
20. Saks FF. Strukturno-funktsionalnaya organizatsiya sfinkterov pishchevaritel'nogo trakta [Structural and functional organization of the sphincters of the digestive tract]. In the book: *Sphincters of the digestive tract.* Tomsk, 1994;132-151.
21. Albu I, Geordia R. Anatomie clinică [Clinical Anatomy]. București: Ed. Big ALL, Ed. III, 2004;298.
22. Grebnev AL. Biliarnaya sistema (anatomico-fiziologicheskkiye osobennosti): Rukovodstvo po gastroenterologii [Biliary system (anatomical and physiological features): A guide to gastroenterologist]. (pod. red. AL. Grebneva, v 3-kh tomakh). M.: Meditsina, 1996, tom II:350-361.
23. Hakamada K, Sasaki M, Endoh M, et al. Late development of bile duct cancer after sphincteroplasty: A ten-to twenty-two year follow-up study. *Surgery.* 1997;121:488-492.
24. Papilian V. Anatomia omului. Splanhnologia [Human Anatomy. Splanhnology]. Ed. a 9-a. București: Ed. ALL, 1998.
25. Ifrim M, Andrieș V, Bratu D. Anatomia omului [Human Anatomy]. Chișinău: Editura de Stat, 2007:304-317.
26. Pronin OV, Gvozdev MP. K khirurgicheskoy anatomii zhelchnogo protoka v norme i patologii [By the surgical anatomy of the bile duct in normal and pathological conditions]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 1964;92(1):14-20.
27. Agafonov AA, Narimanov RZ. Novye dannye o khirurgicheskoy anatomii zhelchnykh i pankreaticheskikh protokov [New data on the surgical anatomy of the bile and pancreatic ducts]. *Kazanskiy med. zhurnal.* 1981;4:35-38.
28. Dolzhikov AA. Struktura bolshogo sosochka dvenadtsatiperstnoy kishki (sravnitelno-morfologicheskoye i eksperimentalnoye issledovaniye)

- [Structure of the major duodenal papilla (comparative morphological and experimental study)]. Abstract of doctoral diss. M., 1997;41.
29. Șcerbina R. Hidrodinamica biliară în perioada postoperatorie precoce și modalitățile de corecție ale hipertensiunii biliare [Hydrodynamics bile in the early postoperative period and arrangements for correction of high biliary]. Doctoral thesis. Iasi, Romania, 2003.
 30. Juvara I, Setlacec D, Rădulescu D, et al. Chirurgia căilor biliare extrahepatice (Tactică și tehnică) [Extrahepatic biliary surgery (tactical and technical)]. București: Ed. Medicală, 1989.
 31. Mättig H. Papilla Vateri. Normale und pathologische Function [Papilla of Vater. Normal and pathologische Function]. Leipzig: Barth, 1977;216.
 32. Napalkov PN, Artemyeva II, Kachurin VS. Plastika terminalnogo otdela zhelchnogo i pankreaticheskogo protokov [Plastic terminal part of the gall and pancreatic ducts]. L., 1980;184.
 33. Linder HH. Embryology and anatomy of the biliaru tree. *Surgery of the goldblader*. 1987;3-22.
 34. Buligescu L. Tratat de hepatogastroenterologie [Treaty of hepatogastroenterologie]. București, 1999;2:788-52.
 35. Angelescu N. Tratat de patologie chirurgicală [Manual of surgical pathology]. București: Ed. medicală, 2001.
 36. Yupatov SI. Khirurgicheskaya anatomiya vnephechenykh zhelchnykh putey [Surgical anatomy of the extrahepatic biliary tract]. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1967;9:35-39.
 37. Duca S. Sfincterul lui Oddi. Patologie și terapeutică chirurgicală [Sphincter of Oddi. Pathology and surgical therapeutic]. București, 1983;183.
 38. Komarov FI, Galkin VA, Ivanov AI, et al. Sochetannyye zabolevaniya organov duodenokholeodokhopankreaticheskoy zony [Comorbidities of choledochal duodeno pancreatic zone]. M.: Meditsina, 1983;256.
 39. Niculescu V, Niculescu M. Abdomenul [Abdomen]. Litografia U.M.F. „Victor Babeș”. Timișoara: Eurostampa, 2006;33-42, 128-152, 209-266.
 40. Chevrel IP, Fontaine C. Anatomie Clinique du Tronc [Clinical Anatomy of Trunk]. Paris, 1994;2.
 41. Morgenroth K, Kozuschek W. Pancreatitis. Berlin-NY: Walter de Gruyter, 1991;120.
 42. Gvozdukhin AP. Formirovaniye stenok vyvodnykh protokov podzheludochnoy zhelezy u cheloveka v embriogeneze [Formation of the walls of the excretory ducts of the pancreas in human embryogenesis]. *Crimia med. Institute*. Vol. 75. Morphogenesis and regeneration. Simferopol, 1978;82-83.
 43. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 6-th edition. Baltimore: Maryland, 1990;410.
 44. Gardner E, Gray DJ, O'Rahilly R. Anatomy. 2nd ed. Philadelphia, London: W.B. Saunders Co., 1963.
 45. Wiseman G. Absorption from the Intestine. London, New York: Acad. Press, 1964.
 46. Anson BJ. Morris Human Anatomy. 12th ed. New York: McGraw-Hill Book Co, 1966.
 47. Rouviere H. Anatomie Humaine-Descriptive et Topographique [Human Anatomy, Descriptive and Topographic]. 6th ed. Paris: Masson, 1948.
 48. Martin R, Saller K. Lehrbuch der Anthropologie [Textbook of Anthropology]. Bd. III. Stuttgart: G. Fischer, 1962.
 49. Tipton IH, Cook MJ. Weight of Total Gastrointestinal Tract and Its Subfractions. In: Health Physice Division Eding (Juli 31, 1969). ORNL - 4446, 1969;301-302.
 50. Garrow JS, Fletcher K. The Total Weight of Mineral in the Human Infant. *Brit J. Nutr*. 1964;18:409-412.
 51. Bockus HL. Gastroenterology. V. II. 2nd ed. Philadelphia, London: W.B. Saunders Co., 1964.
 52. Petrov BA, Galperin EI. Khirurgiya vnephechenykh zhelchnykh protokov [Surgery of the extrahepatic bile ducts]. M.: Meditsina, 1971;200.
 53. Myasnikov AD. K patogeneze pankreatitov (anatomo-topograficheskoye i eksperimental'noye issledovaniye) [By the pathogenesis of pancreatitis (anatomical and topographical and experimental research)]. Abstract of doctoral diss. M., 1972;30.
 54. Nikolayev NO, Chekmazov IA, Gorban VN, et al. Kholeodokhoduodenostomiya pri kholeodokholitiazie i dobrokachestvennykh strikturakh obshchego zhelchnogo protokov [Choleodochoduodenostomy with choledocholithiasis and benign strictures of the common bile duct]. *Khirurgiya*. 1989;7:11-14.
 55. Kolesnikov LL. Sfinkternyy apparat cheloveka [Sphincteric apparatus of man]. SPb: Special litr., 2000;183.
 56. Littmann I. Bryushnaya khirurgiya [Abdominal surgery]. Budapesht: Edition of Hungary Academy of Sciens, Budapest, 1970;387-453.
 57. Galuskina VM. Ostryy pankreatit [Acute pancreatitis]. L.: Meditsina, 1972;207.
 58. Dryazhenkov GI, Mormytko AS. Khirurgicheskaya korrektsiya zabolevaniy bolshogo duodenalnogo sosochka. Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey [Surgical correction of papillary disease. Diseases of the liver and biliary tract]. Collection of scientific works. Ivanovo, 1977;68-72.
 59. Grigoryev PYa, Yakovenko AV. Klinicheskaya gastroenterologiya [Clinical Gastroenterology]. Manual for med students and residents: Med. inform. agency, Moscow, Russia, 2001;704.
 60. Sotnikov AA. Morfologiya sfinktera Oddi [Morphology of the sphincter of Oddi]. V kn.: Sfinktery pishchevaritel'nogo trakta. Tomsk, 1994;132-151.
 61. Khomeriki SG. Vozrastnyye izmeneniya kolichestva endokrinnykh kletok zheludka i ikh rol v starcheskoy atrofii zheludochnykh zhelez [Age changes in the number of endocrine cells of the stomach and their role in age-related atrophy of the gastric glands]. *Arkhiv anat., gistol. i embriol*. 1986;90;6:59-62.
 62. Nazarenko PM. Khirurgicheskaya anatomiya bolshogo duodenalnogo soska [Surgical anatomy of the major duodenal papilla]. Abstract of doctoral diss. Kharkov, 1969;18.
 63. Malkerova NN. Vozmozhnosti duodenoskopii i endoskopicheskoy pankreato- i kholangiografii v vyyavlenii zabolevaniy bolshogo duodenalnogo soska, zhelchnykh i pankreaticheskikh protokov [Duodenoscopy opportunities and endoscopic pancreatic and cholangiography in the detection of diseases of the major duodenal papilla, bile and pancreatic ducts]. Abstract of doctoral diss. M., 1977;21.
 64. Vasilyev YuV. Endoskopicheskaya diagnostika nekotorykh porazheniy organov duodeno-pankreaticheskoy zony [Endoscopic diagnosis of some lesions of duodeno-pancreatic area]. Abstract of doctoral diss. M., 1973;27.
 65. Fodisch H. Feingeweblich Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri [Histologically studies on the orthology and pathology of the papilla of Vater]. Stuttgart, 1972;276.
 66. Aruin LI, Vasilyev YuV, Gorodinskaya VS, et al. Stroyeniye i gistokhimicheskiye osobennosti slizistoy obolochki faterova sosochea cheloveka [Mucosal structure and histochemical peculiarities large duodenal papilla in humans]. By results of aimong bipsy. *Arkhiv anat., gistol. i embriol*. 1975;68(3):18-22.
 67. Zadornov VYA, Gorodinskaya VS. Endoskopicheskoye izucheniye slizistoy obolochki bolshogo duodenalnogo soska [Endoscopic mucosal study of the major duodenal papilla]. Tr. TSNI gastroenterologii: «Aktualnyye voprosy gastroenterologii». M., 1976;2(9):128-132.
 68. Gladenin VF. Materialy k khirurgicheskoy anatomii podzheludochnoy zhelezy i yeye vyvodnykh protokov [Materials for the surgical anatomy of the pancreas and its excretory ducts]. Abstract of doctoral diss. Saratov, 1965;12.
 69. Rozenman SZ. Anatomiya vyvodnoy i krovenosnoy sistem podzheludochnoy zhelezy cheloveka [Anatomy and excretory systems, blood human pancreas]. Abstract of doctoral diss. Volgograd, 1965;35.
 70. Molitvoslavov AB. Osobennosti anatomicheskikh vzaimootnosheniye protokov podzheludochnoy zhelezy [Features anatomical relationships of the pancreatic ducts]. *Khirurgiya*. 1985;8:19-22.
 71. Kamisawa T, Tabata I, Tajima T, et al. Patency of the human accessory pancreatic duct as determined by dye-injection endoscoic retrograde pancreatography. *Digestion*. 1997;58:78-82.
 72. Bredikhin SV. Varianty stroyeniya malogo duodenalnogo sosochka i yego krovosnabzheniye [Variants of the structure of small duodenal papilla and its blood supply]. Abstract of doctoral diss. Tomsk, 2005;22.
 73. Zabolotskiy YuV. Operatsii, dreniruyushchiye protokovuyu sistemu podzheludochnoy zhelezy, v lechenii ostrogo pankreatita [Operations draining ductal system of the pancreas, in the treatment of acute pancreatitis]. Abstract of doctoral diss. Kiev, 1990;20.
 74. Helly KK. Beitrag zur Anatomie des Pancreas und seiner Auchrungs-gaenge [Contribution to the anatomy of the pancreas and its Auchrungs-gaenge]. *Arch. Mikrosk. Anat*. 1898;52:773-793.
 75. Șuteu Iu, Bucur A. Chirurgia generală. Elementele de fiziopatologie clinică și terapeutică [General Surgery. Clinical pathophysiology and therapeutic elements]. Curs universitar și postuniversitar. București, 1983;1(fascicula 2).

Personalized therapy for breast cancer

V. Fulga

Department of Histology, Cytology and Embryology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: vmfulga@usmf.md. Manuscript received July 08, 2014; accepted October 10, 2014

Abstract

Background: Breast carcinoma represents the most common cancer worldwide and the second main cause of death among women. It's a complex disease characterized by many morphological, clinical and molecular features. Traditionally, this disease has been classified according to histopathologic criteria, known as the tumor, node and metastasis staging system. Because the classic concept was focusing only on the tumor morphology, it could not fully capture the diversity of the disease. Another classification system, based on hormone receptors and gene expression profiling of different breast cancers types have been developed. This classification dictates the optimal therapeutic approach and it is based on immunohistochemical markers, such as the estrogen receptor, the progesterone receptor, the human epidermal growth factor receptor 2, basal cytokeratin CK5 and proliferation marker Ki67. New technologies, polymerase chain reaction, microarrays make possible identification of new biomarkers involved in breast cancer development, survival and invasion, which can be gradually incorporated into clinical trials. The aim of this study is to highlight the progress achieved in the field of diagnosis and management of breast cancer, using molecular analysis and intrinsic subtypes, commonly accepted in oncology practice.

Conclusions: Mammary carcinoma represents heterogenous pathologic entity that is characterised by genetic abnormalities and specific intra/extracellular pathways, grouped in intrinsic molecular subtypes identifiable with the help of immunohistochemistry. Modern therapy is based on molecular subtypes; meanwhile their discrimination represents the initial step of personalised treatment.

Key words: breast cancer, personalized therapy, molecular subtypes.

Tratamentul personalizat în carcinomul mamar

Descoperirile recente în tehnologiile moleculare pot fi considerate drept bază a unei noi viziuni în managementul tumorilor, denumită medicină personalizată. Aceasta descrie biologia tumorilor prin analiza structurii genomului în scopul descoperirii grupurilor de risc, precum și alegerea unui tratament efektiv, cu incidență minimă a reacțiilor adverse. Dezvoltarea acestei ramuri nu numai că influențează direct cercetarea și practica clinică, dar promovează integrarea cunoștințelor teoretice și practice spre binele pacientului. Astfel, medicina personalizată are următoarele sarcini: 1. evaluarea șanselor pentru o persoană de a dezvolta cancer și selectarea strategiilor de screening pentru diminuarea acestui risc; 2. alegerea unui tratament mai potrivit cu diminuarea riscului de dezvoltare a reacțiilor adverse; 3. precizarea riscului recurențelor.

Răspunsul la un anumit medicament deseori este foarte diferit, chiar și în grupuri bine ajustate, după criteriile de vârstă, sex, status hormonal și profil molecular. Divergențele înregistrate au la bază mecanisme farmacocinetice, farmacodinamice individuale fiecărui pacient.

Farmacogenomica, ramură a medicinei personalizate, are ca scop evidențierea acestor particularități prin studiul genomului, evidențiind posibilitatea apariției rezistenței la tratament și evitarea acesteia, astfel maximalizând beneficiul terapeutic [3]. Cea mai frecventă variație genomică determinată este polimorfismul uninucleotidic și interesează un singur nucleotid, A, T, C sau G, observată la doi pacienți diferiți sau pe doi cromozomi omologi ai unui individ. Tehnologia modernă "DNA microarrays" este capabilă să determine aceste variații cu acuratețe, catalogându-le apoi în calitate de markeri cu funcție predictivă [4].

Medicina personalizată are drept scop nu numai selecția tratamentului adecvat, dar presupune și o putere predictivă în apariția rezistenței la un anumit tratament al unui anumit

pacient. Sunt propuse un șir de teste genetice, cum ar fi:

Mammostrat – un test multigenic, capabil să prezică apariția recurențelor precoce la prescrierea tratamentului hormonal pacientelor în postmenopauză, tumori hormon-dependente, fără metastaze.

MammaPrint – un test care evaluează expresia a 70 de gene, implicate în ciclul celular, invazie, metastazare, angiogeneză. Acest test este destinat pacientelor tinere, delimitând 2 grupuri distincte: cu risc minor și risc major de dezvoltare a metastazelor la distanță.

OncotypeDX – un test de diagnostic bazat pe studiul a 21 de gene, care prevede calcularea scorului de recurențe RS (recurrence scor) ca un indicator prognostic în tumori ER pozitive, fără metastaze. Evidențierea pacientelor cu risc sporit presupune indicația precoce a chimioterapiei, pacientelor cu risc minor sugerându-li-se doar terapie hormonală.

CompanDX – un test diagnostic, capabil să prezică posibilitatea și timpul de metastazare după tratament chirurgical sau biopsie.

Definiția clasică "o doză pentru toți, o doză la tot", aplicată timp de mai multe decenii în farmacologie și practica clinică, s-a dovedit a fi ineficace în carcinomul mamar [5]. În pofida realizărilor tehnice, rata medie a răspunsului pozitiv în acest tip de cancer este evaluată la doar 25%. Aceasta sugerează concluzia că 75% dintre pacienți, pe lângă problemele de sănătate cauzate de boală, vor avea de suferit și din cauza efectelor adverse, deseori toxice dezvoltate la doze sporite ale medicamentelor. În plus, și aspectul economic în relația cost-eficacitate nu este tocmai în favoarea tratamentului clasic.

Medicina personalizată își propune de a structura subsecțiuni heterogene de pacienți în baza unui răspuns similar la tratamentul efectuat. Un postulat fundamental al medicinei personalizate spune că "un tratament potrivit trebuie să fie

aplicat la un timp potrivit, persoanei potrivite”. Această teorie poate fi reflectată în lumina ultimelor realizări genetice, delimitând factori prognostici și predictivi.

Un factor prognostic este asociat cu o influență semnificativ statistică asupra supraviețuirii generale, a supraviețuirii pentru o anumită perioadă fără semne clinice de boală. Un exemplu clasic ar fi numărul de nozi limfatici invadați, un număr mare fiind asociat cu o supraviețuire redusă. Însă acest factor are un impact minim privind alegerea tacticii terapeutice, incapabil totodată de a prezice și răspunsul la tratament. De-a lungul anilor, decizia de a efectua un tratament sistemic a avut la bază un șir de factori, precum dimensiunile tumorii, gradul și tipul histologic, invazia limfovaculară, vârsta, etnia etc.

Un factor predictiv este definit ca orice variabilă asociată unui anumit răspuns, pozitiv sau negativ, după o anumită terapie. Un exemplu de factor predictiv elocvent este prezența la suprafața celulelor tumorale a receptorilor hormonal, ER (estrogen) și PR (progesteron), ceea ce permite indicarea hormonoterapiei. Există și factori ai căror valoare are semnificație atât prognostică, cât și predictivă. Drept exemplu servește status-ul hormonal ER, PR și expresia receptorului Her2 (*human epidermal growth factor receptor 2*). Este demonstrat faptul că pacientele cu tumori hormon- pozitive au o rată de supraviețuire mai mare, decât ER, PR [6]. Pe de altă parte, cercetările randomizate au demonstrat eficiența tamoxifenului la prezența receptorilor hormonal [7]. Asemănător este descris și status-ul tumorilor Her2 pozitive, având pe de o parte, semnificație prognostică nefavorabilă, având și rol predictiv în răspunsul la terapia moleculară țintită cu blocați ai factorului de creștere epidermal.

Astfel, realizările contemporane sugerează utilizarea în diagnostic și tratament a profilurilor moleculare, genetice proprii fiecărui pacient, iar în cazul carcinomului mamar, terapia personalizată poate fi structurată în bază ultimelor realizări [8] în:

A. Prezența mutațiilor BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PTEN, p53, ATM. Depistarea acestor aberații genetice este asociată cu un risc sporit de apariție a carcinomului. Însă datele actuale nu presupun o terapie țintită. În asemenea cazuri, este indicată o supraveghere mai riguroasă a potențialelor paciente în vederea depistării tumorii la stadii precoce. Prezența mutațiilor BRCA1/2 este considerată drept contraindicație a procedurii chirurgicale “*breast-conserving therapy*” [9].

B. Expresia pozitivă a receptorului hormonal ER.

Terapia țintită include:

a. Modulatori selectivi ai receptorului ER:

Tamoxifen (Nolvadex), indicat în carcinoamele mamare ER pozitive în pre- și postmenopauză. Utilizarea acestuia este propusă și în scop de prevenire a cancerului la femeile cu risc sporit. Utilizarea acestuia în testul IBIS1 (International Breast Cancer Intervention Study 1) la femeile cu risc sporit, timp de 5 ani, a diminuat cu 48% incidența carcinomului ER⁺. Rezultate pozitive s-au determinat și în urma recentului studiu ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter) care, de rând cu micșorarea riscului de recurențe

locale, a prezentat și o diminuare a riscului de dezvoltare a tumorilor contralaterale la 50% paciente cu carcinom mamar primar [10]. Aceasta a servit drept premisă pentru recomandarea Tamoxifenului timp de cel puțin 10 ani (în loc de 5) în tumori hormon-dependente.

Raloxifen, indicat cu scop profilactic pacientelor în postmenopauză, care suferă de osteoporoză și/sau posedă risc sporit pentru dezvoltarea unui carcinom invaziv. Utilizarea acestuia timp de 3 ani reduce incidența carcinomului invaziv cu circa 90% [11]. Recent, testul RUTH (*Raloxifen Use for The Heart*) a demonstrat că utilizarea raloxifenului timp de 5 ani reduce cu 55% riscul dezvoltării unui carcinom ER pozitiv, totodată diminuând cu 44% riscul afecțiunilor coronare [12]. Comparativ cu tamoxifenul, acesta dezvoltă mai puține reacții adverse, precum tromboze și cancere uterine [13].

Toremifen (Fareston) este indicat în special în tumorile ER pozitive, în postmenopauză.

Modulatorii de receptori ER își exercită funcția prin blocarea receptorului dat, ceea ce previne influența stimulatorie, proliferativă a estrogenului asupra celulei tumorale. Tamoxifenul este cel mai frecvent utilizat. Este un pro-medicament, metabolizat de citocromul P450 în 2 metaboliți activi: 4-hidroxi tamoxifen (4OH-TAM) și 4-hidroxil-N-desmetil-tamoxifen (sau endoxifen). Inactivarea acestor metaboliți are loc datorită citocromului CYP2D6. Polimorfismul uninucleotidic determinat include variații alelice, ceea ce determină un nivel diminuat de citocrom P450 și, în consecință, un nivel scăzut de metaboliți activi, fie mutații ce sporesc activitatea CYP2D6, similar micșorând efectul terapeutic. Pentru evitarea unui tratament inutil cu modulatori ER, este propus testul AmpliChipCYP450, capabil să determine circa 27 de variante de CYP2D6, implicate în rezistența la tratament hormonal. O altă cauză de rezistență la tamoxifen este domeniul ESR1/ESR2, care codifică ținta acestui medicament, receptorul ER. Discutabil este rolul deleției ER d5, determinată atât în carcinom, cât și în glanda mamară intactă. S-a determinat că recurențele timpurii, la 1 an de la începutul tratamentului, sunt asociate cu expansiunea clonală a celulelor tumorale, care posedă deleții ER d5 [14]. Ca sursă a rezistenței la tamoxifen este și amplificarea genetică a Cyclin D1 și PAK1 (p21-activated kinase 1), implicate în activarea expresiei receptorului ER, precum și supraexpresia p53 [15]. Aceste amplificări corelează cu riscul crescut de recurențe și micșorarea ratei de supraviețuire, în special la pacientele în premenopauză [16, 17].

b. Inhibitori de aromatază:

- *Non-steroidi*: Letrosol (Femara), Anastrozol (Arimidex);
- *Steroid*: Exemestan (Aromasin).

Cu predilecție sunt indicați în postmenopauză, tumori hormon-dependente. Acțiunea acestora este axată pe blocarea enzimei aromataza, responsabilă de conversia androgenilor în estrogeni, efect ce rezultă cu diminuarea drastică a nivelului de estrogeni în sânge, țesuturi, celule tumorale.

c. Antagoniști ai receptorului ER

Fulvestrant (Faslodex) are drept indicație carcinomul mamar metastatic, la femeile în postmenopauză, în caz de ineficiență a terapiei antiestrogenice cu alte preparate.

d. Inhibitori mTor

Everolimus (Afinitor) este indicat în carcinomul metastatic avansat, Her2 negative, la femeile în postmenopauză, în combinație cu Exemastan sau în caz de ineficiență a Anastrozolului și Letrosolului.

Drept țintă a inhibitorilor de aromatază servește enzima aromataza din familia citocromoxidazelor, codificată ca gena CYP19A1, numită și genă-aromataza. Expresia acesteia variază în limite largi în funcție de etnie. Activitatea sporită a aromatazei necesită creșterea dozei de inhibitori, astfel sporind riscul apariției reacțiilor adverse musculoscheletale [18]. Nu este încă complet definită tactica terapeutică a tumorilor hormon- pozitive în postmenopauză. Dacă tratamentul a debutat cu inhibitori de aromatază, este recomandat ca după 2 ani să fie schimbată pe tamoxifen și invers, inhibitorii sunt recomandați să substituie tamoxifenul după 5 ani în caz de prezență a metastazelor.

C. Supraexpresia Her2/neu sau tumorile Her2 pozitive. Her2 face parte din familia Her tirozin-kinaze: Her1 (sau EGFR), Her2, Her3, Her4. Blocarea de Her2 la nivel de genă și/sau receptor blochează proliferarea și induce apoptoza. În tumorile Her2⁺ sunt indicați:

1. Anticorpi monoclonali umanizați:

Trastuzumab (Herceptin) are drept țintă domeniul extracelular Her2, astfel prevenind activarea acestuia. Este indicat în combinație cu citotoxicele în terapia adjuvantă și metastatică. Din păcate, nu toate cazurile Her2⁺ răspund la tratament cu trastuzumab. Mai mult, tumorile metastatice inițial sensibile, deseori devin rezistente. Combinarea trastuzumabului și lapatinibului face posibilă evitarea dezvoltării rezistenței [19]. Amplificarea genei Her2 se determină în 10% cazuri carcinom ER⁺, ceea ce presupune utilizarea de rând cu tratamentul hormonal și a herceptinei. Însă, astfel de tumori (ER⁺-Her2⁺) se caracterizează prin incidența înaltă a recurențelor. Studiul HERA (*Herceptin Adjuvant*) și PHARE (*Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure*) nu au elucidat vre-un beneficiu la schimbarea duratei de tratament, astfel cura de 12 luni fiind comun acceptată [9, 20].

Trastuzumab-emtansin (T-DM1) este un anticorp conjugat cu mertansin, un agent inhibitor de microtubuli. Este indicat în tratamentul carcinomului metastatic, anterior tratat cu trastuzumab și/sau taxani.

Pertuzumab (Perjeta), fixându-se de domeniul extracelular Her2, previne dimerizarea acestuia. Are drept indicație carcinomul metastatic Her2⁺, în combinație cu Trastuzumab și Docetaxel, cu condiția lipsei unui tratament anti-Her2 sau citostatic antecedent.

2. Inhibitori de tirozin-kinază. Lapatinib (Tykerb) este mai efektiv în combinație cu Capecitabin în carcinomul metastatic Her2⁺, rezistent la antraciline, taxani și trastuzumab. Acționează asupra domeniului intracelular al receptorului Her2.

D. Carcinomul metastatic, avansat, inflamator și subtipurile triplu negative au drept indicație chimioterapia. Agenții utilizați cu predilecție sunt taxanii și antracilinele, urmați de alcaloizii de Vinca, derivații de platină.

Tratamentul personalizat contemporan, în funcție de subtipurile moleculare, acceptabil în practica cotidiană poate fi stratificat în felul următor [9]:

1. Luminal A: terapia endocrină este considerată de elecție pentru acest subtip. Însă, asocierea cel puțin a unuia din factori, precum și vârsta sub 35 de ani, grad histologic 3, metastaze în 4 și mai mulți nozi limfatici, recomandă asocierea citostaticelor. Deoarece aceste tumori sunt deseori refractare la chimioterapie, nu există o opinie unanim acceptabilă privind agentul citotoxic de elecție.

2. Luminal B. În cazurile Her2⁻ se indică terapie hormonală în combinație cu chimioterapia, în Her2⁺ - asocierea citotoxicelor (în special antraciline în cel puțin 6 cicluri) + anti-Her2 + tratament hormonal.

3. Her2⁺. În pofida faptului că acest subtip este bine definit molecular, tratamentul nu este unificat. Astfel, dacă pentru unii prezența supraexpresiei sau amplificării Her2 constituie o indicație absolută pentru terapia anti-Her2, există opinii ce iau în considerație și dimensiunea tumorii mai mare de 5 mm în combinație cu Her2⁺. Tactica terapeutică include anti-Her2+citotoxice+tratament hormonal. În chimioterapie sunt recomandate mai ales taxanii, apoi antracilinele.

4. Basal-like: tratament citotoxic, bazat pe antraciline și taxani.

Din cele expuse mai sus, reiese că medicina personalizată în carcinomul mamar poate fi considerată în faza sa incipientă. Un șir de studii corelează fenotipurile moleculare și beneficiile diverselor combinații de agenți terapeutici, dar sunt încă în faza evaluărilor clinice (MINDACT, TAILOR, RxPONDER). Luându-se în calcul natura multifactorială a acestui carcinom, sunt propuse un șir de medicamente "țin-tite" asupra diverselor mecanisme moleculare.

Grație rolului important al angiogenezei în dezvoltarea, invazia și metastazarea tumorii, sunt propuse medicamente capabile să blocheze această proprietate a neoplasmului. Categoriile de droguri cu efect anti-angiogenic:

1. inhibitori de metaloproteinaze matriceale: Marimastat, BAY 12-9566, CGS27023 A;

2. cu acțiune asupra factorilor endoteliali: Bevacizumab, SU5416, Angiozyme, Suramin;

3. inhibitori ai proliferării și migrării celulelor endoteliale: Antiintegrin avb3 Mab, TNP-470;

4. inhibitori tirozin-kinazici: SU011248 (Sunitinib Malate), PTK787/ZK (Vatalanib);

5. agenți cu diverse mecanisme de acțiune: Endostatină, Talidomid, inhibitori COX-2 (Celecoxib), antiestrogeni.

Unul din cei mai promițători agenți este bevacizumabul, un anticorp monoclonal cu acțiune asupra factorului de creștere a endoteliului vascular VEGF-A. Utilizarea solo a acestuia în tratamentul carcinomului metastatic a fost raportată inițial cu 9,3% răspuns pozitiv, iar în combinație cu vinorelbina în 31% a stopat progresia tumorii. Asocierea cu capecitabină în tumorile refractare la antraciline și taxani a determinat un răspuns pozitiv la circa 19% pacienți, însă s-a asociat cu reacții adverse frecvente precum hipertensiunea, proteinuria, trombemboliile [21]. Aceleași reacții au fost în-

registrate și la combinare cu paclitaxel, unde la 28% paciente tumora a fost sensibilă la tratament [22].

Studiile *in vitro* au raportat nivelul crescut de HIF-1a (hypoxia-inducible factors 1a) și VEGF în culturile celulare Her2⁺ [23]. Presupunerea că Her2 este implicat în reglarea VEGF sugerează combinarea bevacizumabului și trastuzumabului în subtipul Her2⁺.

Colaborarea receptorilor VEGF-EGFR (*epidermal growth factor receptor*) este considerată drept una din cauzele rezistenței la tratament anti-EGFR, iar combinarea acestuia cu bevacizumab ar presupune evitarea dezvoltării tumorilor refractare [24].

Însă expresia VEGF nu este o indicație obligatorie pentru terapia anti-angiogenică cu bevacizumab. S-a demonstrat faptul, că acționând în calitate de mitogen, VEGF este esențial în fazele precoce ale carcinogenezei, fenotipul vascular al tumorii în stadiile avansate fiind susținut de bFGF (*basic fibroblast growth factor*), TGFβ-1 (*transforming growth factor beta-1*), PLGF (*placenta growth factor*), PDEGF (*platelet derived endothelial growth factor*), potențiale noi ținte în terapia carcinomului mamar [25].

O altă "țintă" de viitor este țesutul adipos, considerat drept sursă de celule stem și sinteză locală de estrogeni. Un șir de glitazone (rosiglitazon, pioglitazon) stimulează expresia adiponectinei, cunoscută drept adipokină cu efect anti-proliferativ asupra celulelor tumorale [26].

Deși EGFR (sau HER1- *human epidermal growth factor receptor 1*) nu este un receptor specific celulelor bazale/stem, acest marker este frecvent utilizat în delimitarea subtipului *Basal-Like* de alte fenotipuri triplu-negative. Expresia înaltă a acestui receptor a încurajat utilizarea acestuia drept "țintă" a cetuximabului, un anticorp monoclonal umanizat, precum și a inhibitorilor de tirozin-kinază, gefitinib, erlotinib [27].

În subtipul *Basal-like*, asociat cu mutații BRCA, sună promițător rezultatele utilizării combinate a BSI-201 (PARP inhibitor) cu gemcitabina/carboplatina [28].

Concluzii

Carcinomul mamar este o entitate nosologică heterogenă, caracterizată prin aberații genetice și mecanisme intra/extracelulare specifice, grupate în subtipuri moleculare intrinseci, imunohistochimic identificabile. Tratamentul contemporan are la bază subtipurile moleculare, iar delimitarea acestora este faza incipientă a unui tratament personalizat în carcinomul mamar.

References

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-752.
2. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology*. 2011;5(1):5-23.
3. Tan SH, Lee SC, Goh BC, et al. Pharmacogenetics in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8027-8041.
4. Shimizu C, Fujiwara Y. Personalized systemic treatment for breast cancer patients: is it a reality? *Breast Cancer*. 2008;15(2):141-144.
5. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001;7:201-204.
6. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103:2241-2251.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects

of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717.

8. Cho SH, Jeon J, Kim SI. Personalized medicine in breast cancer: a systematic review. *J Breast Cancer*. 2012;15(3):265-72.
9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
10. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-816.
11. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1751-1761.
12. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355:125-137.
13. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2727-2741.
14. Gallacchi P, Schoumacher F, Eppenberger-Castori S, et al. Increased expression of estrogen-receptor exon-5-deletion variant in relapse tissues of human breast cancer. *Int J Cancer*. 1998;79(1):44-48.
15. Lundgren K, Holm K, Nordenskjöld B, et al. Gene products of chromosome 11q and their association with CCND1 gene amplification and tamoxifen resistance in premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(5):R81.
16. Jirstrom K, Stendahl M, Rydén L, et al. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification. *Cancer Res*. 2005;65(17):8009-8016.
17. Kim HS, Yom CK, Kim HJ, et al. Overexpression of p53 is correlated with poor outcome in premenopausal women with breast cancer treated with tamoxifen after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;121(3):777-788.
18. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1407-1416.
19. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1124-1130.
20. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:741-748.
21. Rugo HS. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data. *Oncologist*. 2004;9(suppl 1):43-49.
22. Miller KD. The role of ErbB inhibitors in trastuzumab resistance. *Oncologist*. 2004;9(Suppl 3):16-19.
23. Laughner E, Taghavi P, Chiles K, et al. HER2 (neu) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression. *Mol Cell Biol*. 2001;21:3995-4004.
24. Clarke K, Smith K, Gullick WJ, et al. Mutant epidermal growth factor receptor enhances induction of vascular endothelial growth factor by hypoxia and insulin-like growth factor-1 via a PI3 kinase dependent pathway. *Br J Cancer*. 2001;84:1322-1329.
25. Yoshiji H, Harris SR, Thorgeirsson UP. Vascular endothelial growth factor is essential for initial but not continued *in vivo* growth of human breast carcinoma cells. *Cancer Res*. 1997;57(18):3924-3928.
26. Yee LD, Williams N, Wen P, et al. Pilot study of rosiglitazone therapy in women with breast cancer: effects of short-term therapy on tumor tissue and serum markers. *Clin Cancer Res*. 2007;13:246-252.
27. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-5374.
28. O'Shaughnessy J, Yoffe M, Osborne C, et al. Triple negative breast cancer: a phase 2, multi-center, open-label, randomized trial of gemcitabine/carboplatin (G/C), with or without BSI-201, a PARP inhibitor. *Cancer Res*. 2009;69:193S-S.



Profesorul universitar Alexandru Izvoreanu face parte din generația celor, pentru care medicina este un domeniu misterios și interesant, cărui și-au dedicat întreaga viață, forțele, inteligența și tot ce au mai bun. Prin muncă asiduă, dăruire de sine și talent, acești oameni și-au atins scopul, au devenit excelenți specialiști, personalități bine cunoscute în medicina națională și de peste hotare. Marea sa pasiune este cardiologia.

Dl Alexandru Izvoreanu s-a născut la 15 octombrie 1934, în satul Popeștii de Sus, județul Soroca. După absolvirea școlii de 7 ani din satul natal, în mod intuitiv și-a ales calea cea mai potrivită firii și spiritului personal - medicina. A învățat la Școala medicală din Soroca, pe care a absolvit-o cu diplomă de merit, fiind admis fără examene la Institutul de Medicină din Chișinău. A fost printre fruntașii promoției anului 1958, finalizându-și studiile cu diplomă de eminentă.

Timp de 3 ani a activat în calitate de medic de circumscripție în satul Bujor din raionul Hâncești. La începutul anilor 60, când au fost întreprinse măsuri curajoase de renaștere a medicinei naționale, dl Alexandru Izvoreanu a fost admis prin concurs în aspirantură la Catedra Medicină internă, condusă de renumitul profesor Nicolae Starostenco, care la rândul său, a fost unul din discipolii marelui savant Nicolae Strajesco, originar din Moldova. După absolvirea aspiranturii, susține teza de doctor în științe medicale, trecând consecutiv toate treptele didactice universitare – asistent, conferențiar, șef de catedră, profesor universitar.

Anul 1978 este unul de cotitură în biografia sa profesională. Fiind îndemnat de rectorul Vasile Anestiade, acceptă să meargă la o stagiere la Centrul cardiologic din Moscova (condus de academicianul Evghenii Ciazov). Întorcându-se de la Moscova, în 1983 devine șef de curs la Catedra de cardiologie din cadrul Facultății de Perfecționare a Medicilor, pe care a condus-o timp de 20 de ani. Concomitent, a participat direct la crearea întregului sistem de asistență cardiologică din Moldova, fiind numit și specialistul principal în cardiologie al MS al Republicii Moldova.

La această etapă, dl profesor a participat la fondarea Institutului de Cercetări Științifice în domeniul cardiologiei, fiind numit în funcția de vicedirector al instituției nou-create.

Profesorul Izvoreanu a desfășurat o activitate clinică intensă, deplasându-se în teritoriu și acordând consultații calificate pacienților din orașe și sate. A contribuit considerabil la perfecționarea cadrelor medicale în domeniul cardiologiei. A elaborat un ciclu de studii privind profilaxia bolilor cardiovasculare în spațiul rural.

Cu multă pasiune și abnegație și-a prestat munca didactică. În cadrul catedrei, a elaborat multe lucrări metodologice, a aplicat cu pricepere programele de studiu.

A participat, prezentând unele comunicări și rapoarte științifice în cadrul congreselor, simpozioanelor internaționale din Moscova, Milano, București, Amsterdam ș. a. A fost ales membru de onoare al Societății de Cardiologie din România.

Pe lângă activitatea didactică, clinică și științifică, dl profesor Izvoreanu a mai fost cooptat și în alte posturi responsabile. A fost conducător de practică a facultății Medicină generală și prodecan la aceeași facultate. Ani la rând a muncit în funcția de secretar responsabil al Comisiei de admitere la USMF „Nicolae Testemițanu”.

În 1993, se învrednicește de titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Munca nobilă de o viață i-a fost apreciată prin decernarea Premiului de Stat al Republicii Moldova pentru știință și tehnică, împreună cu un grup de specialiști din domeniu (1994).

De o importanță majoră este contribuția dlui profesor în cadrul ciclului postuniversitar, instruind și dăruindu-și cu generozitate cunoștințele, acumulate timp de o viață pe tărâmul cardiologiei.

Dl profesor Alexandru Izvoreanu este un clinician și cercetător experimentat în medicina internă și cardiologie, a pregătit mulți discipoli, inclusiv 5 doctori în medicină. A publicat peste 140 de lucrări științifice, fiind coautor la 2 manuale de Medicină internă. A fost decorat cu ordinele „Insigna de onoare” (1986) și „Gloria Muncii” (2004). În prezent este profesor consultant la Clinica Medicină Internă nr. 5.

Multstimat profesor universitar Alexandru Izvoreanu, la aniversarea a 80-a de la naștere, întreg corpul profesoral-didactic și discipolii Dumneavoastră vin cu pietate să Vă ureze multă sănătate, alături de colegi și familie, energie și forțe pentru noi realizări în viitor.

La mulți ani!

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



Obstetrician-ginecolog, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră obstetrică și ginecologie, Valentin Friptu s-a născut la 11 octombrie 1954, în satul Izvoare, raionul Făleşti. Părinții și-au educat cei trei copii în spiritul onestității, al demnității și al cultului pentru muncă. Copilăria și anii de tinerețe s-au perindat în satul natal. A absolvit școala de cultură generală, păstrând numai amintiri plăcute despre această etapă a vieții.

În același an, după absolvire, a devenit student al Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău. Student fiind, din septembrie 1974 până în iunie 1977, lucrează concomitent în calitate de felcer la spitalul nr. 4.

Absolvind facultatea de Medicină a Institutului de Medicină, în 1977, soarbe cu aviditate din spiritul marilor somități ale specialității Gh. Paladi, E. Gladun, I. Metaxa, P. Roșca, Gh. Marcu, M. Gherman, M. Ștemberg și mulți alții și își dedică întreaga viață medicinei. Profesând până astăzi în acest sector complicat, dar sublim al obstetricii și ginecologiei, îi slujește în continuare cu devotament, seriozitate și dragoste. A considerat că această meserie nu se poate face oricum, ci ea necesită și o formare etică adecvată, o dăruire deplină. Pentru aceasta se pregătește intens, manifestând o perseverență neobosită, urmând un program vast de pregătire în domeniu prin numeroase cursuri de perfecționare, schimburi de experiență etc. Având o forță de muncă ieșită din comun, un spirit deosebit, s-a ridicat an de an tot mai sus pe scara ierarhică și valorică.

Carierea sa de savant și-a început-o în august 1977, în cadrul Laboratorului Central de Cercetări Științifice al Institutului de Medicină din Chișinău, unde a activat până în 1979. Din septembrie 1979, a debutat ca obstetrician-ginecolog la spitalul nr. 1 din Chișinău. În 1981, a făcut prima perfecționare în obstetrică și ginecologie în orașul Kiev.

Din septembrie 1982 până în august 1984, urmează secunda-riatul clinic special în orașul Harkov, Ucraina. Aici și-a continuat activitatea de cercetare în vederea pregătirii tezei de doctor în medicină, pe care o susține cu succes în octombrie 1984.

În perioada care a urmat, devine medic șef-adjunct pe probleme de obstetrică și ginecologie la Spitalul Municipal nr. 1 din Chișinău. Colegii, care au avut onoarea să activeze în colectivul, condus de doctorul în medicină Valentin Friptu, care împlinise vârsta de numai 30 de ani, o numesc „epoca de aur” a acestei maternități.

În 1988, dl Valentin Friptu devine cercetător științific superior al ICSOSM și C, asistent universitar, iar în 1994 susține teza de doctor habilitat în științe medicale. În 2000, este numit șef catedră de obstetrică și ginecologie, iar în 2004 i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar.

În toți acești ani de muncă asiduă, a dat literaturii medicale basarabene lucrări de valoare, publicate și prezentate la diferite întruniri științifice: 12 monografii și manuale, consacrate obstetricii și ginecologiei, peste 200 de articole științifice. Activitatea sa științifică s-a soldat cu o mulțime de lucrări metodice publicate. În calitatea sa de profesor universitar contribuie enorm la formarea tinerilor medici, oferindu-le cu generozitate toate cunoștințele și abilitățile pe care le posedă. A elaborat ghiduri și compendii, recomandări

metodice care, prin valoarea lor didactică, sunt de un real folos pentru instruirea studenților, doctoranzilor, medicilor în domeniu. Este autor al protocoalelor naționale în obstetrică și ginecologie, în transfuziologie, în infecții nosocomiale. Este la fel de versat și în domeniul proprietății intelectuale. Fiind un strălucit inovator și implementând în activitatea cotidiană propriile invenții și inovații, obține 14 patente, medalii de aur și argint la diferite expoziții internaționale. Sub îndrumarea ilustrului savant au fost susținute 12 teze de doctor în științe medicale. A participat la o multitudine de foruri științifice naționale.

Competențele sale de obstetrician-ginecolog, de manager responsabil au contribuit la numirea sa, în 1997, în funcția de specialist principal netitular în domeniu al Ministerului Sănătății.

Este mereu la înălțime și ca Președinte al Societății de Obstetrică și Ginecologie din RM; membru al Consiliului Științific ICSOSM și C, vicepreședinte al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România; membru al Societății de Reproducere Umană Asistată din Ucraina; membru al Societății „Мать и Дитя” din Moscova; membru al Societății de Colposcopie din Italia; membru al colegiului de redacție al Revistei de Perinatologie din Republica Moldova, al revistei „Gineco-Ro” din România, precum și al revistei „Sănătatea copiilor și adolescenților” din Moscova; membru al Asambleei de Științe a Moldovei.

Fiind atent și receptiv la tot ce i se oferă în viață, muncește cu abnegație și își croiește drum în mediul medical privat, înființând în 1997 prima maternitate privată din țară – „Extramed”, iar în 2009 – centrul medical privat de reproducere umană asistată „New Med Life”, cu implementarea celor mai avansate tehnologii, reușind în 2012, pentru prima dată în Republica Moldova, nașterea unui copil *in vitro* din embrioni congelați.

A organizat multiple conferințe naționale cu participarea savanților din mai multe țări ale lumii. În 2010, a organizat al V-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională a peste 50 de delegați din 15 țări.

Pentru activitate prodigioasă, muncă creatoare și ca autor al manualului în limba română „Ginecologie neoperatorie” în 1997, i s-a conferit titlul onorific de Laureat al Premiului de Stat.

Temeinic și multilateral pregătit, înzestrat cu calm, bunătate, conștiinciozitate, însușind tehnici chirurgicale complicate, tehnologii moderne ale reproducerii umane, metode endoscopice uroginecologice, este în stare să rezolve cu succes multiplele probleme ale specialității.

Valentin Friptu este un renumit obstetrician-ginecolog, preocupat fiind în mod deosebit de dezvoltarea și modernizarea ramurii, militează permanent pentru contacte științifice și colaborări cât mai ample în domeniul său de activitate.

Este căsătorit. Are două fiice, care i-au urmat calea și care i-au dăruit și patru nepoți.

Spirit independent, conștient că este imposibil de a ieși învingător în cauze în care nu crede, este întotdeauna prezent acolo unde convingerile și simțirea îl îndeamnă. Profesorul Valentin Friptu, un om ce-și iubește semenii, țara, istoria, cultura și tradițiile, luptă pentru sănătatea mamei și copilului, prin calitățile sale deosebite este un etalon al profesionalismului și un exemplu demn de urmat pentru generațiile care urmează.

Multstimat domnule profesor, întreaga comunitate universitară Vă felicită cu împlinirea acestei frumoase vârste și Vă dorește sănătate, fericire alături de cei dragi, multe, multe realizări importante în domeniul pe care-l profesati, rezultate excelente în tot ce realizați și recunoștință din partea discipolilor.

La mulți ani!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF “Nicolae Testemițanu”



Dl Valeriu Cușnir, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, s-a născut la 7 septembrie 1954, în orașul Chilia, regiunea Odesa (fostul județ Ismail) în familia lui Nicon și Maria Cușnir.

Studiile și le-a făcut la școala medie moldovenească nr. 10, ulterior școala mixtă nr. 2, din orașul Chilia, pe care a absolvit-o cu mențiuni în 1971.

În același an a luat admiterea la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea de Medicină generală, pe care a absolvit-o în 1977.

Și-a început activitatea profesională în calitate de medic practician oftalmolog în raionul Anenii Noi.

În 1978, și-a continuat instruirea prin internatură la specialitatea Oftalmologie în cadrul Clinicii de Oftalmologie a Spitalului Clinic Republican. Ulterior, timp de trei ani (1979-1981), a fost medic al unei unități militare în cadrul Armatei Sovietice. Din 1981 până în 1988 a activat în calitate de medic oftalmolog la spitalul și policlinica Cancelariei de Stat a RSSM.

În perioada 1989-1992, a făcut studii de doctorat (aspiratură), pe care le-a finalizat cu susținerea tezei „Deviațiile clinico-imunologice și biochimice ale organului vizual în hepatita cronică activă și ciroza ficatului” în cadrul Institutului de Cercetări Științifice în Oftalmologie „Helmholtz”, or. Moscova, Rusia și cu obținerea gradului științific de doctor în științe medicale, în 1993.

Din 1992 până în 1999, a exercitat obligațiunile de asistent universitar la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, catedra Oftalmologie, unde peste câțiva ani a avansat în postul de conferențiar cu conferirea ulterioară a titlului științifico-didactic de conferențiar universitar.

La același Institut de Cercetări Științifice în Oftalmologie „Helmholtz”, or. Moscova, și-a făcut și studiile de postdoctorat (doctoratură) cu susținerea tezei de doctor habilitat în științe medicale cu tema: “Clinica, diagnosticul, patogeniza și tratamentul patologiilor oculare asociate cu infectarea cu virusul hepatitei B”, în 2001.

Din 2004 până în prezent, activează în calitate de profesor universitar la catedra Oftalmologie, director al Clinicii de Oftalmologie nr. 2 și șef al Cursului de educație continuă a medicilor oftalmologi în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Realizările dlui Valeriu Cușnir sunt multiple și importante. A creat în Republica Moldova școala științifică de studiere a etiologiei inflamațiilor oculare și a elaborat tehnologii de tratare a lor.

A pregătit 5 doctori în științe medicale. În 2014, au fost prezentate și discutate la ședințele catedrei încă 2 teze de doctor în științe medicale.

A elaborat lucrări de o adevărată valoare: 1 monografie, 1 ghid, 11 îndrumări metodice pentru rezidenți și medici oftalmologi, 57 de articole științifice, 35 de inovații și 8 brevete de invenții, mai mult de 100 de teze ale rapoartelor științifice. A contribuit la dotarea cu echipament de diagnostic și tratament chirurgical, precum și consumabile a Clinicii de Oftalmologie nr. 2 (Spitalul “Sfânta Treime”, Spitalul Clinic Central al Căilor Ferate, Spitalului Internațional MedPark), Spitalului raional Florești și altor spitale raionale; Clinicii de oftalmologie nr. 1 (SCR). A participat la organizarea secției Oftalmologie și echiparea cu utilaj performant a cabinetului de diagnostic și sălii de operații a spitalului raional Florești, conform acordului de colaborare Olanda – Republica Moldova. A efectuat intervenții de cataractă în raioanele Florești și Soroca la mai mult de 600 de pacienți, salvându-i astfel de cecitate și îmbunătățindu-le esențial calitatea vieții. A consultat și acordat ajutor chirurgical (laser, vitrectomie, plombaj extern și intern) pacienților cu retinopatie diabetică, dezlipire de retină, hemoftalm, edem macular. A organizat și conduce până în prezent serviciul de prelevare și transplant al corneei din Clinica de oftalmologie nr. 2 (spitalul „Sfânta Treime”). A efectuat prima operație de transplant în Republica Moldova, în 2013. Până în prezent s-au efectuat mai mult de 50 de operații și circa 60 de prelevări de cornee.

A organizat 3 conferințe științifico-practice ale oftalmologilor din municipiul Chișinău și din teritoriul RM cu participare internațională (România, Ucraina, Belgia, Norvegia, Rusia (2007, 2009, 2013)). Școlarizarea medicilor oftalmologi și rezidenților se efectuează anual cu implicarea specialiștilor de peste hotarele Republicii Moldova (SUA, Norvegia). A participat la organizarea cursurilor de Optometrie, dedicate diagnosticului și tratamentului anomaliilor de refracție pentru medicii rezidenți, cu implicarea specialiștilor în domeniu din Australia, Canada și Norvegia, cu susținerea financiară a guvernului Norvegiei.

Dl Valeriu Cușnir a îndeplinit și diverse funcții publice de: membru al Comisiei de Experți pe lângă CSA, specialitatea „Chirurgie”; membru al Consiliului facultății și Senatului USMF „Nicolae Testemițanu”; membru al Asambleei AȘM; membru al Consiliului Internațional de Experți în domeniul studiului glaucomului; membru al Societății Oftalmologilor din România și Rusia; membru al Colegiului de redacție al revistei Oftalmologia (România); membru al Colegiului de redacție al revistei Новости глаукомы (Rusia); Președinte al Societății Oftalmologilor din municipiul Chișinău; vicepreședinte al Asociației Obștești a Oftalmologilor din Republica Moldova.

Pentru activitatea prodigioasă și realizările remarcabile în domeniul oftalmologiei, dl Valeriu Cușnir a fost decorat cu ordinul “Gloria muncii” în 2013 și medaliile „Dimitrie Cantemir” și „Nicolae Testemițanu”, în 2014.

A obținut medalii de aur și argint în cadrul expozițiilor de invenție naționale și internaționale: medalia de Aur AGEPI “In-foinvent” – 2011, medalia de Argint AGEPI-Infoinvent – 2012, medalia de Aur – National Inventions Institute, Iași – 2012, medalia de Argint EURO-INVENT, Iași – 2013.

Stimate dle Valeriu Cușnir, întreaga comunitate *Alma Mater* Vă aduce cordiale felicitări cu ocazia aniversării și Vă dorește noi și remarcabile realizări profesionale, multă sănătate și succese în tot ceea ce faceți în domeniul oftalmologiei. 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, V-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, Р-R, С-S, Т-T, У-U, Ф-F, Х-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 NE. 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 aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele interesate 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, V-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, Р-R, С-S, Т-T, У-U, Ф-F, Х-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ь se omit. Imediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. 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 приводятся 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 экспериментального 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, V-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, Р-R, С-S, Т-T, У-U, Ф-F, Х-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ь опускают. Сразу же после транслитерации приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Адрес редакции
Пр. Ștefan cel Mare, 192
Кишинёв, MD-2004
Республика Молдова
Телефон: +37322244751
Факс: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org